

GEBRUIK VAN SUPRELORIN® BIJ DE REU

VRAAG

Bij een mannelijke, intacte saluki van 5 jaar oud werden prostaatscysten vermoed. Bij een eerdere raadpleging werd de reu daarvoor behandeld door een dierenarts met een implantaat met Suprelorin®, een GnRH-agonist (13/02/2009). Nu, een hele tijd later wil de eigenaar met de hond naar het buitenland (Engeland) om hem in te zetten als dekru (11/2009). Het probleem stelt zich dat de hond noch libido, noch interesse voor teven vertoont. Bovendien zijn beide testikels erg klein. Wat kan er nog gedaan worden? Hoe lang werkt zo'n implantaat en kan het verwijderd worden?

ANTWOORD

Prostaatproblemen komen veelvuldig voor bij volwassen, intacte reuen. Bij ongeveer de helft van de reuen ouder dan 5 jaar is er sprake van een vergroting van de prostaat. Benigne prostaathypertrofie (BPH) komt het meeste voor. Bij deze saluki zou er sprake zijn van prostaatscysten, die vaak geassocieerd zijn met BPH.

De hond werd bij een eerdere consultatie door een dierenarts behandeld met Suprelorin®. Dit is een recent ontwikkeld geneesmiddel om gezonde, niet-gecastrateerde, geslachtsrijpe reuen tijdelijk onvruchtbaar te maken. Het actieve bestanddeel is desloreline, een GnRH-agonist. Gonadotroop releasing hormoon regelt de afgifte van andere hormonen die bij de vruchtbaarheid betrokken zijn, zoals follikel stimulerend hormoon (FSH), dat de sertolicellen die de spermacellen voeden, stimuleert, en luteïniserend hormoon (LH), dat de Leydigcellen stimuleert om testosteron af te geven, wat ook nodig is voor de spermatogenese. De initiële toediening van het medicament zorgt voor een stijging van FSH en LH en dus voor een stijging van de testosteronproductie. Een aanhoudende afgifte van lage doses desloreline onderdrukt echter de functie van de hypofysairegonadale as (er treedt een downregulatie op van zowel FSH als LH). De synthese en/of vrijstelling van FSH en LH, de hormonen die verantwoordelijk zijn voor het onderhouden van de fertiliteit, worden geremd. Er treedt geen stimulatie van de sertolicellen en de cellen van Leydig meer op, waardoor eveneens de testosteronproductie onderdrukt wordt. Suprelorin® wordt op de markt gebracht onder de vorm van een implantaat met gecontroleerde afgifte dat subcutaan moet ingebracht worden. Het implantaat onderdrukt de productie van testosteron gedurende een periode van minstens 6 maanden en bootst op die manier de effecten van castratie na zonder dat een chirurgische ingreep moet worden uitgevoerd.

De klinische effecten van Suprelorin® op korte en lange termijn zijn de volgende :

- daling van het testosterongehalte in het bloed
- verminderd libido
- verkleining van de testikels met ongeveer een derde
- verminderde spermatogenese: inductie van tijdelijke onvruchtbaarheid

- daling van de spermaproductie
- afname van de beweeglijkheid van het sperma
- daling van het volume van het ejaculaat
- verminderd vermogen om te ejaculeren

Suprelorin® is alleen geregistreerd voor tijdelijke chemische sterilisatie bij de intacte reu. Momenteel wordt onderzocht of het preparaat nog voor andere indicaties kan gebruikt worden. Zo wordt het ook getest voor de toepassing bij goedaardige prostaathypertrofie, prostaatumoren en voor urine-incontinentie na castratie/sterilisatie. Toch moet er afgeraden worden om dit product te gebruiken bij een dekru met prostaatproblemen. Er treedt initieel immers een flare-effect op, waarbij er de eerste weken na de implantatie meer FSH en LH vrijgesteld worden, wat leidt tot een verhoging van testosteron en dihydrotestosteron. Dit zijn net de hormonen die prostaatproblemen veroorzaken/verergeren.

