

Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift

FACULTEIT
DIERGENEESKUNDE
accredited by FAEVE

JANUARI-FEBRUARI 2020

VOL. 89 - NR. 1

VERSCHIJNT TWEEMAANDELIJKS

PUBLISHED BIMONTHLY

ISSN 0303 9021

[HTTPS://OJS.UGENT.BE/VDT](https://ojs.ugent.be/vdt)

[WWW.VDT.UGENT.BE](http://www.vdt.ugent.be)

GENT X

Afgiftekantoor 9099 Gent X

v.u. Luc Peelman

Salisburylaan 133 - B-9820 Merelbeke

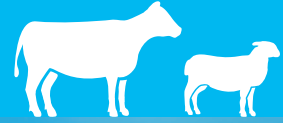

UNIVERSITEIT
GENT



- Primair glaucoom bij de hond
- Anesthesie bij de obese hond en kat
- Alfaxalone bij geiten onder anesthesie
- Leukocytose bij een kat met NFNFHD
- Antibioticumgebruik bij de keizersnede bij het rund
- Prenatale programmatie van latere prestaties bij melkvee

Always deliver!

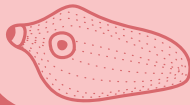
Met Distocur®



- Lacterend rundvee: slechts 4,5 dagen wachttijd
- Oxyclozanide werkt waar de parasiet leeft: in de galgangen
- Actief tegen volwassen leverbot
- Toegelaten voor gebruik in rundvee en schaaap
- Geen resistentie voor oxyclozanide in leverbot



Schade aan lever door volwassen leverbot (distomatose) kan productie en vruchtbaarheid beïnvloeden.



Voor rund
4,5
dagen wachttijd melk



Distocur® 34 mg/ml

Werkt waar de parasiet leeft

Distocur 34 mg/ml suspensie voor oraal gebruik voor runderen en schapen, BE-V521031. Werkzaam bestanddeel Oxyclozanide 34,0 mg/ml. **Indicaties** Runderen en schapen: Behandeling van infecties veroorzaakt door het volwassen stadium van *Fasciola hepatica*, gevoelig voor oxyclozanide. Eliminatie van volgroeide lintwormsegmenten (*Moniezia* spp). **Bijwerkingen** Licht verminderde vastheid van de faeces, waarbij het dier een verhoogde frequentie van defecatie en een voorbijgaand eetlustgebrek laat zien kan zeer zelden voorkomen (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten). **Contra-indicaties** Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of één van de hulpstoffen. **Dosering en toedieningsweg** Voor oraal gebruik. Toedienen als orale drench. De suspensie minstens 5 maal schudden vóór gebruik. Teneinde een juiste dosering te berekenen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald en dient de nauwkeurigheid van het doseerapparaat te worden nagegaan. Als dieren groepsgewijs behandeld worden in plaats van individueel, dienen zij op gewicht te worden ingedeeld in groepen en moet de toe te dienen dosis op basis daarvan worden berekend, dit om onder- of overdosering te vermijden. Runderen: 10 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 3 ml diergeneesmiddel per 10 kg lichaamsgewicht. Voor dieren zwaarder dan 350 kg is de dosering 3,5 g oxyclozanide per dier, oftewel 103 ml diergeneesmiddel. Schapen: 15 mg oxyclozanide per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 4,4 ml diergeneesmiddel per 10 kg lichaamsgewicht. Voor dieren zwaarder dan 45 kg is de dosering 0,68 g oxyclozanide per dier, oftewel 20 ml diergeneesmiddel. **Wachttijden** Runderen: vlees en slachtafval: 13 dagen, melk: 4,5 dagen (108 uur). Schapen: vlees en slachtafval: 14 dagen, melk: 7 dagen (168 uur). **Speciale waarschuwingen** **Speciale waarschuwingen voor elke diersoort** Tot op heden is er geen resistentie tegen oxyclozanide gemeld. Het gebruik van dit diergeneesmiddel dient gebaseerd te worden op de lokale epidemiologische gegevens (regionaal en op bedrijfsniveau) met betrekking tot de gevoeligheid van trematoden en aanbevelingen over hoe een verdere resistentieontwikkeling tegen anthelmintica beperkt kan worden. Bij de normale dosering is oxyclozanide niet actief tegen onvolwassen leverbotten in leverweefsel. Melkkoeien, voornamelijk de hoogproductieve, kunnen gedurende ongeveer 48 uren na behandeling een verlaagde opbrengst hebben, soms van 5% of meer. Het effect van dit kleine verlies kan geminimaliseerd worden door het spreiden van de doseringen in het koppel over een periode van ongeveer één week. **Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren** Om letsels in de faryngeale streek te vermijden, is voorzichtigheid geboden tijdens het toedienen met een doseerapparaat. Bijwerkingen zijn af en toe versterkt bij dieren met ernstige leverschade en/of uitdroging ten tijde van behandeling. Gepaste aandacht moet altijd worden besteed aan de fysieke toestand van dieren die een behandeling ondergaan, in het bijzonder hoogdrachtige dieren en/of dieren onder stressvolle omstandigheden door ongunstige weersomstandigheden, slechte voeding, ophokken, transport, enz. **Overige voorzorgsmaatregelen** Oxyclozanide is giftig voor mestfauna en voor waterorganismen. Het risico kan worden verminderd door oxyclozanide niet te vaak en herhaald te gebruiken bij rundvee. Behandeld rundvee mag niet grazen nabij waterlopen en moet na de behandeling gedurende 5 dagen worden weggehouden van oppervlaktewater. **Gebruik tijdens dracht en lactatie** Uit laboratoriumonderzoek in verschillende stadia van de reproductie zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of foetotoxische effecten, noch op negatieve effecten op de vruchtbaarheid. Kan tijdens de dracht en lactatie worden gebruikt. **Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antiodota)** De bijwerkingen die worden opgemerkt bij normale doseringen zijn meer uitgesproken bij verhoogde doseringen. Bij een dosering van 50 mg/kg is er een risico op sterfte. De effecten van een oxyclozanide overdosering zijn bij schapen matheid en versoepeling van de faeces en mogelijk diarree, eetlustgebrek en gewichtsverlies bij runderen. Deze effecten zijn zeer zelden versterkt bij dieren met ernstige leverschade en/of uitdroging ten tijde van de behandeling. Op diergeneeskundig voorschrift.

Voor meer informatie Dopharma Veterinaire Farmaca B.V., Zalmweg 24, 4941 VX Raamsdonksveer, Nederland, belgium@dopharma.com, www.dopharma.be of raadpleeg de SKP.

VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT

2020, vol. 89, nr. 1

INHOUD

Thema: Primair glaucoom bij de hond

Theme: Primary glaucoma in the dog

- 3 M.FREJLICH, E. CAPIAU, L. VAN HAM
Primair glaucoom bij de hond: een overzicht van de bestaande therapieën en het onderzoek naar toekomstige mogelijkheden - Deel 1 - medicinale therapie
- 12 M. FREJLICH, E. CAPIAU, L. VAN HAM
Primair glaucoom bij de hond: een overzicht van bestaande therapieën en het onderzoek naar toekomstige mogelijkheden - Deel 2: chirurgische therapie

- M.FREJLICH, E. CAPIAU, L. VAN HAM
Primary glaucoma in the dog: a review of the current therapies and the research into future possibilities - Part 1 – medical therapy
- M. FREJLICH, E. CAPIAU, L. VAN HAM
Primary glaucoma in the dog: a review of the current therapies and the research into future possibilities - Part 2: surgical therapy

Overzichtsartikel

Review

- 20 A.HELDENS, T. ROGGEMAN, I. POLIS
Anesthesie bij de obese hond en kat

- A.HELDENS, T. ROGGEMAN, I. POLIS
Anesthesia of obese dogs and cats

Origineel artikel

Original article

- 28 D. RODRIGO-MOCHOLI, F. GASTHUYS, L. VLAMINCK S. SCHAUVLIEGE
Klinisch effect van een infusie van alfaxalone bij geiten tijdens experimenteel onderzoek onder anesthesie met isofluraan: een pilotstudie

- D. RODRIGO-MOCHOLI, F. GASTHUYS, L. VLAMINCK S. SCHAUVLIEGE
Clinical effect of a constant rate infusion of alfaxalone in isoflurane-anesthetized goats undergoing an experimental procedure: a pilot study

Casuïstiek

Case report

- 34 J. H. KIM, H. J. SUNG, C. PARK
Overmatige leukocytose (leukemoïde reactie) bij een jonge kat met niet-vlooiën- en niet-voedselgerelateerde overgevoeligheidsdermatitis

- J. H. KIM, H. J. SUNG, C. PARK
Excess leukocytosis (leukemoid reaction) associated with feline non-flea and non-food hypersensitivity dermatitis in a young cat

Voor en uit de praktijk

In practice

- 41 E. DE COENSEL, S. SARRAZIN, G. OPSOMER, J. DEWULF
Antibioticumgebruik bij de niet-gecompliceerde keizersnede bij het rund in Vlaanderen
- 52 S. MILLET, S. DE SMET
Zout in biggenvoeder

- E. DE COENSEL, S. SARRAZIN, G. OPSOMER, J. DEWULF
Antimicrobial use in the uncomplicated cesarean section in cattle in Flanders

Permanente vorming

Continuing education

- 53 M. VAN EETVELDE, G. OPSOMER
Prenatale programmatie van latere prestaties bij melkvee

- M. VAN EETVELDE, G. OPSOMER
Prenatal programming of later performance in dairy cattle

Vraag en antwoord

- 63 Subklinische coccidiose-infectie bij biggen
64 Behandeling van otitis interna bij varkens

19, 62 Uit het verleden - Over dieren

Cover: Tekening: Lieve Okerman (Gent)

Otitis interna komt af en toe voor bij *varkens*, vooral bij gespeende biggen, maar ook bij vleesvarkens en volwassen dieren. Aangetaste dieren houden de kop scheef naar de kant van het ontstoken oor. Naast *Staphylococcus spp.*, *Pasteurella multocida* en *Glässerella (Haemophilus) parasuis*, worden bij otitis bij het varken vooral *Streptococcus suis* en *Mycoplasma hyorhinis* aangetoond. Het is belangrijk om aangetaste dieren snel te behandelen. Indien er niet snel wordt ingegrepen en/of indien de reactie op de behandeling onvoldoende is, dan is de prognose voor herstel minder gunstig. Ter preventie moeten predisponerende factoren, zoals infecties met *S. suis* en *M. hyorhinis*, schurft en huidletsels, zoveel mogelijk voorkomen worden.

Tekst: Dominiek Maes

VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT

ISSN 0303-9021

<http://vdt.UGent.be>

Hoofdredacteur en verantwoordelijke uitgever: Luc Peelman
Coördinator en eindredacteur: Nadia Eeckhout
Redacteur rubriek "Uit het verleden": Luc Devriese

Redactiecomité:

P. Bols, B. Broeckx, C. Burvenich, E. Cox, S. Daminet, W. De Spiege-
laere, M. Devreese, L. Devriese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M.
Hesta, K. Houf, B. Pardon, I. Polis, J. Saunders, L. Van Ham, F. Van
Immerseel, A. Van Soom

Druk:

Graphius
Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

Publiciteit:

Boerenbond – Mediaservice, Diestsevest 40, B-3000 Leuven
Tel. 016 28 63 33

Inlichtingen (voor auteurs) en Abonnementen:

Nadia Eeckhout
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Tel. 09 264 75 13
nadia.eeckhout@UGent.be

Het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift verschijnt 6 maal per jaar en wordt uitgegeven door de Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.

Voor intekening dient U contact op te nemen met het secretariaat van het tijdschrift: nadia.eeckhout@UGent.be; tel. 09 264 75 13; fax 09 264 77 99. Er zal u een factuur toegestuurd worden van 60 euro (+6% BTW) (abonnees in België) of 80 euro (+6% BTW) (abonnees in het buitenland). Studenten en faculteitspersoneel kunnen genieten van een gunsttarief.

De verantwoordelijkheid voor alle gepubliceerde methoden, materialen en aanbevelingen berust bij de auteurs van de betreffende bijdragen. De redactie en uitgever zijn niet verantwoordelijk voor eventuele letsels of schade als gevolg van toepassingen die daaruit voortvloeien.

Beknpte richtlijnen voor auteurs

Ieder manuscript zal qua inhoud en vorm beoordeeld worden door 2 onafhankelijke personen.

De samenvatting mag niet langer zijn dan 5% van het artikel met een max. van 150 woorden.

De literatuuaraangave **in de tekst** dient als volgt te gebeuren: de naam van de auteur(s) en het jaar van publicatie (Voorbeeld: "... werd vroeger aangetoond (Brown, 1975; Brown en Ellis, 1975; Brown *et al.*, 1975)" ofwel "Brown (1975) toonde vroeger aan dan ...". Er is dus geen cijferaanuiding in de tekst.

In de **literatuurlijst** dienen achtereenvolgens vermeld: namen van auteur(s), initialen van voornamen, jaartal, titel van artikel, naam van tijdschrift, volume, paginering. Voorbeeld: Allan W.R., Rowson L.B., (1973). Control of the mare's oestrus cycle by prostaglandins. *Journal of Reproduction and Fertility* 33, 539-543.

De referenties zijn alfabetisch gerangschikt. Artikels van dezelfde auteur(s) dienen per jaartal gerangschikt en in de tekst aangeduid te worden als: (1975a, 1975b)... Bij boeken dienen plaats en naam van uitgever vermeld te worden.

Editor-in-chief and publisher: Luc Peelman
Editorial office: Nadia Eeckhout
Editor "History": Luc Devriese

Editorial board:

P. Bols, B. Broeckx, C. Burvenich, E. Cox, S. Daminet, W. De Spiege-
laere, M. Devreese, L. Devriese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M.
Hesta, K. Houf, B. Pardon, I. Polis, J. Saunders, L. Van Ham, F. Van
Immerseel, A. Van Soom

Printed by:

Graphius
Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

Advertisements:

Boerenbond – Mediaservice, Diestsevest 40, B-3000 Leuven
Tel. 016 28 63 33

Information (for authors) and Subscriptions:

Nadia Eeckhout
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Tel. 09 264 75 13
nadia.eeckhout@UGent.be

The 'Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift' is published six times per year by the Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University. For subscriptions, please contact the administrative offices of the journal: nadia.eeckhout@UGent.be; tel. 0032 9 264 75 13; fax 0032 9 264 77 99. An invoice of 80 euros (+6% VAT) will be sent.

The responsibility for all methods, materials and recommendations published herein rests solely with the authors of the various contributions. No responsibility is assumed by the editorial staff or publisher for any resulting injury or damage.

More detailed information is available on
www.vdt.ugent.be

Figuren en tabellen dienen contrastrijk te zijn en op afzonderlijke bijlagen te worden ingediend. De figuren moeten een grootte hebben van minstens 200 kb.

Het aantal tabellen en figuren wordt tot een noodzakelijk minimum beperkt.

Voor de figuren dienen titels en teksten gezamenlijk op een apart blad aangebracht te worden.

Overzichtsartikelen mogen niet te uitgebreid zijn (norm: max. 20 getypte bladzijden) en het aantal referenties wordt beperkt gehouden.

De auteurs gaan ermee akkoord dat hun gepubliceerd artikel hergebruikt kan worden, mits vermelding van de bron.

Verdere details kunnen verkregen worden op de redactie of op www.vdt.ugent.be

Primair glaucoom bij de hond: een overzicht van de bestaande therapieën en het onderzoek naar toekomstige mogelijkheden

Deel I: medicinale therapie

Primary glaucoma in the dog: a review of the current therapies and the research into future possibilities
Part I: medical therapy

M. Frejlich, E. Capiou, L. Van Ham

Vakgroep Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde,
Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Eveline.Capiou@ugent.be

SAMENVATTING

Primair glaucoom is de voornaamste oorzaak van ongeneeslijke blindheid en wordt gedefinieerd als een progressieve optische neuropathie. Het is een bilaterale erfelijke aandoening, waarbij verschillende pathogene mechanismen betrokken zijn. Bepaalde rassen zijn meer gepredisponeerd en het geslacht speelt ook een belangrijke rol. Primair glaucoom wordt onderverdeeld in twee subcategorieën afhankelijk van het uitzicht van de irido-corneale hoek. Een belangrijke risicofactor is een verhoogde oogdruk. Daarom blijft een intraoculaire drukverlaging momenteel de gouden standaard. Het huidige management is gericht op het permanent onder controle houden van de aandoening, met als uiteindelijk doel comfort voor de patiënt, met idealiter een oog met visuele capaciteit. Medicinale therapie blijft hierbij de belangrijkste behandelingsmethode en kan op zichzelf ingezet worden, maar chirurgie is vaak nodig om de druk beter onder controle te houden door de productie van het kamerwater te verlagen en/of de uitstroom ervan te verhogen.

ABSTRACT

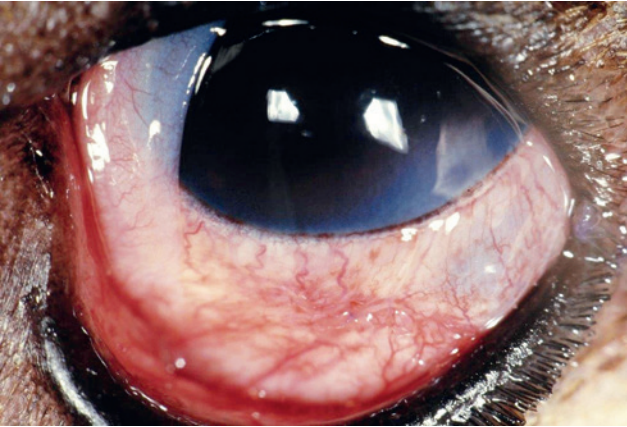
Primary glaucoma is an important and leading cause of incurable blindness and is defined as a progressive optic neuropathy. It is a bilateral, genetic disease where various pathogenic mechanisms are likely to be involved. Certain breeds are more predisposed and gender also plays an important role. Primary glaucomas are divided into two subcategories, according to the appearance of the irido-corneal angle. An important risk factor is an increased eye pressure, and therefore, IOP-lowering (intraocular pressure) treatments remain the gold standard. Currently, the management is aimed at permanent control of the condition with the ultimate goal of a comfortable patient and ideally, an eye capable of seeing. Although medical therapy remains the predominant treatment option and can be used alone, surgery is often necessary to improve intraocular pressure control by reducing the production of aqueous humor and/or increasing its outflow.

INLEIDING

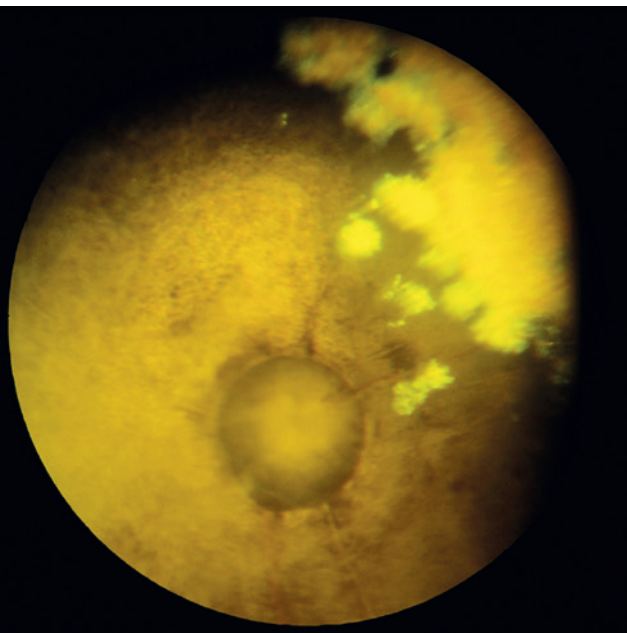
Glaucoom is een heterogene groep van progressieve aandoeningen die gekenmerkt wordt door enerzijds de celdood van retinale ganglioncellen (RGC) en anderzijds een specifiek optische neuropathie die geassocieerd is met typische veranderingen van de papil (Pizzirani, 2015). Primair glaucoom is de voor-

naamste oorzaak van blindheid, zowel bij de hond als de mens maar de pathofysiologische processen zijn nog niet volledig bekend (Gelatt en MacKay, 2014a; Gelatt en MacKay, 2014b; Quigley en Broman, 2006; Tham et al., 2014).

De belangrijkste risicofactor is een verhoogde intraoculaire druk (IOD) die kan leiden tot schade aan de retina en de papil (Smith et al., 2010). De fysiolo-



Figuur 1. Oog met glaucoom.



Figuur 2. Zwelling van de papil.

gische waarde van de IOD ontstaat door de constante balans tussen enerzijds de productie en anderzijds het wegvloeien van het kamerwater (Pizzirani en Gong, 2015). Dit wordt geproduceerd door het niet-pigmenteerde epitheel van het corpus ciliare in de achterste oogkamer (Renwick, 2014). Het evenwicht kan bedreigd worden door verschillende pathofysiologische mechanismen die uiteindelijk tot glaucoom kunnen leiden (Pizzirani en Gong, 2015).

De meest gebruikte classificatie voor canien glaucoom omvat een combinatie van twee factoren: de mogelijke oorzaak en het gonioscopisch uitzicht van de ciliaire spleet (Miller en Bentley, 2015). Op basis hiervan kan glaucoom primair of secundair zijn. Primair glaucoom kan opnieuw ingedeeld worden in primair open- of vernauwde/geslotenhoekglaucoom (Plummer et al., 2013a). Deze laatste vorm komt het meeste bij honden voor en is een bilaterale, genetische aandoening. Primair geslotenhoekglaucoom tast wereldwijd meer dan veertig verschillende rassen aan (Slatter en Erb, 1986; Chang et al., 2012).

Bij de mens komt primair openhoekglaucoom het meeste voor (Pizzirani, 2015) maar vanwege duidelijke anatomische verschillen kunnen de therapieën toegepast in de humane geneeskunde niet automatisch worden toegepast in de diergeneeskunde. Dit kan deels verklaren waarom medicatie die ontwikkeld is voor primaire openhoekglaucoom bij de mens vaak niet effectief is bij de hond (Salmon, 1999; Tarongoy et al., 2009).

Voor veel vormen van canien glaucoom is er geen definitieve behandeling, met progressief gezichtsverlies tot gevolg ondanks intensieve en vaak kostelijke medicinale en chirurgische therapieën. Dit is een groot contrast met openhoekglaucoom bij oudere mensen, een aandoening waar vaak geen pijn aanwezig is en de druk in het algemeen traag stijgt en mild van aard is (Weinreb et al., 2014).

Beduidend veel klinische tekenen van glaucoom komen overeen met tal van andere oogaandoeningen en het belang van een uitgebreid en zorgvuldig klinisch onderzoek inclusief de beoordeling van het signalement en de anamnese mag om die reden zeker niet onderschat worden. Regelmatig worden de klinische symptomen beschouwd als ‘acuut’ of ‘chronisch’, maar deze verdeling is enigszins arbitrair en niet altijd duidelijk in een praktische setting (Renwick, 2014). De tekenen die het vaakst worden waargenomen bij een acute stijging van de IOD zijn pijn, cornea-oedeem en -vascularisatie, mydriasis, episclerale congestie, zwelling van de papil en verlies van het gezichtsvermogen (Miller, 2008; Renwick, 2014) (Figuur 1 en 2).

Het in- en uitstroomsysteem is een complex hydraulisch mechanisme dat het kamerwater in staat stelt het oog consistent te verlaten met behoud van een fysiologische intraoculaire druk. Enkel passieve transportmechanismen zijn hierbij betrokken en twee uitstroomroutes worden beschouwd als de meest essentiële wegen om de balans tussen in- en uitstroom van kamerwater te handhaven (Van Buskirk en Grant, 1974; Van Buskirk en Brett, 1978): i. e. de anterieure, trabeculaire of conventionele uitstroomroute en de posterieure, uveosclerale of onconventionele uitstroomroute (Pizzirani en Gong, 2015).

Oculaire behandelingen evolueren snel en de nieuwe inzichten worden regelmatig gepubliceerd. Echter, door de toenemende beschikbare kennis en medische opties is de beste behandeling voor canien glaucoom niet direct voor de hand liggend. De behandelingen zijn chronisch, met als uiteindelijk doel een comfortabel oog, bij voorkeur met visuele capaciteit. Er bestaat momenteel echter geen enkel universele medicinale glaucoombehandeling. Vanwege de snelle progressie van primair glaucoom bij honden wordt echter vaak een chirurgische ingreep gesuggereerd of een combinatie van chirurgische en medicinale therapie. Verschillende criteria beïnvloeden de keuze van de behandeling, waarbij het zichtbehoud en potentiële herstel van het zicht doorslaggevend zijn (Gelatt et al., 2011; Maggio en Bras, 2015; Komáromy, 2019).