In het onderhavige geval was het dus niet verstandig om Suprelorin® toe te dienen aan een dekru waarbij prostaatscysten vermoed werden. De enige goede behandeling van prostaatscysten is de chirurgische benadering. Vroeger werd vooral de meer invasieve methode van chirurgisch debridement, omentalisatie, marsupialisatie en het plaatsen van drains toegepast. Een recentere techniek omvat de drainage van de cysten onder echobegeleiding. Het is bij beide technieken mogelijk dat de behandeling herhaald moet worden. Aangezien prostaatscysten vaak geassocieerd zijn met het voorkomen van BPH, kan er aansluitend ook een medicamenteuze therapie opgestart worden met als doel de prostaat in omvang te doen afnemen. Ypozane® en Finasteride® zijn hiervoor geregistreerd.

Een behandeling met Suprelorin® is in het voorliggende geval bovendien tegenaangewezen omdat het om een dekru gaat. Het middel zorgt immers voor het verdwijnen van het libido en het stilvallen van de spermaproductie. Ypozane® is een betere keuze omdat het geen invloed heeft op de kwaliteit van de hond als dekru.

Wat kan men doen om de seksuele functie te herstellen?

De duur van de onderdrukking van de seksuele functie varieert van reu tot reu, afhankelijk van de gevoeligheid voor het product. De onderdrukking van de testosteronproductie duurt gemiddeld langer bij honden van kleinere rassen.

Uit klinische proeven is gebleken dat het testostonegehalte bij 80% van de honden behandeld met Suprelorin®, binnen de 12 maanden terug normaal is. Na 18 maanden is dit 98%.

Zodra het testostonegehalte opnieuw zijn normale niveau heeft bereikt, herstelt de vruchtbaarheid zich niet onmiddellijk, aangezien de spermatogenese bij de hond 7 tot 9 weken duurt.

Bij de saluki bevond het testostonegehalte zich nog niet op het normale peil, waardoor de hond geen libido had en geen interesse voor teven vertoonde.

Hoe wordt de hond het beste behandeld?

Het implantaat is biodegradeerbaar waardoor men moet wachten tot het implantaat is uitgewerkt. Een grondig onderzoek van de prostaat van de hond is aan te raden omdat de prostaatcysten niet adequaat behandeld werden door de vorige dierenarts. De prostaat kan echografisch gecontroleerd worden op een eventuele vergroting of op de aanwezigheid van cysten. Prostaatcysten moeten chirurgisch behandeld worden (cf. supra). Is er ook sprake van BPH dan kan men opteren voor Ypozane® (osaterone acetaat), dat een krachtige progestagene en anti-androgene werking heeft, zonder dat het libido en de spermakwaliteit worden aangetast. Gedurende 1 week moet dagelijks een tablet per os gegeven worden. Het product blijft 5 maanden actief. Finasteride® is een ander alternatief. Het is een 5 α -reduc-

taseremmer waardoor testosteron niet meer omgezet wordt in dihydrotestosteron in de prostaat. Tenslotte is Flutamide® een niet-steroidale competitieve antagonist van de androgeenreceptor. Dit product dient dagelijks te worden toegediend met een maximale prostaatatrofie 6 weken na de start van de behandeling. Er is geen effect op de spermaproductie, de fertiliteit en het libido, maar er is een daling van de testiculaire diameter.

L. Verboven, E. Kindermans, K. Colpaert, M. Pille
Studenten 3^{de} master diergeneeskunde
o. l. v. Prof. dr. A. Van Soom
Vakgroep Voorplanting, Verloskunde en
Bedrijfsdiergeneeskunde,
Faculteit Diergeneeskunde,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

COMBINATIEVACCINS VOOR VARKENS

VRAAG

Zijn combinatievaccins even geschikt als enkelvoudige vaccins bij varkens?

ANTWOORD

Het wordt nu algemeen aanvaard dat een specifieke immuunrespons geïnitieerd wordt door een pro-inflammatoire respons. Hierbij worden cytokinen en chemokinen vrijgesteld die antigeen presenterende cellen aantrekken naar de ontstekingsplaats en deze cellen activeren. Deze antigeen presenterende cellen samplen het antigeen, matureren en migreren naar georganiseerd lymfoïd weefsel, zoals de lymfeknopen, waar T- en B-lymfocyten worden geactiveerd (specifieke immuunrespons). Tijdens hun migratie naar de lymfeknopen beginnen de antigeen presenterende cellen het gesampled antigeen te verwerken en presenteren bepaalde kleine stukjes van dit antigeen peptiden van 12 tot 25 aminozuren groot aan hun oppervlak aan T-helper (Th) cellen. Dit zijn CD4+ lymfocyten. Herkennen deze lymfocyten een gepresenteerde peptide dan produceren de Th-cellen cytokinen die “helpen” bij de activering en differentiatie van andere immunocellen. Er werden al 5 verschillende Th-cel populaties geïdentificeerd, namelijk Th1-, Th2-, Th3-, Th17- en T-regulatorische cellen. Deze subpopulaties produceren verschillende cytokinen en het is de balans van de geproduceerde cytokinen die de immuunrespons in een bepaalde richting doet verlopen. Zo ontstaan er sterke antistofresponsen als Th2-cytokinen overwegen.

Niet elk antigeen is voldoende immunogeen om een sterke respons te induceren. Dit is dikwijls te wijten aan het feit dat deze antigenen een onvoldoende sterke pro-inflammatoire respons induceren. In dat geval kan de immuunrespons sterk verbeterd worden door een adjuvans toe te voegen. Eén van de eigenschappen van een adjuvans is dat het de pro-inflammatoire respons verhoogt. Sommige adjuvantia induceren daarenboven zelf cytokinen zodat de im-

muunrespons zich meer in de richting van één van de Th-cellen ontwikkelt. Deze adjuvantia moduleren dus de immuunrespons. De uiteindelijke immuunrespons die ontstaat bij het toedienen van geadjuveerd antigeen, is dus de resultante van de effecten van het antigeen en het adjuvans.

Voegt men nu een tweede antigeen toe aan dit vaccin, zoals dat het geval is bij combinatievaccins, dan kan dit tweede antigeen ook de uitkomst van de immuunrespons tegen het eerste antigeen beïnvloeden. Dit hangt onder meer af van zijn intrinsiek vermogen om pro-inflammatie te veroorzaken of door de aanwezigheid van immunodominante T-celepipoten op het tweede antigeen. Vandaar is het erg belangrijk om steeds uit te testen of het combineren van 2 of meer antigenen in een vaccin invloed heeft op de protectieve immuniteit die men wil bekomen tegenover elk van de pathogenen.

Een vraag die dan zou gesteld kunnen worden is of het dan niet beter is verschillende vaccins op verschillende plaatsen toe te dienen. Echter, ook hier speelt het intrinsieke vermogen van het antigeen om pro-inflammatoir/immunodominant te werken een belangrijke rol. Zo werd door ons vastgesteld dat wanneer 1 antigeen immunodominanter is dan het andere antigeen en op een andere plaats wordt toegediend, het immunodominante antigeen nog steeds in staat is de immuunrespons naar zich toe te trekken, waardoor de immuunrespons tegen het tweede antigeen verzwakt.

Dus om terug te komen op de vraag “Zijn combinatievaccins even geschikt als enkelvoudige vaccins?” is het antwoord ja, mits hun effectiviteit voorafgaandelijk duidelijk is aangetoond. Echter, wanneer dit niet het geval is en men 2 vaccins combineert door ze samen toe te dienen of apart doch gelijktijdig toe te dienen, dan is hun effectiviteit niet gegarandeerd.

Prof. dr. E. Cox
Vakgroep Virologie, Parasitologie en Immunologie
Faculteit Diergeneeskunde, Ugent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

SALMONELLOSE ALS OORZAAK VAN ABORTUS BIJ SCHAPEN

VRAAG

Onlangs hebben er 2 schapen van een kinderboerderij in mijn praktijk geaborteerd. De schapen hadden ook diarree. Kan dat salmonellose zijn?