Het belangrijkste doel van glaucoommanagement is om de IOD te verlagen tot een niveau waarop het zicht niet langer verslechtert. De exacte waarde van een niet-beschadigende druk is nog niet bekend en varieert waarschijnlijk tussen dieren naargelang de biomechanische eigenschappen van het oog in kwestie (Weinreb et al., 2014).

Glaucoomtherapie kan onderverdeeld worden in een medische en chirurgische benadering maar in veel gevallen is een combinatie van beide vereist. Doorgaans kan de IOD verminderd worden door ofwel de productie van kamerwater te verlagen of de uitstroom ervan te verhogen maar ook hier is vaak een combinatie van beide noodzakelijk (Mašlanka, 2014).

De benadering is echter steeds per geval verschillend en wordt bepaald door tal van factoren, zoals de onderliggende oorzaak, de leeftijd en algemene toestand van het dier, de wensen van de eigenaar, alsook de financiële overwegingen (Renwick, 2014).

Hoewel profylactische therapie in het contralaterale oog van patiënten gediagnostiseerd met primair of idiopathisch glaucoom, courant wordt gebruikt, is er tot op heden een gebrek aan onderzoek waarin duidelijk het voordeel van een dergelijke therapie bij risicopatiënten geëvalueerd wordt (Miller en Bentley, 2015). Door profylactisch te werk te gaan, zou het ontstaan van glaucoom in het andere oog gedurende enkele maanden of langer uitgesteld kunnen worden. Daarom wordt profylactische therapie sterk aanbevolen (Gelatt, 2014a).

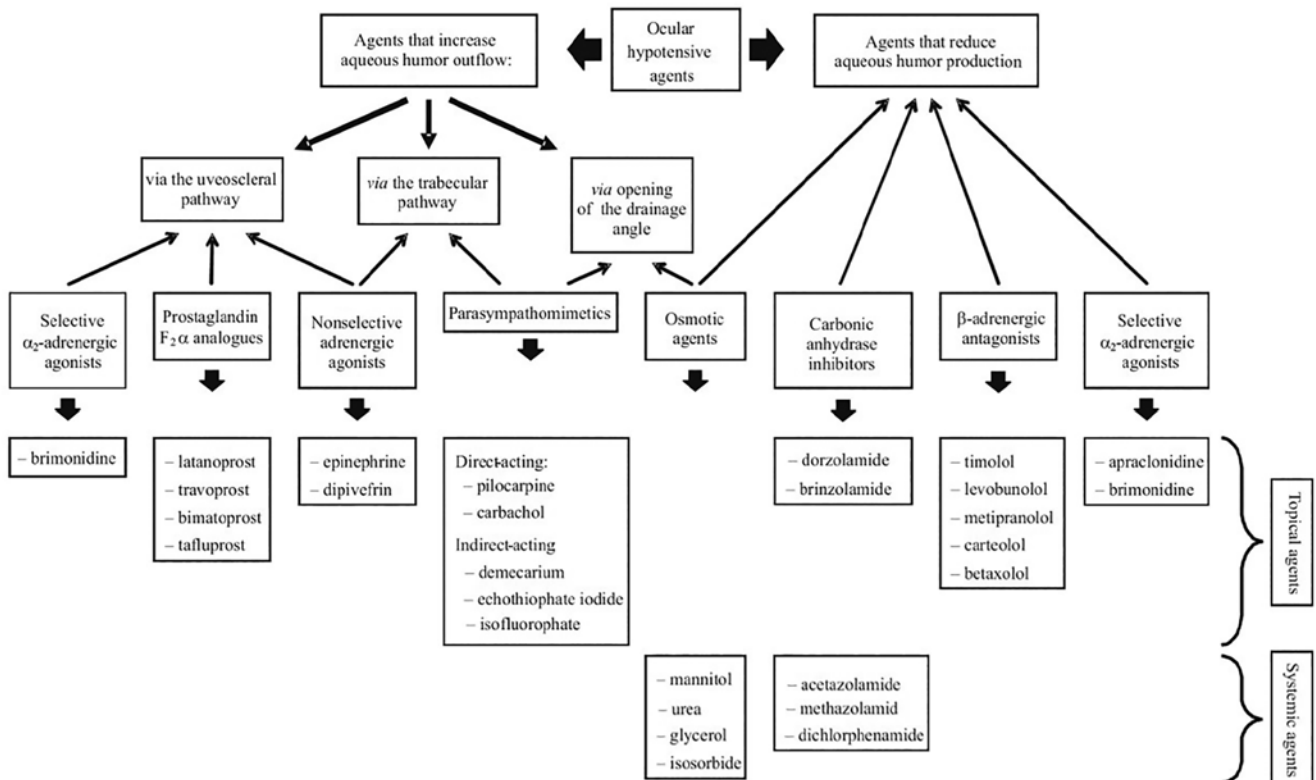
Alhoewel er in de bestaande studies naar profy-

lactische behandeling een grote variatie in de werkzaamheid ervan wordt gesuggereerd en ondanks het tekort aan informatie over het onderwerp, wordt profylactische therapie bij de behandeling van primair en idiopathisch glaucoom over het algemeen aanbevolen in een klinische context. Uit studies blijkt dat de keuze van het profylactisch antihypertensivum niet zo belangrijk zou zijn als het aanwenden van een lokaal anti-inflammatoir agens (Dees et al., 2014; Stavino-hova et al., 2015).

MEDICINALE THERAPIE

Medicinale therapie bestaat uit het plaatselijk en/of systemisch toedienen van oculaire drukverlagende geneesmiddelen. De twee belangrijkste manieren om de IOD farmacologisch te verlagen zijn door de kamerwaterproductie te verminderen en/of de uitstroom ervan te vergroten. Hoewel bepaalde medicatie beide routes beïnvloedt, kunnen de hypotensieve middelen ingedeeld worden volgens hun dominante werkingsmechanismen: (1) deze die de snelheid van kamerwaterproductie remmen, zoals koolzuuranhydrase-remmers (CAI's), β -adrenerge antagonisten en selectief α_2 -adrenerge agonisten; (2) deze die de uitstroom vergroten, zoals niet-selectieve adrenerge agonisten, cholinerge-agonisten en prostaglandine $F_{2\alpha}$ -analogen (PA's); (3) agentia die de intraoculaire ruimte dehydreren door een osmotische gradiënt te creëren (i.e. osmotische middelen) (Mašlanka, 2015) (Figuur 3).

Momenteel blijft het gebruik van topische druk-



Figuur 3. Voorgestelde classificatie van klinisch gebruikte antiglaucoommedicatie naargelang hun werkingsmechanisme, hun plaats van inwerking en toedieningswijze (uit: Mašlanka, 2014).

verlagers de belangrijkste methode om glaucoom te behandelen. Ze vervangen grotendeels de systemische vormen van therapie dankzij hun hoge werkzaamheid en minder neveneffecten. Er dient echter opgemerkt te worden dat alhoewel topische drukverlagers rechtstreeks op het oog aangebracht worden, er nog steeds een hoeveelheid systemisch geabsorbeerd kan worden en zo ongewenste bijwerkingen kunnen veroorzaakt worden. Dit geldt met name voor geneesmiddelen van het adrenerge-type. Derhalve dienen plaatselijke hypotensiva te allen tijde met voorzorg voorgeschreven te worden, voornamelijk bij kleinere patiënten en patiënten met hart- of ademhalingsproblemen (Alario et al., 2015). In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de medicatie die bij canien glaucoom kan toegediend worden.

WIJZIGEN VAN DE KAMERWATERPRODUCTIE

Koolzuuranhydrase-remmers

De productie van oogkamervocht is gedeeltelijk afhankelijk van de productie van bicarbonaat door het enzym koolzuuranhydrase (CA). Dit enzym wordt in hoge mate gevonden in het niet-gepigmenteerde epitheel van het ciliaire lichaam en is verantwoordelijk voor de hydratatie van koolstofdioxide tot koolzuur. Er bestaan hiervan zeven verschillende iso-enzymen waarvan uitsluitend CA II klinisch relevant lijkt met betrekking tot de kamerwatervorming. Om via deze medicijnen de kamerwaterproductie te verminderen, moet 98% tot 100% van het CA II in het ciliaire epitheel worden geremd (Jampel et al., 1997). Uiteindelijk kan onderdrukking van dit enzym de productie van kamerwater met maximum 40% verminderen, wat klinisch zichtbaar is (Plummer et al., 2013).

Zowel systemische als lokale koolzuuranhydrasere-mmers worden in de diergeneeskunde aangewend (Mašlanka, 2015). Methazolamide wordt als systemische variant klinisch het meeste toegepast. Idealiter wordt gebruik gemaakt van de laagst mogelijke dosis om het gewenste effect te bereiken. Van methazolamide is aangetoond dat het de druk bij normotensieve honden tot 21% kan verminderen; echter zonder additief effect in combinatie met dorzolamide, een topische CAI (Gelatt en Mackay, 2001).

Dorzolamide en brinzolamide zijn de twee meest voorgeschreven lokale CAI's in de veterinaire oogheelkunde. Beide zijn krachtige remmers van CA II en bovendien zijn ze in staat lokale concentraties te produceren vergelijkbaar met systemisch toegediende CAI's, maar met plasmaconcentraties die ongeveer honderd keer lager liggen.

Zodoende heeft de lokale variant zijn systemische tegenhanger grotendeels vervangen. Omdat CA een alomtegenwoordig enzym is dat op talrijke plaatsen in het lichaam wordt aangetroffen, komen bijwerkingen als gevolg van systemisch toegediende CAI's wel

eens voor. Deze omvatten onder andere gastro-intestinale stoornissen, diurese en malaise (Plummer et al., 2013).

Ook hypokaliëmie wordt gemeld bij zowel kortals langdurig gebruik van systemische CAI's, maar een normale voedselinname is meestal voldoende om een significante kaliumuitputting te voorkomen (Willis, 2004; Plummer et al., 2013). De meest voorkomende bijwerking van lokale CAI's is lokale irritatie na het aanbrengen. Dit komt vaker voor bij dorzolamide dan bij brinzolamide vanwege de relatief lage pH-waarde. Dorzolamide kan ook blefaritis veroorzaken maar dit verdwijnt meestal wanneer de therapie wordt stopgezet (Willis, 2004).

β -adrenerge antagonisten (β -blokkers)

β -blokkers verminderen de IOD voornamelijk door verlaging van de kamerwaterproductie (Maehara et al., 2004). Niettegenstaande het precieze mechanisme hiervan onduidelijk blijft, worden drie theorieën voorop gesteld. In de eerste plaats wordt een oogdrukverlaging toegeschreven aan een blokkering van β_2 -receptoren op het ciliaire epitheel. Dit remt de stimulerende invloed van norepinefrine op de intracellulaire cAMP-productie en vermindert aldus de productie van oogvocht. Het tweede mechanisme is via remming van natrium-kalium-ATPase, dat actief transport en ultrafiltratie in het ciliaire epitheel vermindert. Tenslotte wordt aangenomen dat β -blokkers de oogdruk verlagen via een vasoactief principe, waarbij de bloedstroom naar het corpus ciliare en de iriswortel wordt gemoduleerd (Frishman et al., 1994; Plummer et al., 2013).

Timololmaleaat is een niet-selectieve β -blokker. Wegens het succes ervan in de humane geneeskunde heeft dit geneesmiddel in de afgelopen decennia aanzienlijk veel aandacht gekregen als mogelijke eerste lijnsglaucoomtherapie bij honden (Maehara et al., 2004), maar met de ontwikkeling van recentere anti-glaucoommiddelen blijkt timolol niet langer een doorslaggevend eerste lijnsgeneesmiddel voor de behandeling van glaucoom (Alario et al., 2015). De meest voorkomende bijwerking die gepaard gaat met het gebruik van timolol is lokale intolerantie als gevolg van een prikkelend of brandend gevoel bij indruppeling. Andere mogelijke oculaire bijwerkingen zijn fotofobie, ptosis en blefaroconjunctivitis (Zimmerman en Boger, 1979).

Bilaterale mirose en IOD-reductie worden vaak toegeschreven aan systemische absorptie van het geneesmiddel door het slijmvlies van het nasolacrimal kanaal. Systemische absorptie van lokale β -blokkers kunnen ook cardiovasculaire en pulmonale bijwerkingen veroorzaken, zoals bradycardie en systemische hypotensie (Volotinen et al., 2011). Topische β -blokkers zijn daarom tegenaangewezen bij patiënten met significante hart- of longaandoeningen (Zimmerman, 1993).

Selectieve α_2 -adrenerge-agonisten

α_2 -adrenerge-agonisten verlagen de IOD in het menselijke oog via een vermindering van de kamerwaterproductie en een verhoogde uveosclerale uitstroom. De activering van presynaptische α_2 -receptoren remt de vrijgave van norepinefrine, waardoor het stimulerend effect van het sympathische zenuwstelsel op de kamerwaterproductie op het niveau van het ciliaire epitheel geblokkeerd wordt. Verdere reductie van het oogkamervocht wordt toegeschreven aan postsynaptische α_2 -receptorstimulatie, een effect dat wordt gemedieerd door een verlaagd intracellulair cyclisch adenosine-monofosfaat (cAMP).

Er is ook aangetoond dat α_2 -agonisten de expressie en enzymatische activiteit van matrixmetalloproteases (MMP's) in de uitstroomroutes moduleren, resulterend in de afbraak van extracellulair matrixmateriaal (Arthur en Cantor, 2011; Plummer et al., 2013). Dit leidt tot verminderde weerstand tegenover de uveosclerale uitstroom en helpt dus bij het verminderen van de IOD (Arthur en Cantor, 2011).

Brimonidinetartraat is een zeer selectieve α_2 -agonist die wordt toegediend om de druk te verlagen bij humane patiënten met primair glaucoom (Plummer et al., 2013). Ondanks de effectiviteit en het lage aan-

tal neveneffecten bij de mens, blijkt dit preparaat niet zo effectief bij honden. Na zowel enkel- als meervoudige druppeltoediening van brimonidine bij beagles met primair openhoekglaucoom, werd een tendens van onbeduidende IOD-reductie waargenomen. De bijwerkingen waren mild en omvatten bradycardie en miosis (Gelatt en Mackay, 2002). Op basis van deze resultaten wordt brimonidine niet aanbevolen als monotherapie bij honden.

WIJZIGEN VAN DE KAMERWATERUITSTROOM

Niet-selectieve adrenerge-agonisten

Epinefrine en dipivefrine (die de lipofiele prodrug is van epinefrine) zijn niet-specifieke adrenerge agonisten (mydriatica) die de IOD verlagen. In een recente studie van Wang et al. (2002) wordt gesuggereerd dat de verlaging van de kamerwaterproductie waargenomen bij de mens het gevolg is van een verminderde bloedtoevoer naar het corpus ciliare (Wang et al., 2002). De toegenomen conventionele uitstroom wordt gemedieerd door β -receptoren die worden aangetroffen in het trabeculaire netwerk (Wang et al., 1999; Wang et al., 2002). Het drukverlagende effect

Tabel 1. Courant gebruikte antiglaucoommedicatie (naar: Willis et al., 2002; Ramsey, 2014).

Medicatie	Bereiding	Aanbevolen dosis	Tegenindicatie	Bijwerkingen
β-blokkers				
Betaxolol	0,25% en 0,5% oplossing	q12 uur	Keratoconjunctivitis sicca, hart- of ademhalingsproblemen	Miose, conjunctivale hyperemie en lokale irritatie
Timolol maleaat	0,25% en 0,5% oplossing	q8-12 uur voor grote honden, q12 uur voor kleine honden		
Koolzuuranhydraseremmers				
Dorzolamide	2% oplossing	q8-12 uur	Ernstige lever- of nierfalen	Lokale irritatie en blefaritis
Dorzolamide- timolol maleaat	2% dorzolamide en 0,5% timolol maleaat	q8-12 uur	Uveïtis en anterieure lensluxatie	Lokale irritatie
Brinzolamide	1% oplossing	q8-12 uur	Ernstig lever- of nierfalen	Lokale irritatie
Prostaglandine analogen				
Latanoprost	0,005% oplossing	q8-24 uur	Uveïtis en anterieure lensluxatie	Miose, conjunctivale hyperemie en milde irritatie
Travoprost	0,004% oplossing	q8-12 uur		

van deze geneesmiddelen werd in een studie van Gwin et al. (1978) bij zowel normotensieve als glaucomateuze beagles waargenomen.

Ondanks de veelbelovende resultaten uit experimenteel onderzoek wordt de topische variant hiervan zelden gebruikt bij honden in een klinische setting. De belangrijkste indicatie voor het gebruik van deze geneesmiddelen is de medische controle van primair openhoekglaucoom, wat niet typisch wordt aangetroffen in de dagelijkse dierenartsenpraktijk. Bovendien kan het pupilverwijdend effect nadelig zijn voor patiënten met primair nauwe- of geslotenkamerhoekglaucoom omdat dit de ICA bijkomend kan vernauwen (Plummer et al., 2013).

Cholinerge-agonisten (miotica)

Cholinerge agonisten (parasympathomimetica, miotica) stimuleren direct of indirect het parasympathisch zenuwstelsel van het oog via acetylcholinereceptoren. Direct werkende middelen activeren deze receptoren rechtstreeks, terwijl indirect werkende cholinerge agentia de acetylcholinesterase-activiteit remmen en hierdoor de concentratie en blootstellingstijd van acetylcholine ter hoogte van de receptor verhogen.

De activering van deze receptoren leidt tot miosis, ciliaire spiercontractie, verlaging van de IOD en een voorbijgaande verstoring van de bloed-kamerwaterbarrière. Het exacte werkingsmechanisme van cholinerge agonisten is nog niet bekend maar ondanks anatomische verschillen is het vergelijkbaar met dat van de mens. Er werd aangetoond lokale cholinerge agonisten naast het verlagen van de IOD, de conventionele uitstroom verhogen bij zowel gezonde honden als bij dieren met primair openhoekglaucoom (Gelatt, 2014c; Alario et al., 2015).

Pilocarpine is een direct werkend, niet-specifiek parasympathicomimeticum. De pH-waarde van commerciële bereidingen van dit geneesmiddel is zuur en kan irriterend zijn voor het oogoppervlak, wat leidt tot onder andere blefarospasme, epifora en conjunctivale hyperemie (Alario et al., 2015). Gebufferde formuleringen kunnen sommige van deze bijwerkingen verlichten zonder de werkzaamheid van het product te wijzigen (Plummer et al., 2013). In een studie van Sarchahi et al. (2012) werd bij het verminderen van de IOD bij normotensieve honden van een gemengd ras het effect van pilocarpine onderzocht in combinatie met latanoprost, een lokale prostaglandine-analoog. Hoewel beide geneesmiddelen de oogdruk verlaagden, was er geen significant additief effect van de combinatietherapie (Sarchahi et al., 2012).

Het gebruik van pilocarpine mag alleen overwogen worden wanneer primair openhoekglaucoom in een vroeg stadium gediagnosticeerd wordt (Oliver en Smitch, 2014). In de praktijk heeft de verbeterde werkzaamheid van recentere hypotensieve medicatie pilocarpine grotendeels vervangen en in gevorderde gevallen, wanneer de trabeculaire uitstroomroutes on-

omkeerbaar zijn aangetast, ageert pilocarpine niet efficiënt (Plummer et al., 2013).

Prostaglandine F₂α-analogen

Alle commercieel verkrijgbare prostaglandine-analogen zijn synthetische derivaten van prostaglandine F₂α. De natuurlijk voorkomende vorm werd hierbij gemodificeerd om de permeabiliteit doorheen het hoornvlies te verbeteren, maar de hoge affiniteit voor prostanoïde FP-receptoren, die het IOD-verlagende effect medieert, is behouden (Plummer et al., 2013; Sambhara, 2014). Hoewel het werkingsmechanisme bij honden nog niet helemaal duidelijk is, wordt momenteel verondersteld dat het resultaat een combinatie is van een vermindering van de kamerwaterproductie en een toename van de uveosclerale uitstroom. In sommige studies wordt gesuggereerd dat ook een zekere toename in conventionele uitstroom als verklaring mogelijk is (Richter et al., 2003; Toris et al., 2008; Plummer et al., 2013; Sambhara, 2014).

Latanoprost is een van de meest gebruikte topische geneesmiddelen voor de behandeling van canien glaucoom en recente ontwikkelingen van generische formuleringen maken het product in de diergeneeskunde toegankelijker (Alario et al., 2015). Er werd uitgebreid onderzoek verricht naar het IOD-verlagende effect van latanoprost bij zowel normotensieve als glaucomateuze honden (Studer et al., 2000). In een experimentele studie met beagles met primair openhoekglaucoom zorgde dit geneesmiddel voor een significante verlaging van de oogdruk met ongeveer 50% bij een eenmaal- en tweemaaldaagse toediening (Gelatt en Mackay, 2001).

Andere prostaglandine-analogen die bij honden vaak worden voorgeschreven zijn bimatoprost en travoprost. Het belangrijkste verschil tussen deze geneesmiddelen en latanoprost is de kost, omdat generische formuleringen hiervan momenteel niet beschikbaar zijn. Latanoprost heeft mannitol grotendeels vervangen als spoedbehandeling van canien glaucoom omdat het drukverlagende effect ervan vaak binnen het uur na initiatie optreedt en omdat mannitol vrij toxisch kan zijn (Alario et al., 2015).

Bijwerkingen van lokaal aangebrachte prostaglandine-analogen zijn zeldzaam, waarbij conjunctivale hyperemie het vaakst voorkomt. Miose kan optreden binnen het eerste uur na toediening maar houdt minder dan vierentwintig uur aan, waarna vaak "rebound" mydriasis wordt waargenomen (Studer et al., 2000; Gelatt en Mackay, 2001).

OSMOTISCHE AGENTIA

Osmotische agentia, ook wel hyperosmotische middelen genoemd (Gelatt, 2014c), worden meestal gebruikt als spoedbehandeling bij acuut congestief glaucoom, maar zijn niet geïndiceerd voor een lang-

durige drukverlagende therapie (Plummer et al., 2013). Ze worden bijna altijd gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen en meestal uitsluitend op zeer korte termijn (Gelatt, 2014c). Deze groep geneesmiddelen wordt oraal of intraveneus toegediend en verhoogt de osmolariteit van plasma (Alario et al., 2015).

Omdat de belangrijkste oculaire vloeistoffen (kamerwater en glasvocht) door semipermeabele membranen van het plasma worden gescheiden, creëert deze toename in plasmaosmolariteit een osmotische gradiënt die de diffusie van water uit de intraoculaire weefsels naar het plasma bevordert. Deze vloeistofverschuiving heeft twee effecten op het oog: (1) het remt het ultrafiltratieproces dat bijdraagt tot de vorming van kamerwater en (2) het vermindert het volume van het glasachtig lichaam. Het slinken van het vitreum verplaatst het iris-lensvlak naar achter en verwijdt vervolgens de irido-corneale hoek, waardoor een betere drainage mogelijk is en de oogdruk daalt (Gelatt, 2014c).

Vermits het werkingsmechanisme van osmotische agentia uitsluitend berust op hun vermogen om een osmotische gradiënt te creëren, is een intacte bloed-oogbarrière essentieel (Plummer et al., 2013). De meest courant gebruikte osmotische middelen in de diergeneeskunde zijn mannitol, hypertoon hydroxyethylzetmeel (HES) en glycerine. Mannitol is een suiker met zes koolstofatomen die in tegenstelling tot glycerine niet door het lichaam gemetaboliseerd wordt en door de nieren moet worden uitgescheiden. Gezien zijn slechte orale absorptie moet het intraveneus worden toegediend (Alario et al., 2015).

Het drukverlagende effect is meestal zichtbaar binnen de eerste dertig tot zestig minuten en kan zes tot tien uur aanhouden. Omdat mannitol het volume van de extracellulaire vloeistof uitbreidt, kan dit het cardiovasculaire systeem overbelasten, wat kan leiden tot longoedeem bij patiënten met hartaandoeningen of patiënten onder narcose (Willis, 2004).

Glycerine of glycerol is een driewaardig alcohol (i.e. met drie hydroxylgroepen) dat snel wordt geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal na orale toediening. Af en toe kan misselijkheid of braken optreden maar de incidentie hiervan blijkt dosisafhankelijk te zijn. Glycerol wordt gemetaboliseerd tot glucose, dus hyperglycemie en glucosurie zijn mogelijke gevolgen (Gelatt, 2014c).

Er moet voorzichtig met deze geneesmiddelen worden omgegaan omdat ze een snelle vermindering van het circulerende bloedvolume kunnen veroorzaken. In bepaalde gevallen kan dit prerenale azotemie en zelfs nierfalen aanrichten (Renwick, 2014). De belangrijkste bijwerkingen van HES zijn hypernatriëmie en hypokaliëmie, vooral bij patiënten met een reeds bestaande uitdroging (Plummer et al., 2013).

INNOVATIE IN TOPICALE MEDICATIE

De meerderheid van diergeneeskundige oculaire geneesmiddelen wordt toegediend aan het oogoppervlak. Topische indruppeling is echter om verschillende redenen inefficiënt, waaronder snelle traan-turnover en absorptie door de conjunctiva (Velpandian, 2009). Bovendien loopt een groot deel van oculaire geneesmiddelen af via het nasolacrimale kanaal, wat leidt tot absorptie via het maagdarmkanaal (Kompella et al., 2010). Vanwege de korte verblijftijd van deze geneesmiddelen op het oculaire oppervlak is er een lage corneale biologische beschikbaarheid, wat op zijn beurt dikwijls regelmatige instillatie vereist (Kearns en Williams, 2009).

Voornameijk in de humane geneeskunde wordt onderzoek gedaan naar nieuwe afgiftesystemen die de huidige topische toediening van medicatie kunnen vervangen met als doel de medicijnafgifte naar de gepaste receptoren te verbeteren. Dit zou de werkzaamheid ervan versterken en de bijwerkingen van lokale varianten verminderen (Alario et al., 2015). Innovaties omvatten onder andere modificatie van de oplossingsviscositeit en het verbeteren van de corneapenetratie door het gebruik van onder andere gels, polymeren, liposomen, nanodeeltjes en micro-emulsies (Rasmusen en Kaufman, 2014).

Contactlenzen bieden veel potentiële voordelen, met name een continue en gestage afgifte van medicatie aan het hoornvliesoppervlak (Carvalho et al., 2015). Bovendien bestaan er reeds publicaties met bemoedigende resultaten waarbij de oogdruk goed onder controle gehouden kan worden met slechts enkele subconjunctivale injecties van brimonidine-geladen microsferen (Fedorchak et al., 2014; Pek et al., 2016).

CONCLUSIE

De prognose van canien glaucoom is steeds sterk gereserveerd en ondanks de voortdurende therapeutische ontwikkelingen blijft de behandeling ervan zeer uitdagend. Vroegtijdige herkenning gevolgd door snelle, adequate behandeling is essentieel om het zicht zo lang mogelijk te behouden (Renwick, 2014).

Ondanks de vele studies verloopt de ontwikkeling van drukverlagende medicatie langzaam en bovendien worden deze voornamelijk geoptimaliseerd in functie van primair openhoekglaucoom bij de mens. Om die reden kunnen verschillende vormen van canien glaucoom anders reageren op de verschillende specifieke geneesmiddelen (Komaromy et al., 2019).

Een nieuwe aanpak die de huidige principes kan aanvullen en de snelheid van neurodegeneratie kan verminderen om het gezichtsvermogen langer te behouden, zou een grote doorbraak betekenen. In ver-

schillende diergeneeskundige experimentele studies werd effectieve neuroprotectie vastgesteld maar het toepassen van deze bescherming in de praktijk blijft echter een belangrijke hindernis (Guymer et al., 2019).

REFERENTIES

- Alario A.F., Strong T.D., Pizzirani S. (2015). Medical treatment of primary canine glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1235-1259.
- Arthur S., Cantor L.B. (2011). Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Experimental Eye Research* 93, 271-283.
- Carvalho I.M., Marques C.S., Oliveira R.S., Coelho P.B., Ferreira D.C. (2015). Sustained drug release by contact lenses for glaucoma treatment-a review. *Journal of Controlled Release* 202, 76-82.
- Chang T.C., Summers C.G., Schimmenti L.A., Grajewski A.L. (2012). Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. *British Journal of Ophthalmology* 96, 318-322.
- Dees D.D., Fritz K.J., Maclaren N.E., Esson D.W., Sheehan Gaerig A.M., Atkins R.M., Knollinger A.M. (2014). Efficacy of prophylactic antiglaucoma and anti-inflammatory medications. *Veterinary Ophthalmology* 17, 195-200.
- Fedorchak M.V., Conner I.P., Medina C.A., Wingard J.B., Schuman J.S., Little S.R. (2014). 28-day intraocular pressure reduction with a single dose of brimonidine tartrate-loaded microspheres. *Experimental Eye Research* 125, 210-216.
- Frishman W.H., Fuksbrumer M.S., Tannenbaum M. (1994). Topical ophthalmic beta-adrenergic blockade for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *The Journal of Clinical Pharmacology* 34, 795-803.
- Gelatt K.N. (2014a). Canine glaucomas. In: Gelatt K.N. (editors). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Third edition, Wiley Blackwell, USA, p 250-275.
- Gelatt K.N. (2014b). Canine lens: cataract, luxation and surgery. In: Gelatt K.N. (editors). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Third edition, Wiley Blackwell, USA, p 314.
- Gelatt K.N., Douglas W.E., Plummer C.E. (2011). Surgical procedures for the glaucomas. In: Gelatt K.N., Gelatt J.P., Plummer C. (editors). *Veterinary Ophthalmic Surgery*. First edition, Elsevier, p 266-299.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2001). Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamide and oral methazolamide in glaucomatous dogs. *Veterinary Ophthalmology* 4, 61-67.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2001). Effect of different dose schedules of latanoprost on intraocular pressure and pupil size in the glaucomatous Beagle. *Veterinary Ophthalmology* 4, 283-288.
- Gelatt, K.N. (2014c). Ocular pharmacology and therapeutics. In: Gelatt K.N. (editors). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Third edition, Wiley Blackwell, USA, p 91-98.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2002). Effect of single and multiple doses of 0.2% brimonidine tartrate in the glaucomatous Beagle. *Veterinary Ophthalmology* 5, 253-262.
- Gelatt K.N., MacKay E.O. (2004). Prevalence of the breed related glaucomas in pure bred dogs in North America. *Journal of Veterinary Ophthalmology* 7, 97-111.
- Guymer C., Wood J.P.M., Chidlow G., Casson R.J. (2019). Neuroprotection in glaucoma: recent advances and clinical translation. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 47, 88-105.
- Gwin R.M., Gelatt K.N., Gum G.G., Peiffer R.L. Jr. (1978). Effects of topical 1-epinephrine and dipivalyl epinephrine on intraocular pressure and pupil size in the normotensive and glaucomatous Beagle. *American Journal of Veterinary Research* 39, 83-86.
- Jampel H.D., Chen X., Chue C., Zack D.J. (1997). Expression of carbonic anhydrase isozyme III in the ciliary processes and lens. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 38, 539-543.
- Kearns V.R., Williams R.L. (2009). Drug delivery systems for the eye. *Expert Review of Medical Devices* 6, 277-290.
- Komáromy A.M., Bras D., Esson D.W., Fellman R.L., Grozdanic S.D., Kagemann L., Miller P.E., Moroi S.E., Plummer C.E., Sapienza J.S., Storey E.S., Teixeira L.B., Toris C.B., Webb T.R. (2019). The future of canine glaucoma therapy. *Journal of Veterinary Ophthalmology* 5, 726-740.
- Kompella U.B., Kadam R.S., Lee V.H. (2010). Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Therapeutic Delivery* 1, 435-456.
- Maehara S., Ono K., Ito N., Tsuzuki K., Seno T., Yokoyama T., Yamashita K., Izumisawa Y., Kotani T. (2004). Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. *Veterinary Ophthalmology* 7, 147-150.
- Maggio F., Bras D. (2015). Surgical treatment of canine glaucoma: filtering and end-stage glaucoma procedures. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1261-1282.
- Maślanka, T. (2015). A review of the pharmacology of carbonic anhydrase inhibitors for the treatment of glaucoma in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 203, 278-284.
- Maślanka T. (2014). Autonomic drugs in the treatment of canine and feline glaucoma – Part I: Medications that lower intraocular pressure by increasing the outflow of aqueous humour. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 17, 741-752.
- Miller P.E., Bentley E. (2015). Clinical signs and diagnosis of the canine primary glaucomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1183-1212.
- Miller P.E. (2008). The glaucomas. In: Aroch I., Holmberg B.J., Sutton G.A., Wilcock B.P. (editors). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Fourth edition, Elsevier Inc., Missouri, p 230-254.
- Oliver J., Smith K. (2014). Ophthalmic drugs. In: Gould D., McLellan G. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, p 104.
- Pek Y.S., Wu H., Mohamed S.T., Ying J.Y. (2016). Long-term subconjunctival delivery of brimonidine tartrate for glaucoma treatment using a microspheres/carrier system. *Advanced Health Materials* 5, 2823-2831.
- Pizzirani S. (2015). Definition, classification, and pathophysiology of canine glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1127-1157.
- Pizzirani S., Gong H. (2015). Functional anatomy of the outflow facilities. *Veterinary of North America: Small Animal Practice* 45, 1101-1126.

- Plummer C.E., Regnier A., Gelatt N.K. (2013). The canine glaucomas. In: Gelatt K.N., Gilger B.C., Kern T.J. (editors). *Veterinary Ophthalmology: Two Volume Set*. Fifth edition, Wiley Blackwell, USA, p 1050-1145.
- Quigley H.A., Broman A.T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology* 90, 262-267.
- Rasmussen C.A., Kaufman P.L. (2014). Exciting directions in glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology. Canadian Journal of Ophthalmology* 49, 534-543.
- Ramsey I. (2014). *BSAVA Small Animal Formulary*. In: Ramsey I. (editors). Eighth edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, p 44-394.
- Renwick P. (2014). Glaucoma. In: Gould D., McLellan G. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology*. Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, p 273-288.
- Richter M., Krauss A.H., Woodward D.F., Lütjen-Drecoll E. (2003). Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 44, 4419-4426.
- Salmon J.F. (1999). Predisposing factors for chronic angle-closure glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 18, 121-132.
- Sambhara D., Aref A.A. (2014). Glaucoma management: relative value and place in therapy of available drug treatments. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 5, 30-43.
- Sapienza J.S. (2008). Surgical procedures for glaucoma: what the general practitioner needs to know. *Topics in Companion Animal Medicine* 23, 38-45.
- Sarchahi A.A., Abbasi N., Gholipour M.A. (2012). Effects of an unfixed combination of latanoprost and pilocarpine on the intraocular pressure and pupil size of normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 15, 64-70.
- Slatter M.R., Erb H.N. (1986). Effects of risk factors and prophylactic treatment on primary glaucoma in the dog. *Journal of the American Medical Association* 188, 1028-1030.
- Smith L.N., Miller P.E., Felchle L.M. (2010). Effects of topical administration of latanoprost, timolol, or a combination of latanoprost and timolol on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research* 71, 1055-1061.
- Stavinohova R., Newton J.R., Busse C. (2015). The effect of prophylactic topical carbonic anhydrase inhibitors in canine primary closed-angle glaucoma. *Journal of Small Animal Practice* 56, 662-666.
- Studer M.E., Martin C.L., Stiles J. (2000). Effects of 0.005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research* 6, 1220-1224.
- Tarongoy P., Ho C.L., Walton D.S. (2009). Angle-closure glaucoma: the role of the lens in the pathogenesis, prevention, and treatment. *Survey of Ophthalmology* 54, 211-225.
- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Ophthalmology* 121, 2081-2090.
- Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. (2008). Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Survey of Ophthalmology* 53, 107-120.
- Van Buskirk E.M., Brett J. (1978). The canine eye: in vitro studies of the intraocular pressure and facility of aqueous outflow. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 17, 373-377.
- Van Buskirk E.M., Grant W.M. (1974). Influence of temperature and the question of involvement of cellular metabolism in aqueous outflow. *American Journal of Ophthalmology* 77, 565-572.
- Velpandian T. (2009). Intraocular penetration of antimicrobial agents in ophthalmic infections and drug delivery strategies. *Expert Opinion on Drug Delivery* 6, 255-270.
- Volotinen M., Hakkola J., Pelkonen O., Vapaatalo H., Mäenpää J. (2011). Metabolism of ophthalmic timolol: new aspects of an old drug. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 108, 297-303.
- Wang Y.L., Hayashi M., Yablonski M.E., Toris C.B. (2002). Effects of multiple dosing of epinephrine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 18, 53-63.
- Wang Y.L., Toris C.B., Zhan G., Yablonski M.E. (1999). Effects of topical epinephrine on aqueous humor dynamics in the cat. *Experimental Eye Research* 68, 439-445.
- Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. (2014). The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Journal of the American Medical Association* 311, 1901-1911.
- Willis A.M. (2004). Ocular hypotensive drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 755-776.
- Willis A.M., Diehl K.A., Robbin T.E. (2002). Advances in topical glaucoma therapy. *Veterinary Ophthalmology* 5, 9-17.
- Zimmerman T.J., Boger W.P. (1979). The beta-adrenergic blocking agents and the treatment of glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 23, 347-362.
- Zimmerman T.J. (1993). Topical ophthalmic beta blockers: a comparative review. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 9, 373-384.

Primair glaucoom bij de hond: een overzicht van bestaande therapieën en het onderzoek naar toekomstige mogelijkheden

Deel 2: chirurgische therapie

Primary glaucoma in the dog: a review of known therapies and the research into future possibilities
Part II: surgical therapy

M. Frejlich, E. Capiou, L. Van Ham

Vakgroep Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde,
Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Eveline.Capiou@ugent.be

SAMENVATTING

De chirurgische aanpak is gericht op het wijzigen van de productie of drainage van kamerwater of een combinatie van beide. Verhoogde intraoculaire druk is een constante risicofactor; deze factor aanpakken vertegenwoordigt het enige behandelbare en meetbare element in termen van succesvolle glaucoombehandeling. De optimale kandidaat voor chirurgie is in staat om te zien, bevindt zich in een vroeg stadium van de ziekte en heeft een normale papil zonder bijkomende aandoeningen. Honden die een hoge oogdruk behouden ondanks maximale geneesmiddelniveaus komen ook in aanmerking. Alhoewel het aanbod aan medicinale en chirurgische therapie mogelijkheden blijft groeien, bestaat er tot nog toe geen succesvolle remedie en worden veel aangetaste honden op termijn blind. Wegens een vaak oncontroleerbare en pijnlijke oogdruk wordt regelmatig enucleatie uitgevoerd. Omdat de ontwikkeling van nieuwe medicijnen moeizaam verloopt en de humane geneesmiddelen vaak niet effectief zijn bij honden, zal het streven naar verbeterde en vernieuwde chirurgische opties in de nabije toekomst het meest lonend zijn.

ABSTRACT

Surgical treatment of glaucoma is directed toward altering aqueous humor production, drainage, or a combination of both. Increased intraocular pressure is a constant risk factor; addressing this factor represents the only treatable and measurable component in terms of successful glaucoma treatment. The optimal candidate for surgery is able to see, is in an early disease stage and has a normal optic nerve head without additional conditions. Dogs with a persistent high eye pressure, despite maximum levels of medical treatment, also qualify. Although the spectrum of medical and surgical therapies keeps growing, there is still no successful cure, and many affected dogs become blind. Regularly, eyes are enucleated because of painfully high, uncontrollable intraocular pressure. Because newly developed glaucoma medications are emerging at a very slow rate and may often not be effective in dogs, research toward improving surgical options may be the most rewarding approach in the near future.

INLEIDING

Tegenwoordig zijn de meest toegepaste chirurgische ingrepen voor canien glaucoom het plaatsen van een drainage-implantaat om een alternatieve afvoerweg voor het kamerwater te creëren, cyclodestruc-

tieve technieken om de productie van oogkamervocht te verlagen of een combinatie van beide (Maggio en Bras, 2015; Bras en Maggio, 2015).

Hoewel recent geïntroduceerde chirurgische methoden met verhoogde succespercentages veelbelovend lijken, zijn deze vaak nog geassocieerd met

intensieve postoperatieve verzorging en aanzienlijke kosten.

Welke operatie wordt toegepast hangt af van de voorkeur van de dierenarts en de kosten voor de eigenaar; bovendien wordt de keuze beïnvloed door factoren, zoals het ras, het type glaucoom en de ervaring van de chirurg (Komáromy et al., 2019).

PREOPERATIEVE BEHANDELING

Enkele preoperatieve overwegingen die van belang zijn:

1. Preoperatieve controle van de intraoculaire druk tot niveaus die consistent zijn met de normale fysiologische functie van de retinale ganglioncellen (<25-33 mm Hg). Een glaucomateus oog zonder voldoende oculaire hypotensie bij de start van een ingreep kan onder andere bloeding of oedeem in de choroidea veroorzaken.

2. Onderdrukking van gelijktijdige ontsteking in het anterieure segment met corticosteroiden en niet-steroïde middelen.

3. Uitdroging en het krimpen van het glaslichaam door middel van osmotische middelen.

4. Behoud van de gewenste pupilgrootte (Gelatt, 2014a).

Controle over de pupildiameter onmiddellijk voorafgaand aan de operatie draagt vaak bij tot het succespercentage van intraoculaire procedures. De meeste chirurgische behandelingen worden bij voorkeur bij een normale of miotische pupil toegepast (Gelatt et al., 2011).

TECHNIEKEN GEBASEERD OP HET WIJZIGEN VAN DE KAMERWATERPRODUCTIE

Verscheidene niet-invasieve, cyclodestructieve technieken zijn ontwikkeld om primair glaucoom bij kleine huisdieren te behandelen. Hierbij wordt de synthese van het kamerwater verminderd door gedeeltelijke vernietiging van het corpus ciliare. Er kan hierbij gebruikt gemaakt worden van onder andere overmatige hitte, zoals bij diathermie of lasers, of extreme koude, zoals bij cryotherapie (Gelatt, 2014a). Aangezien deze opties een intense iridocyclitis veroorzaken, is een goede preoperatieve behandeling essentieel (Gelatt et al., 2011).

Hoewel deze technieken effectief kunnen zijn in het verlagen van de oogdruk, wordt de onderliggende oorzaak van een verzwakte uitstroom daarbij niet aangepakt. Bovendien moet de chirurg deze verzwakking zo nauwkeurig mogelijk inschatten aangezien onvoldoende vernietiging van het corpus ciliare kan resulteren in persistentie van de ziekte, en teveel schade kan phthisis bulbi (verschrompeld oog) tot gevolg hebben (Miller, 2008).

Cyclocryothermie

Bij cyclocryothermie wordt intense koude rechtstreeks tegen de bulbaire conjunctiva en de sclera aangebracht, waardoor het corpus ciliare gedeeltelijk beschadigd wordt en de productie van kamerwater vermindert (Figuur 1). Cyclocryothermie kan herhaaldelijk worden toegepast omdat de bulbaire conjunctiva en sclera daarbij niet nadelig worden beïnvloed. Cyclocryothermie wordt voornamelijk in vergevorderde gevallen gebruikt die samengaan met aanhoudende pijn of om phthisis bulbi te induceren, wat cosmetisch aanvaardbaarder kan zijn dan buftalmus (vergroot oog). Ook bij permanent blinde ogen met een verhoogde druk die refractair zijn aan intensieve behandelingen, wordt deze techniek regelmatig toegepast. Om deze chirurgie efficiënt tot een goed einde te brengen, wordt een deel van het corpus ciliare bevroren en het epitheel vernietigd door verschillende vries-dooicycli. Een cryoprobe met lachgas of vloeibare stikstof van 2.0-3.0 mm wordt 5 mm van de limbus rechtstreeks op de dorsale bulbaire conjunctiva aangebracht. Vier tot acht plaatsen in de dorsale helft van het oog worden gedurende 120 seconden ingevroren, waarbij de temperatuur van de probe -60°C tot -80°C bedraagt. De posities op drie en negen uur worden vermeden om directe schade aan de lange achterste ciliare bloedvaten te voorkomen.

Mogelijke complicaties tijdens en na de ingreep zijn chemose (zwellung van de conjunctiva) en hyperemie van het slijmvlies. Subconjunctivale ontstekingsremmers kunnen worden aangewend om het ongemak voor de patiënt te minimaliseren (Gelatt et al., 2011). Andere complicaties, zoals uveïtis, keratoconjunctivitis of recurrent glaucoom, komen aan een relatief hoge frequentie voor. Om die reden is cyclocryothermie als profylactische maatregel niet aangegeven (Miller, 2008).

Transsclerale en endoscopische fotocoagulatie

De meest courante chirurgische techniek die wordt toegepast om de productie van kamerwater te vermin-



Figuur 1. Cyclocryothermie.

deren, is diode-cyclofotocoagulatie, waarbij diode-laserenergie kan worden toegepast via een transsclerale (i. e. transsclerale cyclofotocoagulatie (TSCP) of endoscopische (i. e. endoscopische cyclofotocoagulatie (ECP)) benadering (Bras en Maggio, 2015).

Cyclofotocoagulatie (CPC) veroorzaakt een gedeeltelijke vernietiging van het ciliaire lichaam door coagulatieneecrose van het gepigmenteerde ciliaire epitheel met daaropvolgend thermische schade aan het niet-gepigmenteerde epitheel. Thermische beschadiging is ook verantwoordelijk voor vasculaire occlusie of non-perfusie van de processus ciliares. De bestraalde laserenergie wordt goed geabsorbeerd door uveaal melanine, resulterend in het krimpen en witter worden van het secretoire ciliaire epitheel (Lin et al., 2005).

Cyclodestructie is enerzijds geïndiceerd in gevallen die met medicatie niet onder controle te houden zijn maar waarbij er nog zichtpotentieel aanwezig is en anderzijds om chronische oculaire pijn te verzachten in een permanent blind oog.

Met behulp van lasertherapie kan gericht schade aan het corpus ciliare aangebracht worden, waardoor mogelijk minder reactie veroorzaakt wordt dan bij cyclocryotherapie; echter, vaak zijn meerdere behandelingen vereist met een hoger falingspercentage. Cyclofotocoagulatie wordt uitsluitend uitgevoerd door oogheelkundige chirurgen met ervaring (Miller, 2008).

In de diergeneeskundige oogheelkunde is men het erover eens dat de hoeveelheid geleverde energie correleert met weefselvernietiging en -ontsteking en met postoperatieve complicaties (Nasisse et al., 1988; Nasisse et al., 1990). Een juist evenwicht tussen de gewenste weefselvernietiging voor adequate intraoculaire druk (IOD)-controle en overbehandeling is het ideale chirurgische doel dat echter soms moeilijk te bereiken is. Lasers die voor CPC worden gebruikt, bevinden zich binnen het elektromagnetische spectrum van nabij-infrarood en omvatten de Nd: YAG-laser (1064 nm golflengte) en de diodelaser (810 nm golflengte) (Bras en Maggio, 2015).

Een histologische vergelijking tussen beide lasertypes toonde geen verschil aan wat betreft de cyclodestructieve eigenschappen (Quinn et al., 1994). Diodelasers zijn de leidende modaliteit voor CPC geworden vanwege een betere prijs, simpele verplaatsbaarheid en betere absorptie van hun golflengte door melanine in het ciliaire epitheel met minder geassocieerde ontsteking (Frankhauser et al., 1993; Gilmour, 2001). Transsclerale cyclofotocoagulatie is een niet-invasieve lasertechniek, waarbij de patiënt na premedicatie en onder algemene anesthesie wordt behandeld met laserenergie die uitgezonden wordt naar het ciliaire lichaam langs de conjunctiva en sclera (Smith et al., 1997).

Een ingreep met TSCP gebeurt zonder directe visualisatie van de ciliaire processus en een effectieve laserbehandeling wordt mogelijk gemaakt door een

hoorbare ‘knal’ die optreedt zodra de drempelwaarde van coagulatie tot weefselverdamming wordt overschreden. Een richtlijn die hierbij regelmatig wordt aangehouden, is dat een dergelijke ‘knal’ geproduceerd wordt in ongeveer 20% tot 75% van de behandelingslocaties (Cook et al., 1997). Dit geluid is een micro-explosie van het straallichaamweefsel en wijst op overbehandeling. Hoorbare knallen worden geassocieerd met een grotere hoeveelheid weefselnecrose en een intensere ontstekingsreactie en hoewel een overmaat aan geluid moet worden vermeden, verzekert de occasionele ‘plof’ de chirurg dat de ideale hoeveelheid laserenergie benaderd wordt (Lin et al., 2005).