ANTWOORD

Salmonellose is zeker een mogelijke oorzaak.

Salmonellose bij schapen kan onderverdeeld worden in twee belangrijke groepen. *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype *abortus ovis* is een schaapspecifiek serotype met abortus als voornaamste symptoom. Daarnaast kunnen ook andere serotypen, zoals *Salmonella typhimurium*, *Salmonella montevideo* en *Salmonella dublin* abortus veroorzaken bij schapen. In deze gevallen betreft het niet-speciesspecifieke serotypen met een potentieel zoönotisch gevaar voor de mens.

Er zijn geen gegevens bekend over het voorkomen van *Salmonella abortus ovis* in België, maar waarschijnlijk komt het hier zelden voor. Het wordt steeds in een kudde binnengebracht via een besmet schaap en niet via andere infectiebronnen, zoals water, voeder of andere dieren. Vooral infecties op 2 tot 4 maanden dracht kunnen abortus tot gevolg hebben, terwijl infecties tijdens de laatste maand van de dracht meestal geen effect hebben. De ooien zijn slechts zelden ziek en diarree is heel zeldzaam. Zieke ooien hebben meestal metritis of eventueel peritonitis door secundaire bacteriële infecties (Gonzales, 2000).

Salmonellose veroorzaakt door *Salmonella typhimurium*, *Salmonella montevideo* en *Salmonella dublin* wordt echter veel vaker geassocieerd met ziekte bij ooien. De belangrijkste symptomen naast abortus zijn diarree, septicaemie en in 10% van de gevallen sterfte. Bij deze serotypen gebeurt de infectie via besmet voeder, besmet water of dicht contact met besmette dieren. Alhoewel de combinatie van abortus en diarree typisch gezien wordt bij salmonellose, is verder diagnostisch onderzoek in elk geval noodzakelijk om de diagnose te bevestigen. In de differentiaaldiagnose van abortus zijn volgende oorzaken bij schapen het meest belangrijk *Chlamydomphila abortus*, *Toxoplasma gondii*, *Campylobacter*, *Listeria monocytogenes* of *Coxiella brunetti*. De omzendbrief van FAVV van eind 2009 vermeldt trouwens dat elke schapen- of geitenhouder bij verwerping verplicht de dierenarts moet contacteren en de nodige monsters moet laten bezorgen aan DGZ in het kader van het abortusprotocol kleine herkauwers. Volgende monsters dienen genomen te worden: een gestold bloedmonster van het moederdier, het verworpen lam, de nageboorte en indien geen lam en nageboorte beschikbaar zijn, een droge swab van de vaginale uitvloeiing. De stalen worden onderzocht op brucellose, *Chlamydomphila*, *Toxoplasma*, *Campylobacter*, *Listeria*, Q-fever, blauwtong en schimmels. Voor 2010 zullen dan in België ook dui-

delijke gegevens bekend zijn over de meest voorkomende oorzaken van abortus bij schapen.

Uit verschillende buitenlandse onderzoeken is gebleken dat *Chlamydomphila abortus* de belangrijkste abortusverwekker bij schapen in Europa is (Longbottom en Coulter, 2003). Infectie met *Chlamydomphila abortus* kan een typische abortusstorm veroorzaken op het einde van de dracht (2 tot 3 weken vóór de partus). De geaborteerde lammeren zien er “vers” uit, de placenta ziet er typisch verdikt en rood uit met donkerrode cotelydonen en de ooien zelf zijn heel zelden ziek. De abortussen blijven jaar na jaar terugkomen (enzoötische abortus), maar het abortuspercentage daalt tot 5 à 10%. Eens de ooien de ziekte hebben doorgemaakt, zijn ze voor de rest van hun leven immuun. De volgende jaren zijn enkel de jonge, nog niet-immune ooien vatbaar voor de infectie. De allerbelangrijkste maatregel bij een uitbraak is een heel strenge hygiëne. Om verdere abortussen te vermijden, kunnen alle drachtige ooien om de 10 à 14 dagen geïnjecteerd worden met een langwerkende oxytetracycline tot het einde van het lammerseizoen.