Deze techniek is in ongeveer 50% van de gevallen effectief om de intraoculaire druk binnen de normaalwaarden te houden tot na de eerste jaarlijkse controle maar geeft in de meeste gevallen slechte resultaten op langere termijn met een hoge incidentie aan complicaties, zoals een directe drukstijging, conjunctivale hyperemie, corneale ulceratie, cataract en retinaloslatting (Nadelstein et al., 1997). Volgens recentere studies kan de succesratio van TSCP één jaar postoperatief tussen 41% en 92% liggen wanneer het als monotherapie of in combinatie met Ahmed-drainage-implantaten toegepast wordt (Cook et al., 1997; Bentley et al., 1999; Hardman en Stanley, 2001; O’Reilly et al., 2003; Sapienza en van der Woerd, 2005; Graham et al., 2018).

Micropulse TSCP, een nieuw chirurgisch protocol dat in de humane geneeskunde toegepast wordt, verlaagt de intraoculaire druk op een consistentere en effectievere manier en veroorzaakt daarbij minimale complicaties. Bij deze moderne technologie wordt een korte energiegolf gebruikt gevolgd door een lange pauze om de opbouw van thermische warmte te verminderen en op die manier aanzienlijk minder energie uit te stralen naar het oog. In de humane geneeskunde wordt in recente studies een succespercentage beschreven van gemiddeld 70% bij het onder controle houden van de oogdruk met minder postoperatieve ontsteking (Tan et al., 2010; Aquino et al., 2015). Sebbag et al. (2018) concludeerden uit hun studie dat micropulse TSCP een mogelijk hulpmiddel kan zijn bij het behandelen van canien glaucoom; er zijn echter verdere studies nodig om het langetermijneffect te verbeteren en de complicaties te verminderen (Sebbag et al., 2018).

ECP is een invasieve procedure, waarbij laserenergie wordt overgedragen via directe endoscopische visualisatie van het ciliaire lichaam. Dit principe biedt een veiligere en meer op maat gemaakte behandeling dan TSCP, wat een betere prognose biedt op lange termijn (Gelatt et al., 2011). Na premedicatie en onder algemene anesthesie wordt een niet-depolariserende neuromusculaire blokker gebruikt om voldoende stabiliteit en een correcte positie van de oogbol te verzekeren. Tijdens deze operatie wordt een microscoop gebruikt, waarbij de ciliaire processus benaderd kunnen worden via de limbus of pars plana. Elk chirurgisch

protocol moet afgestemd worden op de individuele patiënt, en hoewel verschillende factoren deze keuze beïnvloeden, moet in de meeste gevallen ten minste 270° tot 320° van de ciliaire ring behandeld worden om een significant effect te bekomen. Om een goede toegang te krijgen tot de ciliaire processi wordt na de intraoculaire benadering de ciliaire sulcus opgeblazen met natriumhyaluronaat, een visco-elastisch materiaal (Bras en Maggio, 2015). De meest recente succesratio's één jaar postoperatief zijn 72%-74% (Bras et al., 2005; Lutz et al., 2005). Ondanks het feit dat de ECP-techniek door verscheidene diergeneeskundige oftalmologen al meer dan tien jaar gebruikt wordt, is er nog een groot tekort aan publicaties (Komáromy et al., 2019).

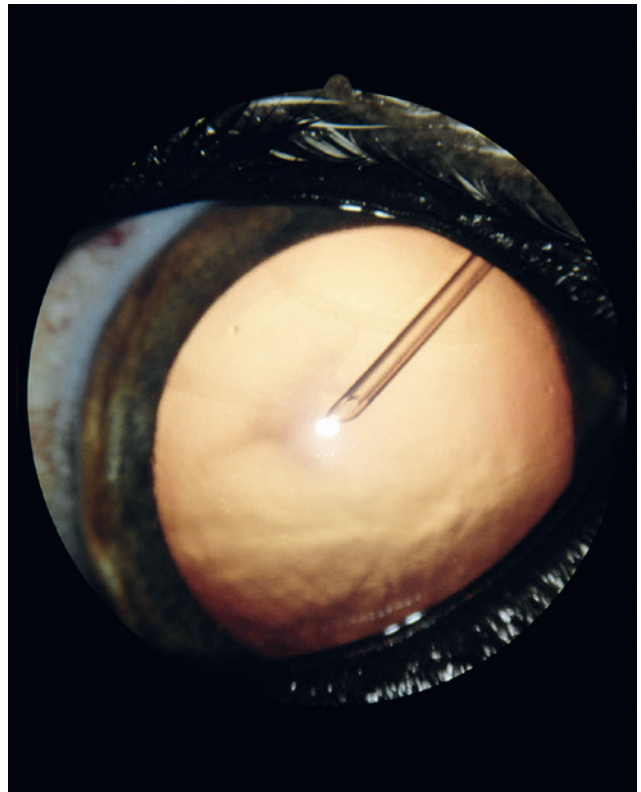
TECHNIEKEN GEBASEERD OP HET WIJZIGEN VAN DE DRAINAGE VAN KAMERWATER

Doorheen de geschiedenis van glaucoomoperaties bij honden werden reeds verschillende procedures als monotherapie of in combinatie met andere therapieën aangewend in een poging deze progressieve ziekte aan te pakken. Deze ingrepen zouden in theorie de oorzaak van het glaucoom aanpakken, namelijk beschadigde uitloei-systemen. Enkele van deze oudere technieken zijn iridencleisis, corneosclerale trepanatie en cyclodialyse.

Bij de eerstgenoemde chirurgie wordt de iris ingesneden en wordt een deeltje aan de sclera vastgemaakt, waardoor de uitvloeit van oogvocht constant blijft. Bij corneosclerale trepanatie wordt een drainageopening gemaakt doorheen de corneosclerale junctie tot in de voorste oogkamer. Tot slot wordt bij cyclodialyse een rechtstreekse verbinding gevormd tussen de voorste oogkamer en de suprachoroïdale ruimte die er net achter ligt. Hoewel deze ingrepen in theorie goede resultaten zouden moeten opleveren, zijn er veel complicaties, zoals fibrose van het filtratiegedeelte of oncontroleerbare intraoculaire druk, mee verbonden (Miller, 2008).

De huidige filtratieprocedures voor canien glaucoom omvatten het gebruik van kunstmatige drains of glaucoomimplantaten (Figuur 2). Ze worden alleen of in combinatie met cyclodestructieve procedures gebruikt en leiden het oogvocht af van het trabeculaire netwerk naar een gevormde uitstroomkamer, die de filtratieblaas of bleb genoemd wordt. De oogdruk daalt omdat het oogvocht opnieuw beter afvloeit langs het nieuwe kanaaltje (Maggio en Bras, 2015).

Deze shunts zijn geschikt voor glaucomateuze ogen met visuele capaciteit en worden meestal in de voorste oogkamer geplaatst, waardoor het kamerwater van daaruit naar de subconjunctivale ruimte dreineert. Experimentele studies hebben andere afvoermogelijkheden onderzocht, zoals het gebruik van de halsader via de gezichtsader, de subcutane ruimte, de ductus parotideus en de frontale sinus; echter, met beperkt tot geen succes (Gelatt, 2014a).



Figuur 2. Ahmed-implantaat.

Het eerste standaardmodel dat gebruikt werd voor dergelijke ingrepen werd ontworpen en vervolgens gemodificeerd door Anthony C.B. Molteno in de vroege jaren zeventig. Net als de huidige modellen bestond het originele exemplaar uit een buisje met daaraan een plaatje. Sindsdien zijn er in de loop der jaren verschillende types glaucoomimplantaten bestudeerd bij honden, van het Krupin-Denver- tot het Joseph-model, de Baerveldt- en Ahmed-implantaten.

Het buisje is gemaakt van silicone en verbonden met een plaat, gemaakt van silicone, polypropyleen of, de laatste tijd, polyethyleen. Het buisvormige gedeelte, dat ingebracht wordt in de voorste oogkamer, voert het kamerwater af naar het platform, dat zich subconjunctivaal bevindt. Het oogvocht kan dan afvloeien via een uitstroomkamer (bleb) en wordt van daaruit geabsorbeerd door het omliggende vaatstelsel. Momenteel zijn de meest gebruikte gonio-implantaten de siliconen en polypropyleen Ahmed-kleppen (Maggio en Bras, 2015).

In de meest recente studies naar het Ahmed-implantaat wordt een succesratio tot 90% één jaar postoperatief beschreven (Westermeyer et al., 2011; Saito et al., 2017). Het succes bij het Baerveldt-implantaat zou iets lager liggen, namelijk 65%-75% één jaar postoperatief (Graham et al., 2017; Graham et al., 2018).

Verscheidene factoren spelen een rol in de verbeterde resultaten van onder andere het Ahmed-implantaat, waaronder: progressie van het implantaatmodel, vooruitgang van chirurgische technieken, een bredere kennis van wondheling, een meer bedachtzame selectie van patiënten, een beter postoperatief manage-

ment, inclusief de monitoring van de IOD door eigenaars, waardoor het falen van het implantaat in een vroeg stadium ontdekt kan worden (Westermeyer et al., 2011; Saito et al., 2017).

De meeste publicaties over glaucoom bij honden worden echter beperkt door hun retrospectieve aard, het klein aantal patiënten en het ontbreken van een controlegroep. Ook te korte opvolgingsperioden blijven een tekortkoming die in de toekomst aangepakt moet worden (Komáromy et al., 2019).

Ondanks de veelbelovende resultaten volgens een aantal onderzoeken komen complicaties nog steeds regelmatig voor en de belangrijkste problemen die voor gezichtsverlies kunnen zorgen zijn oculaire hypertensie, postoperatieve anterieure uveïtis, de vorming van littekenweefsel in de buis van het drainage-implantaat, oculaire hypotonie en ptisis bulbi, cataractvorming en corneale ulceratie (Sapienza, 2008; Graham et al., 2017; Graham et al., 2018).

Door fibrinevorming kan het subconjunctivale deel van de shunt te dik worden, waardoor het kamervocht er niet meer doorheen kan. Het kan nodig zijn dit tijdens de procedure met medicatie, zoals 5-fluorouracil (5-FU) of mitomycine-C (MMC) te behandelen of zelfs de operatie te herhalen (Maggio en Bras, 2015; Graham et al., 2017; Saito et al., 2017; Graham et al., 2018). MMC en 5-FU zijn de meest courant gebruikte antimetaboliëten in de humane en veterinaire geneeskunde om deze complicatie ten gevolge van glaucoomchirurgie te remmen maar omwille van hun potentieel toxisch effect en het mogelijke risico op conjunctivale necrose moet er met de nodige voorzichtigheid mee omgegaan worden (Westermeyer et al., 2011; Maggio en Bras, 2015).

Alhoewel hun succesvolle werkzaamheid regelmatig wordt vermeld, is het gebruik van antimetaboliëten controversieel (Perkins et al., 1998) en hebben zowel the American Academy of Ophthalmologists (Minckler et al., 2008) als auteurs van klinische studies (Cantor et al., 1998) geconcludeerd dat het gebruik van antifibrotische agentia geen meerwaarde biedt voor filtratiechirurgie als behandeling van primair glaucoom.

GECOMBINEERDE TECHNIEKEN

De combinatie van een beperkte cyclodestructieve ingreep en een gonio-implantaat (met of zonder aanvullende medicinale therapie) kan enkele voordelen bieden. Het tempert de acute drukverhoging, die vaak samengaat met een cyclodestructieve operatie, het verhoogt de productie van kamerwater postoperatief, waardoor de intraoculaire structuren beter gevoed worden met minder kans op cataract en tot slot laat het postoperatief een meer accurate controle van de oogdruk toe (Miller, 2008).

Ondanks de bovengenoemde pluspunten wordt in enkele studies gesuggereerd dat de combinatie van

beide kan resulteren in een lager slagingspercentage dan de afzonderlijk uitgevoerde technieken (Maggio en Bras, 2015). Cyclodestructie leidt namelijk tot een massale vrijlating van intraoculaire inflammatoire mediators en een postoperatieve toename van de IOD. Het kamerwater dat door het implantaat naar buiten stroomt is dan meer verzadigd met cytokines, wat vermoedelijk vroegtijdige fibrose tot gevolg heeft (Esson et al., 2005; Westermeyer et al., 2011).

In verscheidene studies wordt daarom de voorkeur gegeven aan een tweestaps-techniek met eerst een Ahmed-gonioimplantatie, die later gevolgd wordt door TSCP of ECP (Esson et al., 2005; Busayawatanasood en Sapienza, 2011).

De frequente controlebezoeken, de extra kosten en de potentieel impactvollere complicaties van een gecombineerde procedure laten echter niet toe deze te rechtvaardigen voor de behandeling van onherroepelijk blinde ogen, waarvoor het doel van de therapie slechts pijnverlichting is (Miller, 2008).

POSTOPERATIEVE BEHANDELING

Zowel voor de cyclodestructieve als voor de filtratietechnieken zijn enkele algemene principes van belang om het postoperatieve management van dergelijke operaties in goede banen te leiden:

1. Het behandelen van postoperatieve inflammatie met behulp van lokale en systemische corticosteroiden en niet-steroïde ontstekingsremmers

2. Matige pupildilatatie en stimulatie van pupilbeweging met zorgvuldig gebruik van mydriatica

3. Preventie van infectie met gebruik van topische en systemische antibiotica

4. Behoud van normale IOD-niveaus met behulp van CAI's en, indien nodig, β -blokkers

5. Het vrijhouden van het glaucoomimplantaat zodat het kamerwater kan blijven afvloeien. Indien de IOD in de eerste week na de operatie stijgt tot boven 12-15 mm Hg, kan het klepsysteem verstopt zijn met fibrine. Een intracameraal injectie met weefsel-plasminogeenactivator lost het probleem meestal op (Gelatt, 2014a).

TECHNIEKEN IN HET EINDSTADIUM VAN PRIMAIR GLAUCOOM

Ongeacht de oorzaak heeft een agressieve, potentieel toxische en dure medische therapie over het algemeen een beperkte tot geen meerwaarde bij patiënten die zich in het eindstadium van de ziekte bevinden en onherroepelijk blind zijn.

'Absoluut glaucoom' is het eindstadium van chronisch verhoogde oogdruk met buftalmus, ernstige degeneratieve veranderingen in het oogweefsel, blindheid en bijna altijd pijn (Miller, 2008). Absoluut glaucoom wordt het beste behandeld door farmaco-

logische vernietiging van het ciliaire lichaam door middel van een intravitreale injectie met gentamicine, evisceratie gevolgd door een intrasclerale prothese of door enucleatie al dan niet met een intraorbitale prothese. De keuze hierbij is afhankelijk van de grootte van de oogbol, de oorzaak, concurrente oogaandoeningen, het budget van de eigenaar en de leeftijd en de algemene toestand van het dier (Sapienza, 2008). Het doel van de therapie is pijnverlichting en het cosmetische aspect waar de eigenaar zich zorgen over maakt (Gelatt, 2014a).

Intravitreale injecties met gentamicine, en minder frequent met cidofovir, veroorzaken onomkeerbare schade aan het corpus ciliare met afname van de kamerwaterproductie (Maggio en Bras, 2015). Het voordeel is dat deze techniek snel kan uitgevoerd worden onder sedatie of diepe lokale of peribulbaire anesthesie met een effectieve vernietiging van het straallichaam. Kamer- of glasvocht wordt uit het oog verwijderd en de chemische stof wordt samen met dexamethasone in de glasholte geïnjecteerd. Het oog dient bij aanvang van deze methode definitief blind te zijn omdat deze producten retino-toxisch zijn. De meest voorkomende complicaties van chemische ablatie zijn intraoculaire ontsteking of bloeding, cataract, phthisis bulbi en onvoldoende controle over de IOD (Sapienza, 2008). Grondig oculair onderzoek, inclusief oculaire echografie, moet steeds uitgevoerd worden alvorens met deze ingreep te starten (Maggio en Bras, 2015).

Chemische ablatie wordt aanbevolen wanneer de patiënt mogelijke anesthesische risico's loopt of wanneer er financiële beperkingen zijn. Tijdens evisceratie van het oog wordt de intraoculaire inhoud verwijderd door een sclerale incisie, waarna een siliconen bol wordt ingebracht. Deze procedure is meestal vrij cosmetisch, maar moet worden vermeden in gevallen van intraoculaire infectie of neoplasie. Mogelijke complicaties na deze operatie zijn onder andere cornea-ulcers als gevolg van een slecht knippervermogen, extrusie van het implantaat, infectie en onvoldoende verwijdering van de intraoculaire weefsels.

Als therapie voor chronisch glaucoom geniet enucleatie de voorkeur. Daardoor kunnen een snelle pijnverlichting en weefsel voor histopathologische analyse verkregen worden. Veel eigenaren kijken echter tegen de gedachte op om een huisdier met slechts één oog te hebben. Postoperatieve bloeding of cystevorming zijn potentiële complicaties die met enucleatie gepaard gaan (Sapienza, 2008).

NEUROPROTECTIE EN NEURODEGENERATIE

Glaucoom verwijst naar een verzameling oculaire aandoeningen verenigd door een kenmerkende optische neuropathie die samengaat met een verlies

van retinale ganglioncellen. In de ruimste zin van het woord verwijst neuroprotectie naar het relatieve behoud van de neuronale structuur en/of functie (Casson et al., 2012). Desalniettemin wordt een reductie in de oogdruk vaker als een afzonderlijke entiteit beschouwd en wordt er met de term neuroprotectie verwezen naar een behandelingsmethode onafhankelijk van de intraoculaire druk (Johnson et al., 2011).

Op het vlak van neuroprotectieve agentia werd er in de humane geneeskunde reeds heel wat onderzoek verricht (Corredor en Goldberg, 2009; Hegde et al., 2010; Hare et al., 2011; Chang en Goldberg, 2012; Chrysostomou et al., 2013; Yu et al., 2013; Cislo-Pakuluk en Marycz, 2017). Hoewel de toekomstperspectieven voor glaucoomtherapie bij honden er veelbelovend uitzien (Adams et al., 2018), moeten op het vlak van neuroprotectie talrijke uitdagingen worden aangegaan, inclusief de ontwikkeling van adequate diermodellen equivalent aan de humane tegenhanger (He et al., 2017). Dankzij laboratoriumonderzoek wordt de kennis van de factoren die bijdragen tot de pathogenese continu op peil gesteld, wat uiteindelijk kan leiden tot de ontwikkeling van verbeterde neuroprotectieve strategieën en de klinische toepassing ervan (Adams et al., 2018).

CONCLUSIE

Ondanks dat er wordt gestreefd naar chirurgische vernieuwingen, gaan veel technieken nog gepaard met een groot aantal complicaties. In de humane geneeskunde kan progressief gezichtsverlies ten gevolge van primair glaucoom in sommige gevallen preventief behandeld worden; dit geldt echter meestal niet voor honden. Er is dringend nood aan effectievere en meer betaalbare therapeutische opties. Omdat het ontwikkelen van nieuwe medicijnen traag verloopt en kostelijk is, trachten dierenartsen de bestaande chirurgische ingrepen met zo weinig mogelijk neveneffecten te optimaliseren (Komáromy et al., 2019).

Bovendien vormt het gebrek aan kennis van de ziektemechanismen en potentiële therapeutische doelen een uitdaging waarmee glaucoomonderzoek regelmatig geconfronteerd wordt. Ook het tekort aan preklinische modellen en het beperkte vermogen om de progressie en de ontwikkeling van de aandoening in een vroeg stadium te detecteren, creëren bezwarende factoren. Er is daarom nood aan nieuwe methoden die de screening en diagnostiek verfijnen en hervormen (Graham et al., 2017).

Om die reden worden het verwerven van meer kennis van de pathogenese, de vroege herkenning en diagnose van de aandoening en het verbeteren van bekende en nieuwe behandelingsopties aanbevolen (Komáromy et al., 2019).

REFERENTIES

- Adams C.M., Grosskreutz C.L., Prasanna G., Rangaswamy N., Stacy R., Bigelow C. (2018). Glaucoma - next generation therapeutics: impossible to possible. *Pharmaceutical Research* 36, 1-25.
- Aquino M., Barton K., Tan A.M., Sng C., Li X., Loon S.C., Chew P.T. (2015). Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 43, 40-46.
- Bentley E., Miller P.E., Murphy C.J., Schoster J.V. (1999). Combined cycloablation and gonioimplantation for treatment of glaucoma in dogs: 18 cases (1992-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 1469-1472.
- Bras D., Maggio F. (2015). Surgical treatment of canine glaucoma: cyclodestructive techniques. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1283-1305.
- Bras I.D., Web T., Robbin T.E., Wyman M. (2005). Diode endoscopic cyclophotocoagulation in canine and feline glaucoma. *Veterinary Ophthalmology* 8, 449.
- Busayawatanasood R., Sapienza J.S. (2011). Evaluation for control of intraocular pressure in dogs with the use of a two-staged Ahmed valved gonioimplants followed by endoscopic laser cyclophotocoagulation with or without phacoemulsification lens extraction. *Paper presented at: American College of Veterinary Ophthalmologists. Hilton Head (SC)*, October 26-29.
- Cantor L., Burgoyne J., Sanders S., Bhavnani V., Hoop J., Brizendine E. (1998). The effect of mitomycin C on Molteno implant surgery: a 1-year randomized, masked, prospective study. *Journal of Glaucoma* 7, 240-246.
- Casson R.J., Chidlow G., Wood J.P.M., Crowston J.G., Goldberg I. (2012). Definition of glaucoma: Clinical and experimental concepts. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 40, 341-349.
- Chang E.E., Goldberg J.L. (2012). Glaucoma 2.0: Neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology* 119, 979-986.
- Chrysostomou V., Rezaia F., Trounce I.A., Crowston J.G. (2013). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology* 13, 12-15.
- Cislo-Pakuluk A., Marycz K. (2017). A promising tool in retina regeneration: current perspectives and challenges when using mesenchymal progenitor stem cells in veterinary and human ophthalmological applications. *Stem Cell Reviews and Reports* 13, 598-602.
- Cook C., Davidson M., Brinkmann M., Priehs D.R., Abrams K.R., Nasisse M.P. (1997). Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma in dogs: results of six and twelve month follow-up. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 7, 148-154.
- Corredor R.G., Goldberg J.L. (2009). Electrical activity enhances neuronal survival and regeneration. *Journal of Neural Engineering* 6, 1-11.
- Esson D.W., Gum G.G., Brinkis J. (2005). Evaluation of the effect of laser cyclophotocoagulation on the success of glaucoma drainage implant surgery in a rabbit model. *Paper presented at: American College of Veterinary Ophthalmologists. Nashville, TN*.
- Frankhauser F., Kwasniewska S., England C., Van Der Zypen E. (1993). Laser cyclophotocoagulation in glaucoma therapy. *Ophthalmology Clinics of North America* 6, 449-471.
- Gelatt K.N. (2014a). Canine glaucomas. In: Gelatt K.N. (editors). *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Third edition, Wiley Blackwell, USA, p 250-275.
- Gelatt K.N., Douglas W.E., Plummer C.E. (2011). Surgical procedures for the glaucomas. In: Gelatt K.N., Gelatt J.P., Plummer C. (editors). *Veterinary Ophthalmic Surgery*. First edition, Elsevier, p 266-299.
- Gilmour M.A. (2001). Lasers in ophthalmology. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 32, 649-672.
- Graham K.L., Donaldson D., Billson F.A., Billson F.M. (2017). Use of a 350 mm² Baerveldt glaucoma drainage device to maintain vision and control intraocular pressure in dogs with glaucoma: a retrospective study (2013-2016). *Veterinary Ophthalmology* 20, 427-434.
- Graham K.L., Hall E., Caraguel C., White A., Billson F.A., Billson F.M. (2018). Comparison of diode laser transscleral cyclophotocoagulation versus implantation of a 350 mm² Baerveldt glaucoma drainage device for the treatment of glaucoma in dogs (a retrospective study: 2010-2016). *Veterinary Ophthalmology* 21, 487-497.
- Hardman C., Stanley R.G. (2001). Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of primary glaucoma in 18 dogs: a retrospective study. *Veterinary Ophthalmology* 4, 209-215.
- Hare W., Woldemussie E., Lai R. Ton H., Ruiz G., Feldmann B., Wijono M., Chun T., Wheeler L. (2001). Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. *Survey of Ophthalmology* 45, 284-289.
- He S., Stankowska D.L., Ellis D.Z., Krishnamoorthy R.R., Yorio, T. (2017). Targets of neuroprotection in glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 34, 85-106.
- Hegde K.R., Kovtun S., Varma S.D. (2010). Inhibition of glycolysis in the retina by oxidative stress: prevention by pyruvate. *Molecular and Cellular Biochemistry* 343, 101-105.
- Johnson T. V., Bull N.D., Martin K.R. (2011). Neurotrophic factor delivery as a protective treatment for glaucoma. *Experimental Eye Research* 93, 196-203.
- Komáromy A.M., Bras D., Esson D.W., Fellman R.L., Grozdanic S.D., Kagemann L., Miller P.E., Moroi S.E., Plummer C.E., Sapienza J.S., Storey E.S., Teixeira L.B., Toris C.B., Webb T.R. (2019). The future of canine glaucoma therapy. *Journal of Veterinary Ophthalmology* 5, 726-740.
- Lin S.C., Chen M.J., Lin M.S., Howes E., Stamper R.L. (2005). Vascular effects on ciliary tissue from endoscopic versus trans-scleral cyclophotocoagulation. *British Journal of Ophthalmology* 90, 496-500.
- Lutz E.A., Webb T.E., Bras I.D. (2005). Diode endoscopic cyclophotocoagulation in dogs with primary and secondary glaucoma: 292 cases (2004-2013). *Veterinary Ophthalmology* 16, 40.
- Maggio F., Bras D. (2015). Surgical treatment of canine glaucoma: filtering and end-stage glaucoma procedures. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 45, 1261-1282.
- Miller P.E. (2008). The Glaucomas. In: Aroch I., Holmberg B.J., Sutton G.A., Wilcock B.P. (editors). *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Fourth edition, Elsevier Inc., Missouri, p 230-254.
- Minckler D.S., Francis B.A., Hodapp E.A. (2008). Aqueous Shunts in Glaucoma. *A Report by the American Aca-*

- demy of Ophthalmology* 115, 1089-1098.
- Nadelstein B., Wilcock B., Cook C., Davidson M. (1997). Clinical and histopathologic effects of diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the normal canine eye. *Veterinary & Comparative Ophthalmology* 7, 155-162.
- Nasise M.P., Davidson M.G., English R.V., Jamieson V., Harling D.E., Tate L.P. (1990). Treatment of glaucoma by use of transscleral neodymium:yttrium aluminium garnet laser cyclocoagulation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197, 350-354.
- Nasise M.P., Davidson M.G., MacLachlan N.J., Corbett W., Tate L.P., Newman H.C., Hardie E.M. (1988). Neodymium:yttrium, aluminium, and garnet laser energy delivered transsclerally to the ciliary body of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 49, 1972-1978.
- O'Reilly A., Hardman C., Stanley R.G. (2003). The use of transscleral cyclophotocoagulation with a diode laser for the treatment of glaucoma occurring post intracapsular extraction of displaced lenses: a retrospective study of 15 dogs (1995–2000). *Veterinary Ophthalmology* 6, 113-119.
- Perkins T.W., Gangnon R., Ladd W., Kaufman P.L., Libby C.M. (1998). Molteno implant with mitomycin C: intermediate-term results. *Journal of Glaucoma* 7, 86-92.
- Quinn R., Tingey D., Parkinson K. (1994). Histopathologic and thermographic comparisons of ND: YAG and diode laser contact transscleral cyclophotocoagulation in enucleated canine eyes. *Veterinary Ophthalmology* 24, 72.
- Saito A., Kazama Y., Iwashita H. (2017). Outcome of anterior chamber shunt procedure in 104 eyes of dogs (abstract). *48th Annual Conference of the American College of Veterinary Ophthalmologists*, 41.
- Sapienza J.S. (2008). Surgical procedures for glaucoma: what the general practitioner needs to know. *Topics in Companion Animal Medicine* 23, 38-45.
- Sapienza J.S., van der Woerd A. (2005). Combined transscleral diode laser cyclophotocoagulation and Ahmed gonioimplantation in dogs with primary glaucoma: 51 cases (1996-2004). *Veterinary Ophthalmology* 8, 121-127.
- Sebbag L., Allbaugh R.A., Strauss R.A., Strong T.D., Wehrman R.F., Foote B.C., Ben-Shlomo G. (2018). MicroPulse transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of canine glaucoma: Preliminary results (12 dogs). *Veterinary Ophthalmology* 22, 2-9.
- Smith P.J., Pennea L., MacKay E.O., Mames R.N. (1997). Identification of sclerotomy sites for posterior segment surgery in the dog. *Veterinary & comparative Ophthalmology* 7, 180-191.
- Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I., See J.L., Chew P.T. (2010). Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 38, 266-272.
- Westermeyer H.D., Hendrix D.V., Ward D.A. (2011). Long-term evaluation of the use of Ahmed gonioimplants in dogs with primary glaucoma: nine cases (2000–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238, 610-617.
- Yu D-Y., Cringle S.J., Balaratnasingam C., Morgan W.H., Yu P.K., Su E-N. (2013). Retinal ganglion cells: energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Progress in Retinal and Eye Research* 36, 217-246.

Uit het verleden

Schapen behandelen met kwikzilver (1318)

Een zeldzaam bewaard gebleven notitie in Oudenaardse hospitaalrekeningen leert ons iets over een behandeling van een niet nader aangeduide ziekte onder de schapen op een pachthoeve toebehorend aan het hospitaal. De schaapherder had in 1318 ‘quicksilver’ nodig om zijn dieren te behandelen. Hopelijk was de remedie niet erger dan de ziekte.

Bron: Ghijs, N., Martens, N., Castelain, R., Van Bockstaele, G. (2004). *Het Onze Lieve Vrouwehospitaal te Oudenaarde en de zusters bernardinnen*, Gent, Provincie Oost-Vlaanderen, p. 82.

Luc Devriese

Anesthesie bij de obese hond en kat

Anesthesia of obese dogs and cats

A. Heldens, T. Roggeman, I. Polis

Vakgroep Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Tom.Roggeman@UGent.be

SAMENVATTING

Obesitas is een belangrijk probleem in de diergeneeskunde. Aangezien obesitas niet enkel een opstapeling van vet is maar ook belangrijke cardiovasculaire en respiratoire implicaties heeft, kan dit het verloop van de anesthesie sterk beïnvloeden bij de betrokken patiënten. Bovendien kan obesitas een onderliggende oorzaak hebben of leiden tot gerelateerde aandoeningen die op hun beurt de anesthesie compliceren. Tot slot leidt obesitas ook tot veranderingen in de farmacokinetiek en -dynamiek, van onder andere anesthetica. Deze veranderingen vereisen dosisaanpassingen, afhankelijk van het anestheticum. In de diergeneeskunde is de beschikbare informatie hierover echter zeer beperkt en wordt ze daarom grotendeels verkregen door extrapolatie uit de humane geneeskunde. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de pathofysiologische en farmacologische veranderingen bij obese dieren waarmee rekening gehouden moet worden tijdens de anesthesie.

ABSTRACT

Obesity is a major issue in veterinary medicine. It is not only an accumulation of fat, but obesity also has important cardiovascular and respiratory implications. Therefore, it can strongly influence the anesthesia in obese patients. In addition, obesity can have an underlying cause or may lead to related conditions, which can complicate the anesthesia. Finally, obesity leads to changes in the pharmacodynamics and kinetics of certain drugs, such as anesthetics. These changes require dose adjustments depending on the anesthetic. Unfortunately, the available information is very limited in veterinary medicine and is mainly obtained by extrapolation from human medicine. In this article, an overview is provided of the pathophysiological and pharmacological changes in obese animals, which are important during anesthesia.

INLEIDING

Dieren worden als obees beschouwd wanneer ze een “body condition score” (BCS) van 5/5 of minstens 8/9 hebben. Dit wil zeggen dat het lichaamsvetpercentage van deze dieren minstens 15% groter is dan bij dieren met een optimaal lichaamsgewicht (Love en Cline, 2015). Afhankelijk van de studie ligt 22 - 44% van de huisdieren aan obesitas (Zoran, 2010). Gelinkt aan een voorspelling van een obesitas-pandemie bij de mens zal de prevalentie mogelijk nog verder stijgen. Obesitas bij de eigenaars is immers vaak geassocieerd met obesitas bij het huisdier (Mel-drum et al., 2017).

Obese dieren hebben een verhoogd anesthesisch risico. Obesitas is immers niet louter een accumulatie van vet, maar leidt ook tot een chronische inflammatie en een gewijzigde fysiologie van onder andere het ademhalingsstelsel en het cardiovasculaire stelsel (Love en Cline, 2015). Daarnaast is obesitas een risicofactor voor het ontwikkelen van verschillende aandoeningen, zoals diabetes mellitus type 2 bij de kat en pancreatitis bij de hond. Er komen ook meer frequent perioperatieve moeilijkheden voor, zoals problemen bij katheterplaatsing en hart- en longauscultatie. Bovendien zijn de farmacokinetische eigenschappen van verschillende anesthetica gewijzigd bij obese dieren. Wanneer medicatie op het totale

lichaamsgewicht wordt berekend, dan leidt dit vaak tot overdosering (German, 2006; Love en Cline, 2015).

HET CARDIOVASCULAIRE SYSTEEM

Pathofysiologie

Obesitas wordt niet beschouwd als een risicofactor voor het ontwikkelen van hartfalen bij honden, maar het kan wel leiden tot een gestoorde functie van het hart. De systolische activiteit is namelijk versterkt ten gevolge van een verhoogde sympathicustonus en hypervolemie. De diastolische functie daarentegen is verminderd en de relaxatie van de ventrikels is gestoord. Daarnaast zijn er twee verschillende morfologische veranderingen van het hart bij obese honden beschreven, namelijk hypertrofie van de vrije wand van het linkerventrikel en een gelokaliseerde hypertrofie van het interventriculaire septum. Deze morfologische veranderingen zijn geassocieerd met de aanwezigheid van systemische en pulmonale hypertensie (Love en Cline, 2015; Trof et al., 2017).

Obese dieren kunnen makkelijker hypertensie ontwikkelen, aangezien zowel het slagvolume, de hartfrequentie als de systemische vasculaire weerstand verhoogd zijn (Love en Cline, 2015). Het slagvolume is vergroot, omdat het bloedvolume relatief is toegenomen en de “preload” bijgevolg gestegen is. Oorspronkelijk werd aangenomen dat het relatief toegenomen bloedvolume noodzakelijk is om het extra vetweefsel van zuurstof en nutriënten te voorzien, maar ook de andere organen, zoals het hart, de nieren en het gastro-intestinale stelsel, zijn sterker doorbloed (Hall, 2000). De verhoogde sympathicusactiviteit, de selectieve insulineresistentie, de toegenomen activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem en de structurele veranderingen van de nier bij obese dieren leiden tot een verhoogde tubulaire reabsorptie van natrium, waardoor het bloedvolume vergroot (Rocchini, 2002; Kotsis et al., 2010; Chandler, 2016).

Ten gevolge van hypertensie treden bij gezonde dieren een daling van de hartfrequentie en een vermindering van de systemische vasculaire weerstand op. Bij obese dieren is echter de gevoeligheid van de baroreceptorreflex verminderd en ze zijn niet in staat om adequaat te reageren op de gestegen preload. Hierdoor worden eerder een gestegen hartfrequentie en vasculaire weerstand waargenomen (Kolanowski, 1999; Iliescu et al., 2013).

Anesthesie

Omdat obese dieren vaak reeds lijden aan tachycardie en hypertensie, is het belangrijk deze parameters zo stabiel mogelijk te houden en te vermijden dat de hartfrequentie en bloeddruk onnodig stijgen. Om dit te bekomen, mag men het dier slechts intuberen wanneer het voldoende diep onder anesthesie is. Bij (te)

oppervlakkige anesthesie tijdens de intubatie kunnen ten gevolge van sympathicusstimulatie tachycardie en hypertensie optreden. Sympathicusstimulatie kan ook zoveel mogelijk vermeden worden door lidocaïne op de larynx van honden en katten te druppelen vooraleer ze geïntubeerd worden (Robinson en Borgeat, 2016).

Hypotensie moet natuurlijk evenzeer vermeden worden. Bij honden onder anesthesie mag de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) variëren tussen 60 en 100 mmHg. Binnen deze waarden kunnen vitale organen hun bloedvoorziening stabiel houden door autoregulatie. Bij obese dieren met chronische hypertensie is de onderste grenswaarde van de MAP echter verhoogd (Schauvliege, 2016). De nier ondergaat enkele veranderingen waardoor er een rechtsverschuiving van de autoregulatiecurve optreedt (Figuur 1). Dit wil zeggen dat de onderste grenswaarde van de MAP, om de renale bloedvloeï en glomerulaire filtratiesnelheid te waarborgen, hoger is. Daarom wordt tijdens de anesthesie van een obese hond met chronische hypertensie een MAP van 60 mmHg als te laag beschouwd en moet er gestreefd worden om deze boven de 70 mmHg te houden (Palmer, 2002; Robinson en Borgeat, 2016).

HET RESPIRATOIRE SYSTEEM

Pathofysiologie

Zowel de bovenste luchtwegen, onderste luchtwegen als het longweefsel worden beïnvloed door obesitas (Love en Cline, 2015). Op het niveau van de bovenste luchtwegen wordt er namelijk een verhoogde hoeveelheid vet afgezet. Enerzijds zorgt de vetafzetting op zich reeds voor een vernauwing van de bovenste luchtwegen, waardoor de luchtstroom belemmerd wordt. Anderzijds is obesitas een risicofactor voor het ontwikkelen en verergeren van aandoeningen ter hoogte van de bovenste luchtwegen, zoals tracheacollaps, larynxparalyse en het brachycefaal obstructief syndroom. Deze aandoeningen zorgen ervoor dat de recovery bij obese dieren risicovoller is (Pereira-Neto et al., 2018). De onderste luchtwegen van obese dieren kunnen vernauwd zijn ten gevolge van bronchiale hyperreactiviteit en obesitasgeassocieerde inflammatie (Bach et al., 2007). Tot slot kan de compliantie van het ademhalingsstelsel dalen door de verhoogde pulmonaire bloedvloeï en de verminderde thoraxcompliantie. De verminderde thoraxcompliantie bij deze dieren wordt veroorzaakt door vetafzetting in en rond de thorax en door het optreden van spierzwakte (Manens et al., 2012; Pereira-Neto et al., 2018).

De vetafzetting in de thorax kan daarnaast ook leiden tot compressie- en absorptieatelectase. Het optreden van absorptieatelectase wordt in de hand gewerkt door een daling van de functionele residuele capaciteit (FRC) (Love en Cline, 2015). De functionele residuele capaciteit is het volume lucht dat in de luchtwegen achterblijft na een normale uitademing. Het

zorgt ervoor dat tijdens de expiratie geen collaps van de luchtwegen optreedt (Paramaswaran et al., 2006; Sjaastad et al., 2010). Bij obese dieren is het mogelijk dat FRC zodanig klein wordt dat het de sluitingscapaciteit (i. e. het volume in de longen waarbij collaps van de luchtwegen optreedt) benadert bij een normale ademhaling. Er treedt dan een collaps van de bronchiolen op, waardoor het gas in de alveolen en de alveolaire ducti niet meer kan worden uitgeademd. Door deze “gas trapping” kan absorptie-atelectase optreden (Salome et al., 2010). Het optreden van atelectase tijdens anesthesie is daarnaast ook afhankelijk van de positie van de patiënt. Bij de Trendelen-burgpositie drukken de abdominale organen op het diafragma, waardoor een verdere daling van de FRC en atelectase kunnen optreden (Mosing, 2016).

Aangezien bepaalde regio's in de longen enerzijds minder geventileerd zijn bij obese dieren, ten gevolge van absorptie- en compressie-atelectase, maar anderzijds nog wel normaal doorbloed zijn, wordt de ventilatie-perfusieverhouding (V/Q) gestoord. Een gestoorde V/Q is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van hypoxemie en hypercapnee (Egger, 2016; Mosing et al., 2013). Hypoxemie en hypercapnee werden echter nog niet vastgesteld bij wakkere, obese honden. Wel wordt een daling van de partiële zuurstofdruk in het arteriële bloed (PaO_2) waargenomen in vergelijking met honden met een ideaal lichaamsgewicht, maar de PaO_2 -waarde valt nog steeds binnen de normale range van 80,9-103,3 mmHg (Pereira-Neto et al., 2018).

In de humane geneeskunde is het bekend dat obesitas kan leiden tot het obesitasgeïnduceerde hypoventilatiesyndroom (OHS). Dit syndroom wordt gekarakteriseerd door een combinatie van obesitas, hypoventilatie en een gestoorde ademhaling tijdens het slapen. Er mag bovendien geen andere mogelijke oorzaak aanwezig zijn die hypoventilatie kan veroorzaken, zoals een neuromusculaire, metabole of mechanische aandoening. De hypoventilatie leidt tot hypoxemie en hypercapnee (Chau et al., 2012). Er wordt vermoed dat dit syndroom in de hand wordt gewerkt door de chronisch gereduceerde longcompliantie, de verhoogde luchtwegweerstand, leptineresistentie, een gestoorde compensatie voor acute hypercapnee en een

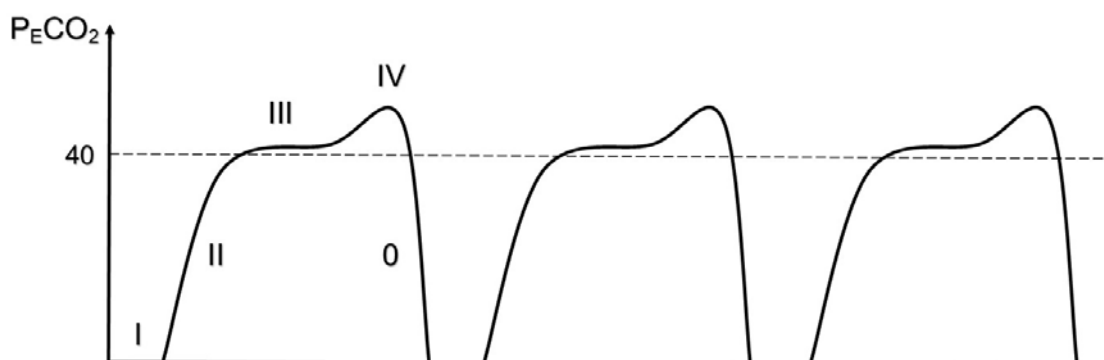
gestoorde werking van de CO_2 -receptoren (Love en Cline, 2015). Ook bij honden wordt OHS beschouwd als een van de mogelijke oorzaken van respiratoire acidose, hoewel in verscheidene onderzoeken geen hypercapnee werd vastgesteld bij obese honden (Bach et al., 2007; Johnson, 2017; Pereira-Neto et al., 2018).

Anesthesie

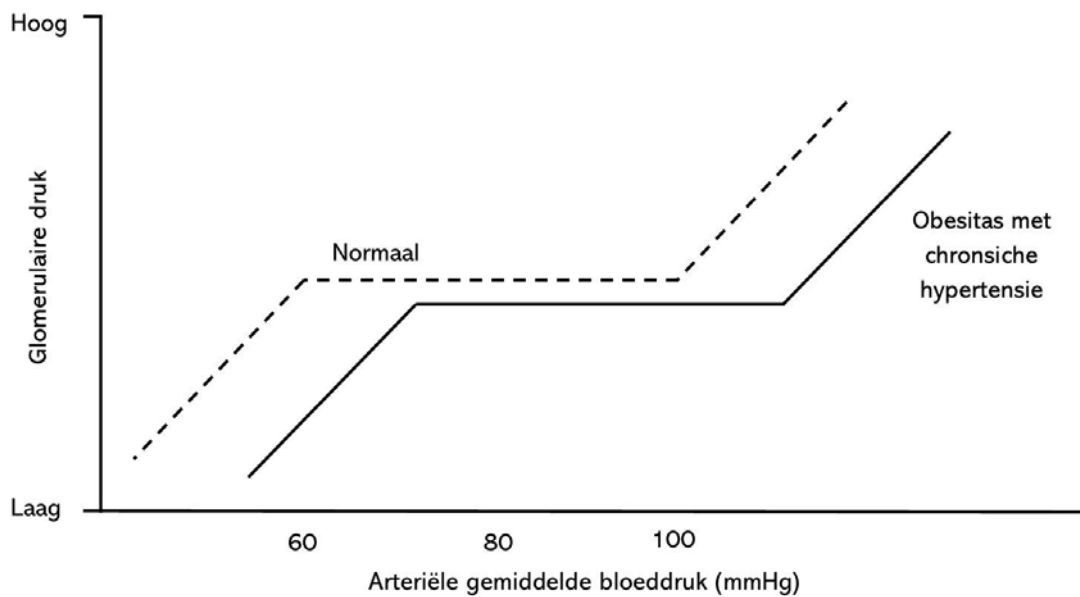
Aangezien anesthesie voor een verdere reductie van FRC en PaO_2 zorgt, is preoxygenatie van de obese patiënt zeer belangrijk. Door de gestoorde alveolaire ventilatie kan desaturatie namelijk sneller optreden dan bij niet-obese dieren (Mosing et al., 2013). Daarnaast is monitoring van de respiratoire parameters met behulp van capnometrie, capnografie en pulsoximetrie belangrijk. Aangezien de longfunctie zeer afhankelijk is van de perfusie van de longen, is ook de opvolging van de bloeddruk en het electrocardiogram (ECG) noodzakelijk om de werking van de longen te kunnen interpreteren. Een normaal capnogram bestaat uit vier fasen, namelijk fase I, II, III en 0. Bij obese dieren wordt er vaak ook nog een fase IV gezien ten gevolge van een ongelijke lediging van de alveolen. Hierdoor treedt er op het einde van fase III een extra stijging van het CO_2 -gehalte op (Schauvliege, 2016) (Figuur 2).

De zuurstofsaturatie van hemoglobine in arterieel bloed (SpO_2) wordt door middel van pulsoximetrie bepaald. Aangezien de SpO_2 beïnvloed wordt door de PaO_2 , kan een indruk van de PaO_2 -waarde bekomen worden. De SpO_2 -waarde vertoont echter pas een snelle daling bij een PaO_2 lager dan 60 mmHg. Bij obese dieren onder anesthesie, waarbij in grote mate atelectase kan optreden, kan de SpO_2 -waarde nog normaal zijn, hoewel de PaO_2 -waarde reeds significant gedaald is (Schauvliege, 2016).

Aangezien hypoventilatie tijdens de anesthesie van obese dieren regelmatig optreedt, is mechanische ventilatie vaak noodzakelijk bij deze dieren om de PaO_2 - en PaCO_2 -waarde binnen de fysiologische grenzen te houden en respiratoire acidose te voorkomen (Hammond en Murison, 2016). Aanpassing van het tidale volume bij mechanische ventilatie van een obes dier is belangrijk om barotrauma en volutrauma te vermij-



Figuur 1. Autoregulatiecurve van de nier (Naar: Palmer, 2002; Robinson en Borgeat, 2016).



Figuur 2. Weergave van een capnogram van een obees dier met fase IV (Uit: Schauvliege, 2016).

den. De bepaling van het tidale volume moet namelijk gebaseerd zijn op het ideale gewicht en bovendien hebben obese dieren vaak een kleiner tidaal volume. Een gezond dier met een ideaal lichaamsgewicht heeft een tidaal volume van 10-20 ml/kg. Om barotrauma te vermijden, wordt bij dieren met een gecompromitteerde longfunctie aangeraden een kleiner tidaal volume (5-8 ml/kg), een lagere “peak airway pressure” (10-14 cmH₂O) en een verhoogde ademhalingsfrequentie (20-25 keer/minuut) in te stellen. Bij het optreden van barotrauma of volutrauma scheuren de alveolen, waardoor pneumomediastinum en pneumothorax ontstaan. Dit kan leiden tot hypoxemie en hartstilstand (Egger, 2016).

GEWICHTSVERLIES

Wanneer obese dieren gewicht verliezen, kunnen de veranderingen van het cardiorespiratoire stelsel ten gevolge van obesitas grotendeels omkeerbaar zijn. Ventrikelhypertrofie verdwijnt en waarden, zoals de bloeddruk, hartfrequentie en PaO₂, normaliseren zich (Neto et al., 2010; Pereira-Neto et al., 2018). Aangezien de parameters zich relatief snel normaliseren bij gewichtsverlies, is het aangewezen de dieren, in de mate van het mogelijke, vóór de anesthesie op dieet te zetten. Op deze manier zullen de risico's van de anesthesie verminderen. Daarnaast heeft het dieet zelf ook een effect op de hartfunctie. Obese dieren staan namelijk vaak op een dieet met een hoog vetgehalte. Een hoge bloeddruk kan veroorzaakt worden door de samenstelling van de vetzuren van dit dieet. Wanneer deze dieren op een vetarm dieet worden gezet, normaliseert de bloeddruk zich gedeeltelijk omdat het effect van de vetzuren wegvalt (Rocchini et al., 1987).

ANDERE ORGAANSYSTEMEN

Obesitas kan veranderingen van de lever, de pancreas, de urinewegen en het energiemetabolisme in de hand werken. Obese dieren hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van hepatische lipidose, pancreatitis, calciumoxalaat urolieten, “feline lower urinary tract disease” (FLUTD), insulineresistentie en diabetes mellitus. Daarom zijn een grondige anamnese, een klinisch onderzoek en een preanesthetisch bloedonderzoek aangeraden bij obese dieren. Deze gerelateerde aandoeningen kunnen namelijk op hun beurt het verloop van de anesthesie compliceren (German, 2006).

FARMACOKINETIEK

De kennis van de kinetiek van farmaca is meestal gebaseerd op studies met jonge, gezonde honden. Deze honden behoren vaak zelfs tot slechts één ras. Er zijn echter verschillende fysiologische factoren, waaronder obesitas, die de farmacokinetiek beïnvloeden (Modric en Martinez, 2010). Voornamelijk de distributie- en eliminatiefase ondervindt veranderingen ten gevolge van obesitas, maar ook de absorptie en metabolisatie van bepaalde anesthetica worden in bepaalde mate beïnvloed (Cheymol, 2000).

De dosissen van anesthetica zouden bepaald moeten worden door de mate van distributie naar het vetweefsel. Vetoplosbare sedativa of anesthetica, zoals propofol, worden in grotere mate in het vetweefsel opgestapeld. Deze opstapeling kan een verlengde recoverytijd in de hand werken. De klaring en eiwitbinding spelen echter ook een belangrijke rol in de werkingsduur. Daarom zijn studies belangrijk om de

ladings- en onderhoudsdosis te bepalen (Cheymol, 2000; De Baerdemaeker et al., 2004). In tegenstelling tot bij de mens zijn er tot nog toe weinig studies over dit onderwerp bij kleine huisdieren uitgevoerd. Aangezien enerzijds in de humane en veterinaire geneeskunde niet volledig dezelfde anestetica gebruikt worden en anderzijds er farmacokinetische verschillen zijn tussen de diersoorten, kan de informatie uit de humane geneeskunde niet rechtstreeks gebruikt worden bij kleine huisdieren (Lin, 1995).

Daarnaast is de bepaling van het ideale lichaamsgewicht van een obees dier een andere moeilijkheid voor de dosisebepaling. In principe kan de BCS gebruikt worden om het ideale lichaamsgewicht in te schatten. De bepaling van de BCS is echter subjectief en wanneer een dier een BCS van 9/9 heeft, betekent dit enkel dat het minstens 40% van het ideale lichaamsgewicht te veel weegt (Cheymol, 2000; Casati en Putzu, 2005). In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van enkele vaak gebruikte anestetica en hun dosisaanpassingen bij mens en hond.

TECHNISCHE MOEILIKHEDEN

Obesitas kan, naast de pathofysiologische veranderingen, ook een aantal technische moeilijkheden in het hand werken. Zo kan tijdens het preanesthetisch klinisch onderzoek de hart- en longauscultatie moeilijker verlopen. Ten gevolge van de thoracale vetafzetting kan demping van geluiden optreden en kunnen subtiele veranderingen over het hoofd gezien worden. Daarnaast kan de beoordeling van de pols en lymfe-

knopen bemoeilijkt zijn (German, 2006). Omwille van dezelfde reden kunnen ook de katheterplaatsing en intubatie gecompliceerd zijn. Bovendien leidt obesitas tot een gestoorde weefselperfusie en wondhealing. Hierdoor stijgt de kans op wondinfecties (Love en Cline, 2015).

Daarenboven wordt het uitvoeren van locoregionale anesthesie bemoeilijkt door de cumulatie van subcutaan vet. Een belangrijk voorbeeld hiervan is de uitvoering van epidurale anesthesie. De anatomische oriëntatiepunten zijn bij obese dieren moeilijk te palperen. Bovendien is het niet eenvoudig om de middenlijn exact te identificeren. Tot slot kan door de aanwezigheid van vet soms een vals gevoel van weerstandsverlies ervaren worden, waardoor men foutief denkt dat de naald reeds in de epidurale ruimte is. Om het succespercentage te verhogen, kan controle via echografie gebruikt worden bij het uitvoeren van epidurale en spinale anesthesie (Ingrande et al., 2009; Viscasillas et al., 2016).

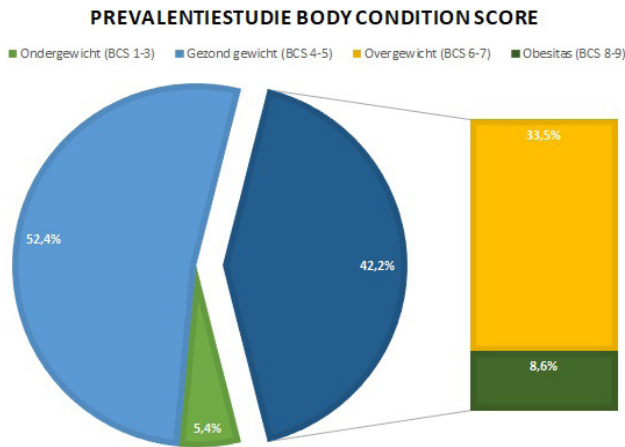
ANESTHESIEPROTOCOL

Obesitas in de diergeneeskunde is in tegenstelling tot in de humane geneeskunde geen indicatie op zich voor chirurgie. Het anesthesieprotocol is niet zozeer aangepast aan obesitas, maar wel aan de reden van de anesthesie. Er moet echter nog steeds rekening gehouden worden met de veranderingen van het cardiovasculaire en respiratoire stelsel bij obese dieren. Aangezien obese dieren aan chronische hypertensie kunnen lijden, is het gebruik van hoge dosissen ketamine niet

Tabel 1. Samenvatting van de factoren waarop de dosissen van verschillende anestetica bij obese dieren gebaseerd moeten zijn.

Groep	Agentia	Dosis berekend op basis van:	
		Bolus	CRI
Benzodiazepines	Diazepam	TBW	IBW
	Midazolam	TBW	IBW
Opioiden	Fentanyl	IBW	
	Remifentanyl	IBW	
	Sufentanyl	TBW	
	Morfine	IBW	
	Butorfanol (IM)	TBW (*)	
α_2 -agonisten	Dexmedetomidine	LBM	
	Medetomidine (IM)	TBW (*)	
Inductie	Propofol	LBM (*)	TBW (*)
	Etomidat	LBM	
Lokaal anestheticum	Lidocaïne	TBW	
Neuromusculaire blokkers	Vecuronium	IBW	
	Rocuronium	IBW	
	Atracuronium	LBM	
Antagonist neuromusculaire blokker	Neostigmine	TBW	
Andere	Atropine	LBM	

TBW: Total bodyweight (totaal lichaamsgewicht); IBW: Ideal bodyweight (ideaal lichaamsgewicht); LBM: Lean body mass (vetvrije massa); CRI: Constant rate infusion; (*): gegevens uit onderzoek bij de hond (Cheymol, 2000; De Baerdemaeker et al., 2004; Casati en Putzu, 2005; Boveri et al., 2013)



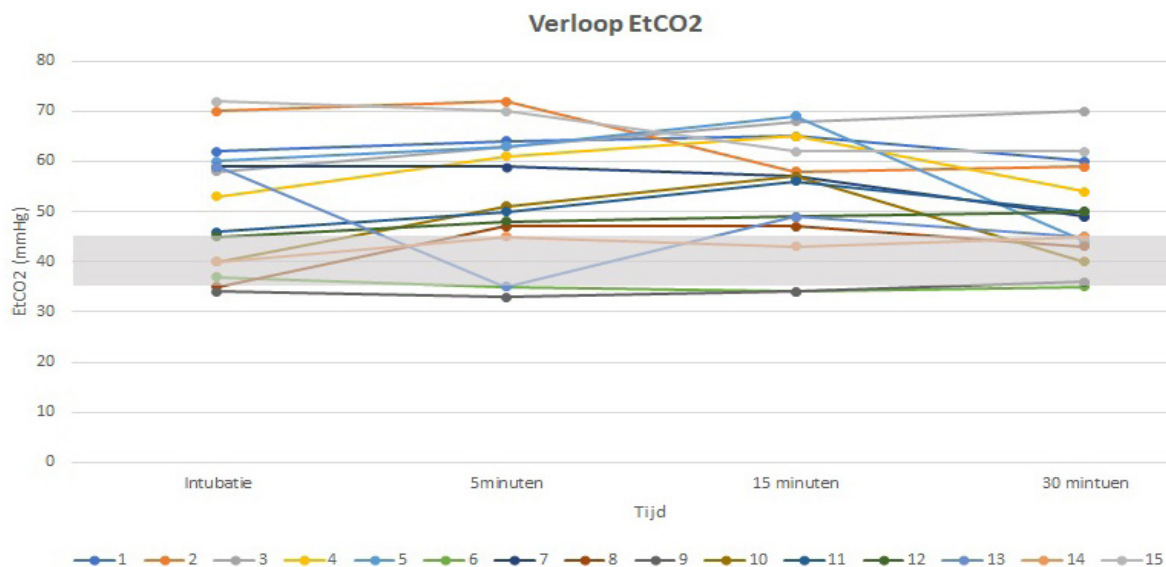
Figuur 3: Prevalentie van de verschillende BCS.

aangeraden. Door de sympathicomimetische effecten kan hypertensie namelijk verergerd worden (Robinson en Borgeat, 2016). Combinaties van acepromazine (ACP) met een opioïde of een opioïde alleen hebben een minimaal effect op de cardiorespiratoire functie en kunnen dus gebruikt worden als premedicatie. Na de preoxygenatie kan de anesthesie geïnduceerd worden met propofol alleen of in combinatie met een benzodiazepine. Door dit traag over dertig à zestig seconden toe te dienen, wordt het risico op inductie-apnee verlaagd. Voor het onderhoud van de anesthesie kan isofluraan gebruikt worden. Deze kan enerzijds zorgen voor een milde bronchodilatatie, maar anderzijds wordt er ook een dosisafhankelijke onderdrukking van de ademhaling waargenomen (Grubb, 2016). Intraoperatieve ventilatie is in het merendeel van de gevallen onvermijdelijk, gezien de respiratoire restricties van deze patiënten. Postoperatieve analge-

sie kan in bepaalde gevallen bekomen worden met buprenorfine. Deze partiële mu-agonist heeft beduidend minder respiratoire bijwerkingen dan volle mu-agonisten zoals methadon. Zo kan buprenorfine, als onderdeel van een gebalanceerd, multimodaal analgesieplan, bijdragen tot meer comfort voor de patiënt (Kukanich en Wiese, 2015).

ONDERZOEK

In een onderzoek aan de Faculteit Diergeneeskunde (UGent) werd gedurende vier weken de prevalentie van obese honden en katten in de voorbereidingsruimte onderzocht. Hiervoor werden de richtlijnen van de World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) gevolgd. Dieren die een BCS van minstens 8/9 hadden, werden als obees beschouwd. Er bleek 42,2% van de 185 onderzochte honden en katten overgewicht te hebben, waarvan 8,6% obees was. Daarnaast werd de anesthesie van vijftien obese dieren vanaf de voorbereiding tot de recovery in detail geobserveerd. Hierbij werden belangrijke cardiorespiratoire parameters, zoals de bloeddruk, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie, EtCO₂ en lichaamstemperatuur opgevolgd. Hieruit kon worden afgeleid dat voornamelijk de ademhalingsfunctie van de dieren onderdrukt is. Twee derden van de dieren vertoonde namelijk hypercapnee gedurende de eerste dertig minuten van de anesthesie. Vervolgens werd overgeschakeld op gecontroleerde ventilatie. Twee patiënten vertoonden hypertensie tijdens de anesthesie. Deze bevinding was opvallend, aangezien de meeste anesthetica de ontwikkeling van hypotensie in de hand werken (Figuur 3 en 4).



Figuur 4. Weergave van het verloop van de EtCO₂ van de vijftien patiënten gedurende de eerste dertig minuten van de anesthesie. De grijze horizontale balk geeft de normaalwaarden van EtCO₂ van een hond weer (35 - 45mmHg). Patiënt 9 is de enige kat uit de studie.

CONCLUSIE

Hoewel er reeds veel onderzoek gebeurd is naar obesitas, blijft de informatie over de effecten van obesitas op de anesthesie in de diergeneeskunde beperkt. De cardiovasculaire en respiratoire functie van obese dieren is echter zonder twijfel gecompromitteerd. Bovendien kan obesitas nog verschillende andere effecten teweegbrengen. Daarom is de combinatie van een grondig preanesthetisch klinisch onderzoek, een uitgebreid bloedonderzoek, preoxygenatie, multimodale gebalanceerde anesthesie met mogelijkheid tot gecontroleerde ventilatie en een goede monitoring noodzakelijk bij deze dieren.

LITERATUUR

- Bach, J.F., Roznski, E.A., Bedenice, D., Chan, D.L., Freeman, L.M., Lofgren, J.L.S., Oura, T.J., Hoffman, A.M., (2007). Association of expiratory airway dysfunction with marked obesity in healthy adult dogs. *American Journal of Veterinary Research* 68, 670-675.
- Boveri, S., Brearley, J.C., Dugdale, A.H.A., (2013). The effect of body condition on propofol requirement in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 449-454.
- Casati, A., Putzu, M., (2005). Anesthesia in the obese patient: Pharmacokinetic considerations. *Journal of Clinical Anesthesia* 17, 134-145.
- Chandler, M.L., (2016). Impact of obesity on cardiopulmonary disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 46, 817-830.
- Chau, E.H.L., Lam, D., Wong, J., Mokhlesi, B., Chung, F., (2012). Obesity Hypoventilation Syndrome: A review of epidemiology, pathophysiology and perioperative considerations. *Anesthesiology* 117, 188-205.
- Cheymol, G., (2000). Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy. *Clinical Pharmacokinetics* 39, 215-231.
- De Baerdemaeker, L.E.C., Mortier, E.P., Struys, M.M.R.F., (2004). Pharmacokinetics in obese patients. Continuing Education in Anaesthesia, *Critical Care & Pain* 4, 152-155.
- Egger, C.M., (2016). Anaesthetic complications, accidents and emergencies. In: Duke-Novakovski T., de Vries M., Seymour C. (Editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 3de ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom, 428-444.
- German, A., (2006). Clinical risks associated with obesity in companion animals. *The Veterinary Focus* 16, 21-26.
- Grubb, T., (2016). Respiratory compromise. In: Duke-Novakovski T., de Vries M., Seymour C. (Editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 3de ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom, 314-328.
- Hall, J.E., (2000). Pathophysiology of Obesity Hypertension. *Current hypertension Reports* 2, 139-147.
- Hammond, R., Murison, P.J., (2016). Automatic ventilators. In: Duke-Novakovski T., de Vries M., Seymour C. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom, pp. 65-76.
- Iliescu, R., Tudorancea, I., Irwin, E.D., Lohmeier, T.E., (2013). Chronic baroreflex activation restores spontaneous baroreflex control and variability of heart rate in obesity-induced hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 305, 1080-1088.
- Ingrande, J., Brodsky, J.B., Lemmens, H.J.M., (2009). Regional anesthesia and obesity. *Current Opinion in Anaesthesiology* 22, 683-686.
- Johnson, F.A., (2017). A quick reference on respiratory acidosis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 47, 185-189.
- Kolanowski, J., (1999). Obesity and hypertension: from pathophysiology to treatment. *International Journal of Obesity* 23, 42-46.
- Kotsis, V., Stabouli, S., Papakatsika, S., Rizos, Z., Parati, G., (2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research* 33, 386-393.
- KuKanich, T. en Wiese, A.J., (2015). Opioids. In Thurmon, J.C., Tranquilli, W.J., Grimm, K.A. (editors). *Lumbs and Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Fifth edition, Blackwell Wiley, Iowa, USA, 207-227.
- Lin, J.H., (1995). Review: Species similarities and differences in pharmacokinetics. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 23, 1008-1021.
- Love, L., Cline, M.G., (2015). Perioperative physiology and pharmacology in the obese small animal patient. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 42, 119-132.
- Manens, J., Bolognin, M., Bernaerts, F., Diez, M., Kirschvink, N., Clercx, C., (2012). Effects of obesity on lung function and airway reactivity in healthy dogs. *The Veterinary Journal* 193, 217-221.
- Meldrum, D.R., Morris, M.A., Gambone, J.C., (2017). Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions – but do we have the will? *Fertility and Sterility* 107, 833-839.
- Modric, S., Martinez, M., (2010). Patient variation in veterinary medicine – Part II – Influence of physiological variables. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 34, 209-223.
- Mosing, M., (2016). General principles of perioperative care. In: Duke-Novakovski T., de Vries M., Seymour C. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 3de ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom, pp. 13-23.
- Mosing, M., German, A.J., Holden, S.L., MacFarlane, P., Biourge, V., Morris, P.J., Iff, I., (2013). Oxygenation and ventilation characteristics in obese sedated dogs before and after weight loss: A clinical trial. *The Veterinary Journal* 198, 367-371.
- Neto, G.B.P., Brunetto, M.A., Sousa, M.G., Carciofi, A.C., Camacho, A.A., (2010). Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 30, 167-171.
- Palmer, F. (2002). Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *The New England Journal of Medicine* 347, 1256-1261.
- Parameswaran, K., Todd, D.C., Soth, M., (2006). Altered respiratory physiology in obesity. *Canadian Respiratory Journal* 13, 203-210.
- Pereira-Neto, G.B., Brunetto, M.A., Oba, P.M., Champion, T.C., Villaverde, C., Vendramini, T.H.A., Balieiro, J.C.C., Carciofi, A.C., Camacho, A.A., (2018). Weight

- loss improves arterial blood gases and respiratory parameters in obese dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 120, 1743-1748.
- Robinson, R., Borgeat, K., (2016). Cardiovascular disease. In: Duke-Novakovski T., de Vries M., Seymour C. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom, pp. 283-313.
- Rocchini, A.P., (2002). Obesity hypertension. *American Journal of Hypertension* 15, 50-52.
- Rocchini, A.P., Moorehead, C., Wentz, E., Deremer, S., (1987). Obesity-induced hypertension in the dog. *Hypertension* 9, 64-68.
- Salome, C.M., King, G.G., Berend, N., (2010). Physiology of obesity and effects on lung function. *Journal of Applied Physiology* 108, 206-211.
- Schauvliege, S., (2016). Patient monitoring and monitoring equipment. In: Duke-Novakovski T., de Vries M., Seymour C. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Third edition, British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, United Kingdom, pp. 77-96.
- Sjaastad, O., Sand, O., Hove, K., (2010). Acid-base regulation. In: *Physiology of Domestic Animals*. Second edition, Scandinavian Veterinary Press, Otta, Norway, 517-532.
- Tropf, M., Nelson, O.L., Lee, P.M., Weng, H.Y., (2017). Cardiac and metabolic variables in obese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, 1000-1017.
- Viscasillas, J., Gregori, T., Castineiras D., Redondo, I., Seymour, C., (2016). Description and evaluation of four ultrasound-guided approaches to aid spinal canal punctures in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 43, 444-452.
- Zoran, D.L., (2010). Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 40, 221-239.

Media service  

Vind de juiste werker
voor je bedrijf



Plaats je
personeelsadvertentie
in *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*
en krijg 15% korting.

www.mediaservice.be

13123M00033 © SHUTTERSTOCK

Wij zijn op zoek naar een enthousiaste en ambitieuze paardendierenarts die in februari of maart 2020 ons team kan komen versterken.



Paardenkliniek Aa & Hunze

Vacature Paardendierenarts

Paardenkliniek Aa & Hunze is gevestigd in het mooie Drentse Schoonloo en bestaat uit een jong en enthousiast team van 3 dierenartsen en 3 assistentes. Er is een gezellige en open sfeer en er zijn volop mogelijkheden om jezelf te ontwikkelen in de paardengeneeskunde. Er wordt in onze praktijk veel belang gehecht aan een goede samenwerking en begeleiding van de nieuwe collega.

Wij beschikken over een moderne paardenpraktijk met operatiefaciliteiten, röntgen (mobiel en vast), echo voor orthopedisch onderzoek en keuringen (ook PROK) en opnamemogelijkheden voor paarden.

In de nabije toekomst verhuizen wij naar een nieuwe locatie (in de buurt van Schoonloo) waar een paardenkliniek gerealiseerd zal gaan worden met meer mogelijkheden.

Het betreft een baan van ongeveer 0,7-1 fte (in nader overleg te bepalen). Omdat er samengewerkt wordt met een andere paardenpraktijk, is er een aantrekkelijke dienstverdeling van 1 op 6 dierenartsen.

Heb je interesse in deze functie, stuur dan een motivatiebrief met CV per email naar: info@dap-aaenhunze.nl.

Mocht je vragen hebben, bel dan gerust even naar de Paardenkliniek op telefoonnummer: 0592-501651 en vraag naar Pepijn van der Vlerk.

131201M103420

Clinical effect of a constant rate infusion of alfaxalone in isoflurane-anesthetized goats undergoing an experimental procedure: a pilot study

Klinisch effect van een infusie van alfaxalone bij geiten tijdens experimenteel onderzoek onder anesthesie met isofluraan: een pilootstudie

¹D. Rodrigo-Mocholi, ²F. Gasthuys, ²L. Vlamincx, ²S. Schauvliege

¹Department of Veterinary Anesthesia and Analgesia, Queen Mother Hospital for Animals, Royal Veterinary College, Hawkshead Lane, North Mymms, Hertfordshire, AL9 7TA, United Kingdom

²Department of Large Animal Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, Belgium

diegorodrigo.vet@gmail.com

ABSTRACT

Alfaxalone is a synthetic neurosteroid anesthetic agent widely used in veterinary medicine, with a wide margin of safety and good quality of anesthesia. Also, alfaxalone has rapid biotransformation and a low tendency to accumulate in the tissues after repeated doses, which favors its intravenous use as a constant rate infusion. The aim of the study was to assess the isoflurane-sparing property and the clinical effects on the cardiorespiratory system of alfaxalone used as constant rate infusion in goats. Three healthy female goats were included in the study. Each goat was anesthetized twice (interval fifteen days) and received the following treatments in a random order during maintenance of anesthesia: 1. alfaxalone administered as a constant rate infusion at 0.05 mg/kg/min (treatment A); 2. NaCl 0.9% solution at an identical infusion rate (treatment B). Isoflurane vaporizer settings were adjusted according to a flow-chart. The SpO₂ was significantly lower during treatment B than during treatment A. Although no significant differences were demonstrated for the other variables (heart rate, etc.), a clinical effect was noticed, including a modest decrease in the expired isoflurane concentration with treatment A. In conclusion, the co-administration of alfaxalone in isoflurane-anesthetized goats seems to result in only minimal side effects on cardiorespiratory parameters and may reduce the isoflurane requirements, but further studies are needed to confirm these results.

SAMENVATTING

Alfaxalone is een synthetisch neurosteroïde anestheticum dat veel wordt gebruikt in de diergeneeskunde en een goede kwaliteit van anesthesie biedt. Het heeft een snelle biotransformatie en accumuleert weinig in de weefsels na herhaalde dosering, waardoor het geschikt is als continu infuus voor het onderhoud van de anesthesie. Het doel van de studie was om de isofluraansparende eigenschap van alfaxalone toegediend als 'constante snelheid infusie' voor het onderhoud van de anesthesie bij geiten en de klinische effecten ervan op het cardiorespiratoire systeem te beoordelen. Drie gezonde, vrouwelijke geiten werden opgenomen in de studie en tweemaal onder anesthesie gebracht (met een interval van vijftien dagen). Bij elke anesthesie werd een van de volgende behandelingen toegepast (willekeurige volgorde): 1. alfaxalone-infuus aan 0,05 mg/kg/min (behandeling A); 2. 0,9% NaCl-oplossing aan eenzelfde infusiesnelheid (behandeling B). De instellingen van de isofluraanverdampers werden aangepast volgens een stroomdiagram. De SpO₂ was significant lager tijdens behandeling B dan tijdens behandeling A. Hoewel er geen significante verschillen werden aangetoond in de andere variabelen, i. e. hartfrequentie, etc., werd een klinisch effect opgemerkt, waaronder een matige daling in de vereiste dosis isofluraan. De toediening van alfaxalone bleek bij geiten onder isofluraan-anesthesie minimale cardiorespiratoire veranderingen te veroorzaken en mogelijk een klinisch isofluraan-sparend effect te hebben. Verder onderzoek is echter nodig om deze resultaten te bevestigen.

INTRODUCTION

The term balanced anesthesia is mostly used for a combination of anesthetics, analgesics and adjuvants to achieve analgesia, hypnosis, muscle relaxation, amnesia, maintenance of normal homeostasis and reduction or elimination of autonomic reflexes (Tonner 2005). By combining different agents and techniques, a synergistic effect may be achieved, which helps to reduce the likelihood of side effects during the maintenance of the anesthesia.

Alfaxalone is a synthetic neuroactive steroid anesthetic agent with a wide margin of safety and provides good quality of muscle relaxation, calmness during induction and an uneventful recovery, with minor clinically significant adverse cardiorespiratory effects in sheep and goats (Andaluz et al., 2012; Dzikiti et al., 2014). Previous studies in dogs (Ferré et al., 2006) and cats (Whittem et al., 2008) have demonstrated a dose-dependent systemic exposure with a rapid clearance, short terminal elimination half-life and lack of accumulation after maintenance with repeated boluses (2 and 10 mg/kg for dogs; 5 mg/kg followed by four doses of 2 mg/kg in cats). In a recent study by Dehuysser et al. (2019a and 2019b), cardiovascular function and pharmacokinetic parameters were shown to be stable during continuous administration of alfaxalone in dogs (Dehuysser et al., 2019a, 2019b). Therefore, all the aforementioned properties favor the use of alfaxalone as a constant rate infusion (CRI).

In goats, a minimum infusion rate of 0.16 mg/kg/min is needed to maintain total intravenous anesthesia, with minimal cardiorespiratory effects and a smooth recovery (Ndawana et al., 2014). Similarly, Moll et al., (2013) showed that the same rate infusion of alfaxalone in unpremedicated sheep maintained clinically acceptable hemodynamic stability, with mild respiratory depression. The use in combination with co-adjuvants midazolam or fentanyl has shown an eight-fold reduction for the alfaxalone constant rate infusion in goats (Dzikiti et al., 2015; Dzikiti et al., 2016). Furthermore, in desflurane-anesthetized sheep, a low alfaxalone CRI rate (0.07 mg/kg/min) reduces the desflurane requirements to maintain a suitable anesthetic depth (Granados et al., 2012).

The aim of the present study was to assess the clinical effects of a CRI of alfaxalone on the cardiorespiratory system and the isoflurane-sparing effects in goats.

MATERIAL AND METHODS

Study design

The study was approved (EC 2013/76) by the ethical committee of the Faculties of Veterinary Medicine and Bioscience Engineering of Ghent University. A prospective, crossover, randomized, blinded pilot study was designed.

Three female, adult goats with a weight of 50 ± 13 kg (mean \pm standard deviation) (range 36 – 62), that had already been included in a trial on subcutaneous implantation of a wireless glucometer, were included in the study. The goats were considered healthy on the basis of a physical examination. The goats were housed indoors and fed with a standard commercial diet. The animals were fasted for 12 to 18 hours and deprived of water for 8 to 12 hours prior to the experiment, in order to reduce the likelihood of complications associated with recumbency and anesthesia. On the morning of the trials, the physical status of the goats was re-evaluated.

An intravenous (IV) 14 gauge over-the-needle catheter (Optiva 2, Smiths Medical International, UK) was placed aseptically into the left jugular vein. Pre-medication was performed with IV administration of midazolam (0.3 mg/kg Dormicum, Roche, Belgium) in combination with morphine (0.1 mg/kg Morphine HCl; Oterop, Belgium). Following sedation, the goats were preoxygenated for three minutes by direct flow of 4 L/min of 100% oxygen using a mask. Anesthesia was then induced slowly with IV alfaxalone until endotracheal intubation was possible. After intubation, the goats were placed in lateral recumbency on a smooth, flat and padded surface. The head was positioned so that the salivary secretions and gastric contents, if regurgitated only, could drain from the mouth and not wick between the animal's head and the pad, so that contact with the eyes was avoided. A circulating warm-water heating blanket was used to prevent hypothermia. Anesthesia was maintained with isoflurane (Isoflo, Abbott Laboratories, UK) in a mixture of oxygen and air (70%) delivered through a rebreathing circle system. The animals were allowed to breathe spontaneously. Ringer's lactate solution was administered IV at a rate of 5 mL/kg/h.

All goats were anesthetized twice (for SC implantation of the glucometer and the subsequent removal of the device), with a minimum resting period of fifteen days between the two sessions. During anesthesia, one of two treatments was administered. The treatments were allocated in a randomized order, which was determined by lottery (extracting a code from a sealed envelope). Treatment A consisted of the administration of alfaxalone (Alfaxan 10 mg/mL, Vetoquinol, France) as a constant rate infusion (CRI) at 0.05 mg/kg/min; treatment B included the administration of a NaCl 0.9 %-solution (Baxter, Belgium) at an identical infusion rate.

Monitoring included electrocardiography (ECG) and heart rate (HR), pulse oximetry (SpO₂), blood pressure (BP) measurement (invasive method by a 20-gauge over-the-needle catheter placed in the major auricular artery; oscillometric method using a cuff placed on the thoracic limb), capnography (ETCO₂), respiratory rate (f_R) and inspiratory and expiratory isoflurane concentrations FI'ISO and FE'ISO, respectively (Datex-Ohmeda Monitor, Datex-Ohmeda, Finland). The anesthetic depth (isoflurane setting) was

adjusted according to a flow-chart (Figure 1). Recovery was performed on a padded surface in a recovery room and the animals were not extubated till the laryngeal reflex returned. Possible adverse events during the recovery were recorded.

All the data were collected at predetermined times until the end of the surgery by a single observer, who was experienced in the clinical methods and scoring systems used in this trial, but who was blinded to the assigned treatments.

Statistical analysis

Data analysis was performed using commercially available computer software (SPSS Statistics 22.0, Chicago, IL). The Shapiro Wilk test was used to assess the normal distribution of data. Normally distributed data were expressed as mean \pm standard deviation, and non-parametric data were expressed as median (range). The overall values for HR, SpO₂, BP, ETCO₂, f_R, FI'ISO and FE'ISO were compared between treatments by a Mann Whitney U-test. When this test revealed significant differences, the Wilcoxon signed rank test was used to analyze for predetermined timepoints. A value of $p < 0.05$ was considered significant for all statistical tests.

RESULTS

The total mean duration of the procedure with either the saline or alfaxalone CRI was 68.3 ± 17.2 minutes (min). Time 0 (t₀) was considered 10 minutes

before starting the surgery. Although there were no significant differences between the groups, the duration of the procedure was forty minutes in two cases. Therefore, statistical analysis was only performed on data collected during the first forty minutes of every experimental animal.

Moderate differences were found for some variables, but these were not significant for HR, BP, ETCO₂, f_R, FI'ISO and FE'ISO (Figure 2). Systolic (SAP), diastolic (DAP) and mean (MAP) arterial blood pressure were initially lower with treatment A, but gradually increased towards the end of the trial. The HR values were lower in the goats in group A (98.1 ± 15.7) than in group B (107.5 ± 13.1), but the difference was not significant. The FE'ISO gradually decreased over time with treatment A, and although the overall value during the observational period was lower ($0.91 \pm 0.26\%$) than in group B ($1.03 \pm 0.23\%$), the difference was not significant.

The only significant difference between the treatments was found for SpO₂, which was lower during treatment B than during treatment A at t₀, t₁₀, t₂₀, t₃₀ and t₄₀ ($p = 0.027$, $p = 0.027$, $p = 0.027$, $p = 0.028$ and $p = 0.027$, respectively) (Figure 2).

No adverse events were noticed during the recovery period.

DISCUSSION

In this present pilot study, the use of a CRI of alfaxalone at 0.05 mg/kg/min is demonstrated to result in minimal cardiorespiratory changes, and even to

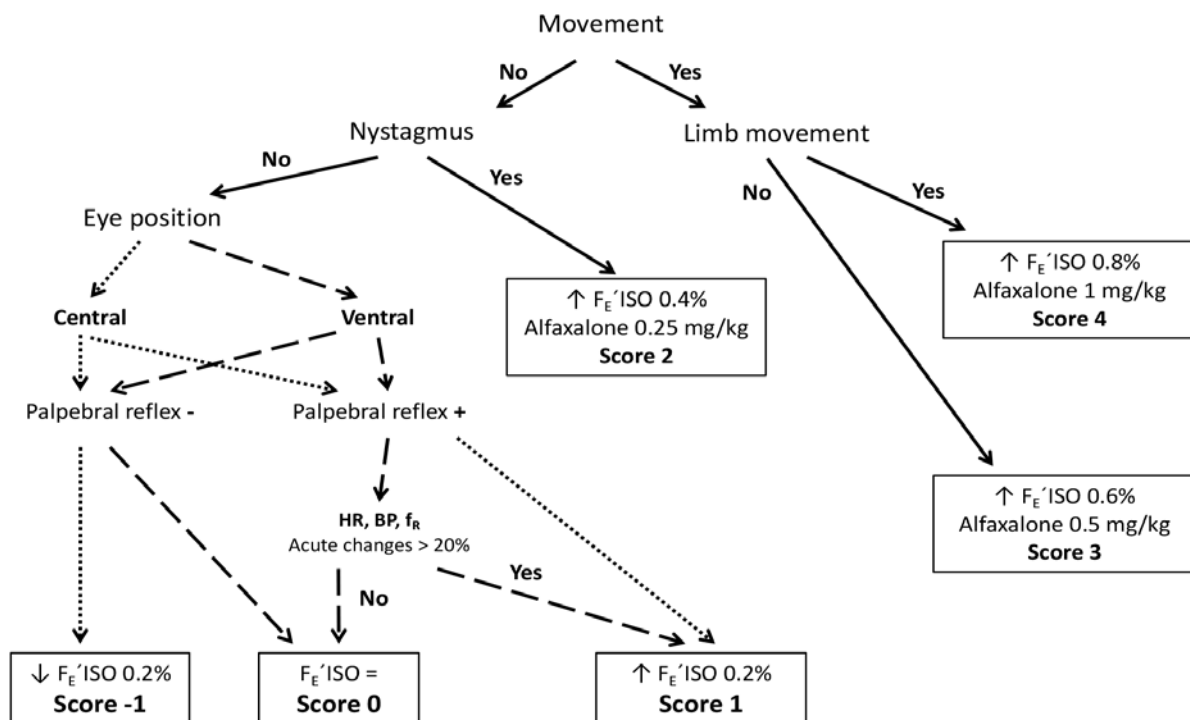


Figure 1. Flow chart used to modify isoflurane settings in isoflurane-anesthetized goats (n=3) combined with an alfaxalone constant rate infusion at 0.05 mg/kg/min.

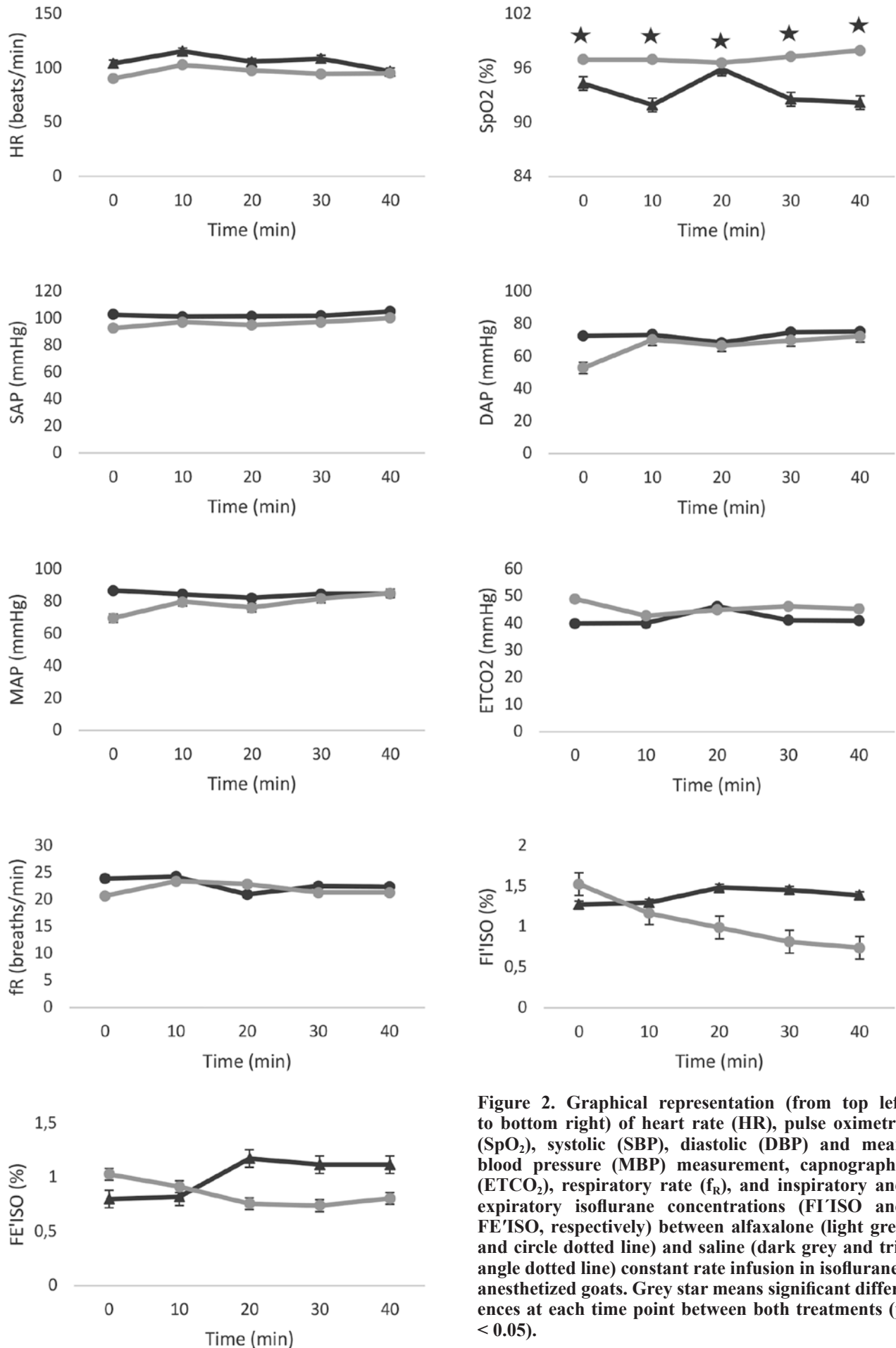


Figure 2. Graphical representation (from top left to bottom right) of heart rate (HR), pulse oximetry (SpO₂), systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean blood pressure (MBP) measurement, capnography (ETCO₂), respiratory rate (f_R), and inspiratory and expiratory isoflurane concentrations (FI'ISO and FE'ISO, respectively) between alfaxalone (light grey and circle dotted line) and saline (dark grey and triangle dotted line) constant rate infusion in isoflurane-anesthetized goats. Grey star means significant differences at each time point between both treatments (p < 0.05).

improve pulse oximetry readings in isoflurane-anesthetized goats. Although no significant differences were observed for the other variables (most likely due to the small sample size), the results suggest that an alfaxalone CRI may have some isoflurane-sparing effects. However, further studies are needed to confirm this.

A constant rate of 0.05 mg/kg/min (or 3 mg/kg/h) of alfaxalone was used in the protocol for isoflurane-anesthetized experimental goats of the present trial. In the veterinary literature, a great variability between species can be found in terms of the infusion regimens. In earlier reports, it has been shown that alfaxalone administered in CRI at 0.07 and 0.11 mg/kg/min for total intravenous anesthesia (TIVA) produces a clinically acceptable anesthetic depth for surgical procedures in dogs (Ambros et al., 2008; Suarez et al., 2012). More recent studies have shown cardiovascular stability and a good plane of anesthesia when alfaxalone is continuously administered at 0.15 mg/kg/min in dogs (Dehuisse et al., 2017, 2019a). Schwarz et al., (2014) established a minimum infusion rate (MIR) of 10 mg/kg/h (0.18 mg/kg/min) for TIVA with alfaxalone as a sole agent in cats (Schwarz et al., 2014). Conversely, a lower infusion rate (3 mg/kg/h or 0.05 mg/kg/min) has been shown to maintain an adequate depth of anesthesia in horses (Goodwin et al., 2018). Nevertheless, Ndawana et al., (2014) showed that a MIR of 0.16 mg/kg/min (10 mg/kg/h) of alfaxalone was feasible to prevent gross movement of trunk, head or limbs after supramaximal noxious stimuli in goats.

In the present study, the FE/ISO required to maintain anesthesia was lower with treatment A, although the difference was not significant ($p = 0.195$). Similarly, in desflurane-anesthetized sheep, infusion of alfaxalone at a rate of 0.07 mg/kg/min results in a decrease of desflurane requirements to maintain a surgical depth of anesthesia (Granados et al., 2012). Also, co-administration of a fentanyl CRI (10 μ g/kg/h) results in a significant decrease of the alfaxalone infusion rate in dogs (Dehuisse et al., 2017), while combinations with medetomidine (3 – 5 μ g/kg/h) alone or with either butorphanol (30 μ g/kg/h) or guaifenesin (80 mg/kg/h) have been demonstrated to reduce the alfaxalone dose regimen (1.5 – 2 mg/kg/h or 0.025 – 0.033 mg/kg/min) for TIVA in horses (Goodwin et al., 2013; Ohmura et al., 2016; Aoki et al., 2017). In goats, a significant reduction of the alfaxalone CRI down to 0.02 mg/kg/min has been observed after a combination with either midazolam (0.1 – 0.9 mg/kg/h) or fentanyl (5 – 30 μ g/kg/h) (Dzikiti et al., 2015; Dzikiti et al., 2016). The results of the present report suggest that an alfaxalone CRI at 0.05 mg/kg/min, possibly in combination with other drugs, may reduce the required dose of inhalant anesthetics delivered to the patient, which warrants further research.

Although cardiovascular parameters were within normal ranges throughout anesthesia, BP values were lower in the initial phase of the procedure dur-

ing treatment A, with minimal or no initial changes in the HR. Dose-dependent decrease in systolic arterial pressure and systemic vascular resistance, due to a vasodilatory effect, have previously been reported after clinical and supraclinical induction doses of alfaxalone in dogs and cats (Muir et al., 2008; Muir et al., 2009). Furthermore, alfaxalone administered in either boluses or CRI for TIVA may cause hypotension in cats (Beths et al., 2014; Schwarz et al., 2014). However, either no side effects or minimal changes in the hemodynamic parameters have been shown after alfaxalone CRI in dogs (Ambros et al., 2008) and horses (Goodwin et al., 2018). While balanced cardiovascular parameters have been recorded during TIVA with alfaxalone CRI in goats (Ndawana et al., 2014), a delayed hypotensive state (between 45 and 75 minutes after the start of the alfaxalone CRI) has been demonstrated in desflurane-anesthetized sheep (Granados et al., 2012). The results of the present study show that HR and BP were not affected by co-administration of 0.05 mg/kg/h alfaxalone CRI in isoflurane-anesthetized goats.

The SpO₂ readings were significantly higher during the co-administration of alfaxalone CRI than in the saline group. This may be an incidental finding, or may indicate better pulmonary gas exchange and/or lung perfusion with treatment A, resulting in improved arterial oxygenation. Alternatively, the authors hypothesize that the alfaxalone CRI could have improved the peripheral blood flow either by the aforementioned vasodilatory effect, or due to an increase in the cardiac index after improvement of the myocardial contractility, as previously reported in desflurane-anesthetized sheep (Granados et al., 2012). However, further studies are needed including blood gas analyses and invasive cardiovascular monitoring before final conclusions can be drawn.

The most important limitation of this research is the very small sample size. This study should therefore be regarded as a true pilot study. Based on the difference found in this study for FE/ISO, a sample size calculation was performed (www.powerandsamplesize.com), and it was shown that to achieve a power of 80%, with $p < 0.05$, thirty six goats are needed to find significant differences in FE/ISO between the control group and the alfaxalone CRI group.

In conclusion, the co-administration of alfaxalone at an infusion rate of 0.05 mg/kg/h may have a sparing effect in isoflurane requirements in goats. The cardiorespiratory function was well-maintained and no abnormalities were observed during either the maintenance with alfaxalone CRI or during recovery. Further investigations on the use of a constant rate infusion of alfaxalone as co-adjutant in the maintenance of anesthesia in goats have to be performed. It should however be emphasized that alfaxalone can be used in goats under experimental conditions, but not in food-producing species as it is not included in EU Regulation 37/2010.

LITERATURE

- Ambros B., Duke-Novakovski T., Pasloske K.S. (2008). Comparison of the anesthetic efficacy and cardiopulmonary effects of continuous rate infusions of alfaxalone-2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and propofol in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 69, 1391–1398.
- Aoki M., Wakuno A., Kushiro A., Mae N., Kakizaki M., Nagata S.-I.; Ohta M. (2017). Evaluation of total intravenous anesthesia with propofol-guaifenesin-medetomidine and alfaxalone-guaifenesin-medetomidine in Thoroughbred horses undergoing castration. *The Journal of Veterinary Medical Science* 79, 2011–2018.
- Beths T., Touzot-Jourde G., Musk G., Pasloske K. (2014). Clinical evaluation of alfaxalone to induce and maintain anesthesia in cats undergoing neutering procedures. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16, 609–615.
- Dehuysser V., Bosmans T., Kitshoff A., Duchateau L., de Rooster H., Polis I. (2017). Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 44, 1276–1286.
- Dehuysser V., Bosmans T., Kitshoff A., Duchateau L., de Rooster H., Polis I. (2019a). Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 46, 421–428.
- Dehuysser V., Bosmans T., Devreese M., Gehring R., Croubles S., Duchateau L., de Rooster H., Polis I. (2019b). Alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs: pharmacokinetics, cardiovascular data and recovery characteristics. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 46, 605–612.
- Dzikiti T. B., Zeiler G. E., Dzikiti L. N., Garcia E. R. (2014). The effects of midazolam and butorphanol, administered alone or combined, on the dose and quality of anaesthetic induction with alfaxalone in goats. *Journal of the South African Veterinary Association* 85, 1–8.
- Dzikiti T. B., Ndawana P. S., Zeiler G., Bester L., Dzikiti L. N. (2015). Determination of the minimum infusion rate of alfaxalone during its co-administration with midazolam in goats. *Veterinary Record Open* 2, e000065–e000065.
- Dzikiti B. T., Ndawana P. S., Zeiler G., Ferreira J. P., Dzikiti L. N. (2016). Determination of the minimum infusion rate of alfaxalone during its co-administration with fentanyl at three different doses by constant rate infusion intravenously in goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 43, 316–325.
- Ferré P.J., Pasloske K., Whittam T., Ranasinghe M.G., Li Q., Lefebvre H.P. (2006). Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 33, 229–236.
- Goodwin W.A., Keates H.L., Pearson M., Pasloske K. (2013). Alfaxalone and medetomidine intravenous infusion to maintain anaesthesia in colts undergoing field castration. *Equine Veterinary Journal* 45, 315–319.
- Goodwin W.A., Pasloske K., Keates H.L., Ranasinghe M.G., Woldeyohannes S., Perkins, N. (2018). Alfaxalone for total intravenous anaesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.047>.
- Granados M.M., Dominguez J.M., Fernandez-Sarmiento A., Funes F.J., Morgaz J., Navarrete R., Carrillo J.M., Rubio M., Munoz-Rascon P., de Segura I.A.G., Gómez-Villamandos R. (2012). Anaesthetic and cardiorespiratory effects of a constant-rate infusion of alfaxalone in desflurane-anaesthetised sheep. *The Veterinary Record* 171, 125–125.
- Moll X., Santos L., García F., Andaluz A. (2013). The effects on cardio-respiratory and acid-base variables of a constant rate infusion of alfaxalone-HPCD in sheep. *The Veterinary Journal* 196, 209–212.
- Muir W., Lerche P., Wiese A., Nelson L., Pasloske K., Whittam T. (2008). Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 35, 451–462.
- Muir W., Lerche P., Wiese A., Nelson L., Pasloske K., Whittam T. (2009). The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36, 42–54.
- Ndawana P.S., Dzikiti B.T., Zeiler G., Dzikiti L.N. (2014). Determination of the Minimum Infusion Rate (MIR) of alfaxalone required to prevent purposeful movement of the extremities in response to a standardised noxious stimulus in goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 42, 65–71.
- Ohmura H., Okano A., Mukai K., Fukuda K., Takahashi T. (2016). Cardiorespiratory and anesthetic effects of combined alfaxalone, butorphanol, and medetomidine in Thoroughbred horses. *Journal of Equine Science* 27, 7–11.
- Reich D.L., Timcenko A., Bodian C.A., Kraidin J., Hofman J., DePerio M., Konstadt S.N., Kurki T., Eisenkraft J.B. (1996). Predictors of pulse oximetry data failure. *Anesthesiology* 84, 859–864.
- Suarez M.A., Dzikiti B.T., Stegmann F. G., Hartman M. (2012). Comparison of alfaxalone and propofol administered as total intravenous anaesthesia for ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39, 236–244.
- Schwarz A., Kalchhofner K., Palm J., Picek S., Hartnack S., Bettschart-Wolfensberger, R. (2014). Minimum infusion rate of alfaxalone for total intravenous anaesthesia after sedation with acepromazine or medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 41, 480–490.
- Tonner P.H. (2005) Balanced anaesthesia today. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 19, 475–484.
- Whittam T., Pasloske K.S., Heit M.C., Ranasinghe M.G. (2008). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 571–579.

Excess leukocytosis (leukemoid reaction) associated with feline non-flea, non-food hypersensitivity dermatitis in a young cat

Overmatige leukocytose (leukemoïde reactie) bij een jonge kat met een niet-vlooien- en niet-voedselgerelateerde overgevoelighedsdermatitis

¹J. H. Kim, ¹H. J. Sung, ²C. Park

¹Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Konkuk University, 120, Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul, Republic of Korea, 05029

²Department of Veterinary Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, Chonbuk National University, Iksan, Jeonbuk, South Korea, 570-752

chulpark0409@jbnu.ac.kr

ABSTRACT

A one and a half-year-old, male, castrated, domestic short-haired cat was presented with a six-month history of depression, anorexia, skin lesions, excessive itching and systemic lymphadenopathy. Complete blood count revealed severe leukocytosis (114,700 cells/ μ l), and peripheral blood films were characterized by marked lymphocytosis. Lymph nodes examinations and bone marrow aspirate were not suggestive of neoplastic changes. Histopathologic examination of skin lesions revealed allergic dermatitis. Based on the anamnesis and histopathologic features, non-flea, non-food hypersensitivity dermatitis (NFNFHD) was diagnosed. Treatment was initiated with prednisolone and cyclosporine. During the treatment, the cat fully recovered from the skin lesions. Leukocytosis was reduced to 18,940/ μ l six months after initiation of medication. To the authors' knowledge, this is the first report describing a case of a leukemoid reaction secondary to feline NFNFHD.

SAMENVATTING

Een anderhalf jaar oude, mannelijke, gecastreerde korthaar werd aangeboden met klachten van depressie, anorexie, huidlaesies en overmatige jeuk die reeds zes maanden aanwezig waren. Hematologisch onderzoek toonde ernstige leukocytose (114.700 cellen/ μ l) en via een bloeduitstrijkje werd duidelijke lymfocytose aangetoond. Beenmergaspiraats was niet suggestief voor leukemie. Histopathologisch onderzoek van de huidlaesies toonde allergische dermatitis aan. Gebaseerd op de anamnese en de histopathologische bevindingen, werd een niet-vlooien- en niet-voedselgerelateerde overgevoelighedsdermatitis (NFNFHD) gediagnosticeerd en een behandeling werd gestart met prednisolone en cyclosporine. Tijdens de behandeling herstelde de kat volledig van de huidlaesies. De leukocytose werd teruggebracht tot 18,940/ μ l zes maanden na het begin van de medicatie. Volgens de auteurs is dit het eerste beschreven geval van een leukemoïde reactie secundair aan feliene NFNFHD.

INTRODUCTION

A leukemoid reaction is defined as a white blood cell (WBC) count over 50,000/ μ l without evidence of leukemia or infection in both humans and other animals (Jain, 1993; McKee, 1985). Leukemoid reactions are a potential cause of leukocytosis, especially in cases of predominantly mature granulocytic leuko-

cytosis (McKee, 1985). Leukemoid reactions are caused by exaggerated myeloid production, and have been associated with allergies, burns, intoxication, acute hemorrhage, malignant neoplasms and several other stimuli (Abramson and Melton, 2000; Stav et al., 2002). However, they have not been reported to be associated with feline non-flea, non-food hypersensitivity dermatitis (NFNFHD). In this case report, the

Table 1. Hematologic results.

Parameter	Value	Reference interval	Unit
WBC	65,200	2,8–17,0	/ μ l
RBC	8,200	6,5–12,2	10^3 / μ l
HGB	11.4	9.8–16.2	g/dl
HCT	35.9	30.3–52.3	%
MCV	43.3	35.9–53.1	fl
MCH	13.8	11.8–17.3	pg
MCHC	31.8	28.1–35.8	g/dl
PLT	540	151–600	10^3 / μ l
NEUT	20,700	1,400–10,200	/ μ l
LYMPH	36,800	900–6,800	/ μ l
MONO	1,600	0–600	/ μ l
EO	4,500	100–1,500	/ μ l
BASO	200	0–260	/ μ l

WBC white blood cell, RBC red blood cell, HGB hemoglobin, HCT hematocrit, MCV mean corpuscular volume, MCH mean corpuscular hemoglobin, MCHC mean corpuscular hemoglobin concentration, PLT platelet, NEUT neutrophil, LYMPH lymphocyte, MONO monocyte, EO eosinophil, BASO basophils

authors describe a case of extreme leukocytosis involving a WBC count of over 100,000/ μ l in a cat, and discuss its association with a feline NFNFDH induced leukemoid reaction.

CASE REPORT

Medical history and clinical sign

A one and a half-year-old male, castrated, domestic short-haired cat was presented with a six-month history of anorexia, crusted skin lesions, severe itching and systemic lymphadenopathy. The cat was managed with ectoparasite preventatives (Panacur® 250mg Tablet; MSD Animal Health, Seoul, Korea) monthly, and was strictly fed an elimination diet (feline Hypoallergenic™ diet; Royal Canin®, Aimagues, France) for a period of eight weeks. The cat had not been on corticosteroids during the past months. The patient had first been admitted to a local hospital, where hematologic examination revealed marked lymphocytic leukocytosis. Despite the patient being empirically treated with amoxicillin-clavulanate (12.5 mg/kg PO twice daily, Amocla®; Gunil Pharm, Seoul, Korea) and itraconazole (5mg/kg PO twice daily,

Sporanox Cap®; Janssen Pharm, Seoul, Korea) for bacterial and fungal dermatitis, there was no significant improvement of the skin or hematologic symptoms. Pruritus and crusted dry skin lesions worsened progressively over the six-month period, and concurrently, leukocytosis increased to > 100,000/ μ l (with 66% lymphocytes) while hematocrit, hemoglobin and platelets remained within the normal range. Examinations for the evaluation of systemic lymphadenopathy were performed including fine-needle aspiration biopsies (FNAB) and PCR for antigen receptor rearrangements (PARR assay) of multiple peripheral lymph nodes and were submitted to the Clinical Immunopathology Laboratory at Colorado State University. The results were negative for lymphoma. At that time, the cat had been diagnosed tentatively with lymphocytic leukemia and referred to Konkuk University Veterinary Medical Teaching Hospital (KU-VMTH).

At initial presentation at KU-VMTH, the rectal temperature was 38.9°C, the respiratory rate was 24 breaths/min, and the heart rate was 162 beats/min. On initial physical examination, symmetrical self-induced alopecia, crusted papules and excoriations were noted on the extremities and the neck, abdomen and inguinal regions (Figure 1).

Table 2. Hematologic results obtained by a manual 500-cell differential count.

Parameter	Value	Reference interval	Unit
NEUT	19	35–75	%
BANDS	0	0–3	%
LYMPH	72	20–55	%
MONO	2	1–4	%
EO	7	2–12	%
BASO	0	0–3	%

NEUT neutrophil, BANDS band neutrophils, LYMPH lymphocyte, MONO monocyte, EO eosinophil, BASO basophil

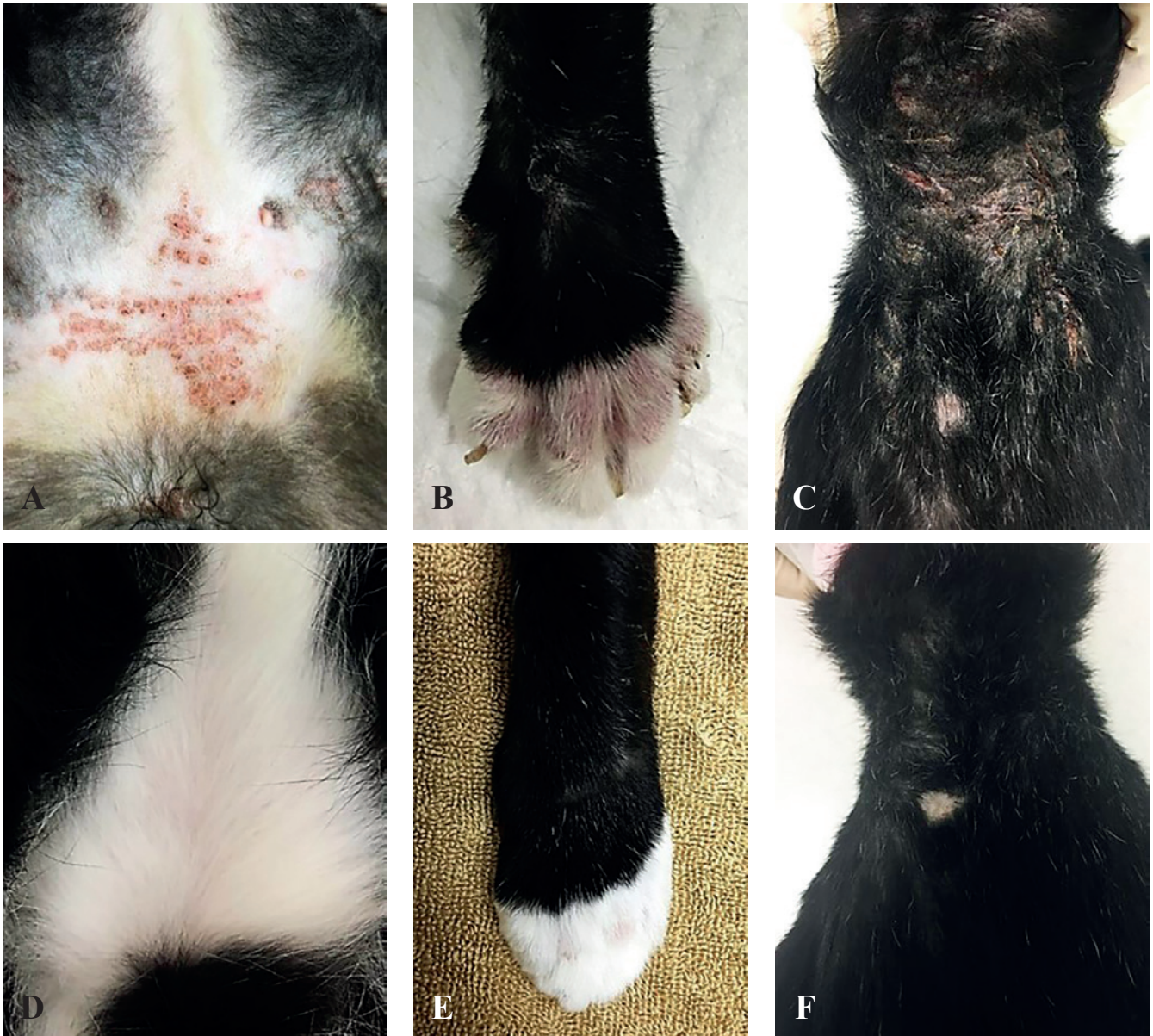


Figure 1. Gross lesions in a cat with feline atopic dermatitis. At presentation, alopecia, erythema, crust and dry scales with self-excoriation were noted on A. inguinal regions, B. extremities, and C. dorsal neck. Six months after presentation, these skin lesions had resolved (D, E, F) with prednisolone and cyclosporine in the same regions shown in A, B and C.

Laboratory tests

A complete blood count (CBC) revealed marked leukocytosis with lymphocytosis, neutrophilia, monocytosis, and eosinophilia. The hematologic results are shown in Table 1. Blood smear microscopy evaluation and a manual 500-cell differential count were performed, and the lymphocytic percentage was markedly increased (Table 2). The lymphocytes were mostly small and had condensed chromatin; there were no immature or neoplastic cells. Serum chemistry yielded no remarkable findings. Urine (obtained via cystocentesis) had a specific gravity of 1.030 and a pH of 7. Whole-body radiographs and ultrasonography were unremarkable. The results derived from

a kit to test for antigens of feline leukemia (FeLV) and feline immunodeficiency virus (FIV) were negative; and ELISA for feline herpes virus and feline corona virus did not detect the presence of those antibodies. To rule out systemic infections, PCR for *Mycoplasma felis*, *Blastomyces*, *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp. and *Histoplasma capsulatum* was conducted on whole blood and fecal samples, yielding negative results.

Bone marrow biopsy and histopathology

To identify bone marrow disorders, such as chronic lymphocytic leukemia or small cell lymphoma, as the cause of the excessive leukocytosis, bone marrow

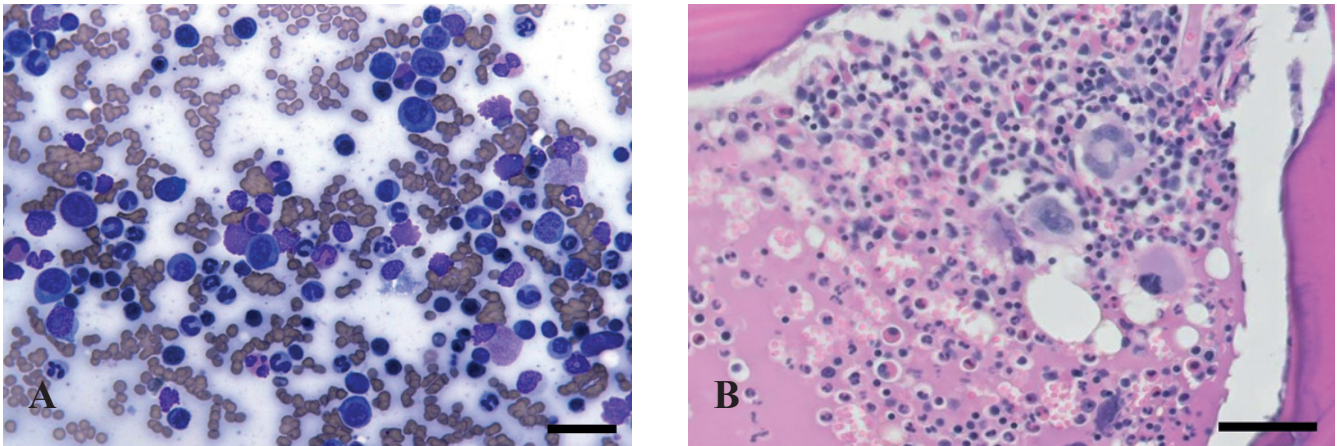


Figure 2. Histopathology of A. the bone marrow aspiration and B. core biopsy. The bone marrow exhibited predominantly mature lymphocytes with myeloid hyperplasia (increased M:E ratio) apparently associated with a chronic infectious or reactive process (hematoxylin and eosin stain, scale bar = 50 μ m).

aspiration and core biopsy were performed. The bone marrow aspirate exhibited moderate cellularity with an adequate number of spicules. Many of the hematopoietic precursor cells were predominantly myeloid in type, and some of the cells were eosinophilic precursors. Relatively few erythroid precursors were noted. The M:E ratio appeared to be moderately to markedly increased. The myeloid cell line appeared complete and relatively orderly, although there was a left shift in maturation. Although erythroid cells were relatively sparse, this series also appeared complete and exhibited orderly maturation. Small lymphocytes were found that accounted for approximately 10% of the cells, and low numbers of plasma cells were also observed. Blast cells accounted for less than 3% of the nucleated cells (Figure 2A). Moreover, the microscopy findings of bone marrow core sampling indicated no evidence of myelofibrosis, myelonecrosis, osteomyelitis or metastatic neoplasia (Figure 2B). The bone marrow findings suggested increased myelopoiesis and decreased erythropoiesis. Additionally, a bone marrow immunofluorescent antibody test for FeLV was negative, and aerobic and anaerobic cultures of the bone marrow yielded no growth. PARR assay was also negative. Based on these findings, a preliminary diagnosis of lymphoproliferative disease related to antigenic stimulation was made.

Skin biopsy and histopathology

To further characterize a possible well-differentiated lymphoproliferative disorder, a skin lesion biopsy was performed. It revealed that the epidermis was multifocally ulcerated and covered with necrotic debris. Epithelial cells were also expanded by clear spaces. Multiple hair follicles contained keratin and cellular debris. The underlying dermis was expanded by small to moderate numbers of mast cells, lymphocytes, plasma cells and eosinophils, and clear spaces with dilated lymphatics. Blood vessels were reactive with peripheral lymphocytes, plasma cells, few neu-

trophils and rare mast cells. These skin lesions were consistent with allergic skin disease, although they are not indicative of a specific allergic cause. No causative organisms including bacteria, ectoparasites and fungi were identified (Figure 3). Based on the history, blood work, bone marrow biopsy and skin biopsy, the cat was diagnosed with feline NFNFD and leukemoid reaction.

Treatment and outcome

During the first two months, until all diagnostic results were available, previous antibiotic and antifungal medications were continued. On month 3, prednisolone (1 mg/kg PO twice daily, Solondo®; Yahan Co., Seoul, Korea) was initiated for feline NFNFD. One month later, a CBC revealed marked reduction in the total leukocyte count, to 37,800/ μ l. On month 5, transient steroid-associated mild hyperglycemia (172 mg/dl; reference interval 74-159 mg/dl) occurred without glucosuria or elevated fructosamine. The dose of steroid was gradually tapered and cyclosporine (5 mg/kg PO twice daily, Sandimmun Neural®; Novartis, Seoul, Korea) was added to the treatment regimen and hyperglycemia was resolved. The patient's WBC counts and lymphocytes were monitored closely, and gradual reduction was observed. Serial WBC and lymphocyte counts following the administration of medications are shown in Figure 4.

The prednisolone was tapered and finally stopped three months after the prednisolone therapy start. The cat adapted well to the cyclosporine with steroid tapering. During the following three months, the dose of cyclosporine was tapered to 5 mg/kg on each alternate day because of soft feces. During the three following years, there were no complications or relapses. The owner was satisfied that the pruritus improved significantly with the cyclosporine monotherapy. On follow-up examinations, the cat was asymptomatic with adequate weight gain, and exhibited WBC counts within the normal range.

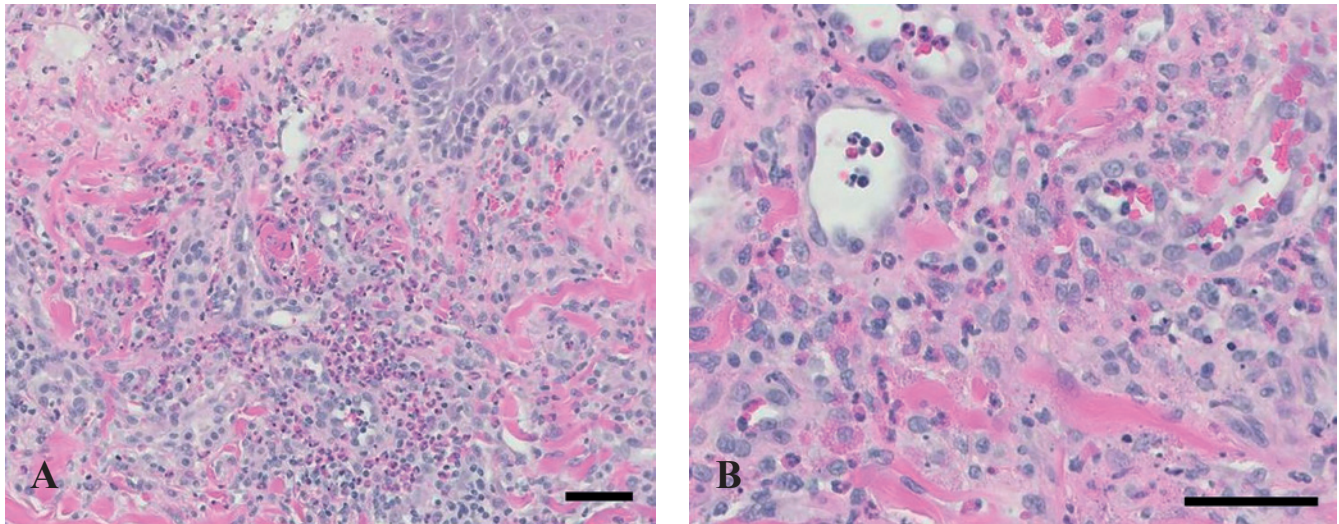


Figure 3. Histopathology of the skin biopsy. The skin lesions supported allergic dermatitis, and the epidermis was multi-focally ulcerated with cellular debris and neutrophils. Note the large numbers of lymphocytes, eosinophils, mast cells and histiocytes in the dermis (hematoxylin and eosin stain, scale bar = 50 μm).

DISCUSSION

In this case report, feline NFNFD with leukemoid reaction is described. Bone marrow aspiration revealed no evidence of leukemic infiltration, but predominantly, mature lymphocytes with myeloid hyperplasia potentially associated with a chronic reactive process were apparent. The case fit the definition of a leukemoid reaction response, in that the cat exhibited a markedly elevated WBC count in peripheral blood and there was an absence of evidence of leukemia in bone marrow. The possible cause of the leukemoid

reaction was feline NFNFD and the leukogram response improved with NFNFD therapy. The owner reported this cat to be in good health two years after discharge from the hospital.

Feline hypersensitivity dermatitis (HD) commonly occurs and it includes flea bite hypersensitivity dermatitis, cutaneous adverse food reactions, angioedema, urticaria and atopic dermatitis (AD) (Hobi et al., 2011). However, the use of the term ‘feline AD’ remains debatable, because of the lack of conclusively demonstrated influence of immunoglobulin E on disease pathogenesis in cats (Reinero 2009). There-

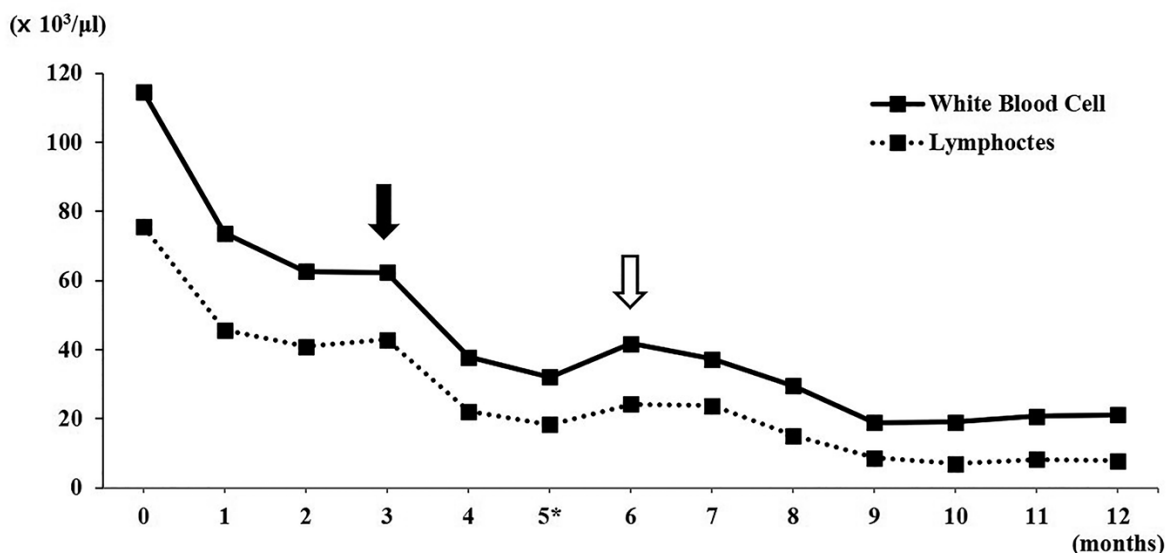


Figure 4. Sequential white blood cell and lymphocyte counts following the administration of medication. For the first three months, there was a gradual decrease in white blood cell count, but it remained high despite the administration of antibiotic and antifungal medications. On month 3, oral prednisolone (black arrow) was administered and the lymphocytic leukocytosis improved significantly from severe to moderate. For the long-term management of the atopic dermatitis, cyclosporine was added to the medication regimen on month 5 (asterisk). On month 6, the lymphocytosis was mildly