Toxoplasma gondii is in het Verenigd Koninkrijk de tweede meest voorkomende oorzaak van abortus bij schapen (Mearns, 2007a). Het intracellulaire protozoan heeft een complexe levenscyclus. Het seksuele deel van de cyclus gebeurt in de eindgastheer, namelijk de kat, terwijl het aseksuele deel van de cyclus plaats vindt in tussengastheren, zoals het schaap of de mens. Infectie tijdens de eerste helft van de dracht resulteert in het afsterven van de vruchten met resorptie of abortus. Latere infecties worden niet altijd opgemerkt, omdat de geïnfecteerde lammeren toch gezond worden geboren en bovendien gedurende hun verdere leven immuun zijn voor nieuwe infecties. Omdat niet alle vruchten op hetzelfde moment afsterven, wordt een levende vrucht soms vergezeld van een gemummificeerde vrucht. Op de donkere cotelydonen kunnen necrotische zones aangetroffen worden.

Ooien worden besmet met *Campylobacter* via opname van besmet water of voedsel of door direct contact met besmet materiaal, zoals nageboorten of geaborteerde vruchten. Hierbij spelen dragers mogelijk een cruciale rol (Mearns, 2007a). De infectie manifesteert zich meestal als een abortusstorm bij dieren die 3 tot 5 maanden drachtig zijn maar kan ook later tijdens de dracht voorkomen. Bij een uitbraak kan tot 70% van de ooien verwerpen. Eens de dieren besmet worden, ontwikkelen ze een natuurlijke bescherming tegen een nieuwe infectie. Abortus door *Campylobacter* zorgt voor gelijkaardige symptomen als een *Chlamydomphila*-uitbraak maar komt veel minder voor. De maatregelen bij een uitbraak zijn dezelfde als voor een *Chlamydomphila*-uitbraak.

Listeriose wordt veroorzaakt door *Listeria monocytogenes* en kan meestal geassocieerd worden met het voederen van kuilvoeder. Naast abortus kunnen ook hersenvliesontsteking, hersenontsteking en septicae-

mie voorkomen, die aanleiding geven tot zenuw-symptomen (Mearns, 2007b). De abortus kan in elk stadium van de dracht voorkomen. De ziekte is heel moeilijk te behandelen maar in ieder geval moet het voeder van de kuil onmiddellijk gestopt worden.

De opname van *Coxiella burnetii*, de oorzaak van Q-fever, gebeurt meestal via inhalatie. Q-fever bij schapen verloopt meestal asymptomatisch en is slechts zelden de oorzaak van abortus (Arricau-Bouvery en Rodolakis, 2005). Tijdens en na een eventuele abortus door *Coxiella burnetii* wordt de kiem massaal uitgescheiden met een belangrijke contaminatie van de omgeving tot gevolg.

Tot slot kan geconcludeerd worden dat abortus in combinatie met diarree bij het moederdier zeker een aanwijzing kan zijn voor salmonellose. Aangezien salmonellose een zoonose is, moeten er gepaste hygiëne-maatregelen genomen worden. Bovendien is de schapenhouder verplicht stalen te laten nemen door zijn dierenarts voor het abortusprotocol. Op die manier kan een eventuele waarschijnlijkheidsdiagnose bevestigd worden.

REFERENTIES

- Arricau-Bouvery N., Rodolakis A. (2005). Is Q Fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Veterinary Research* 36, 327-349.
- Longbottom D., Coulter L.J. (2003). Animal chlamydioses and zoonotic implications. *Journal of Comparative Pathology* 128, 217-244.
- Mearns R. (2007a). Abortion in sheep 1. Investigation and principal causes. *In practice* 29, 40-46.
- Mearns R. (2007b). Abortion in sheep - 2. Other common and exotic causes. *In practice* 29, 83-90.

Dierenarts L. Vandaele
Vakgroep Voorplanting, Verloskunde en
Bedrijfsdiergeneeskunde,
Faculteit Diergeneeskunde, UGent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke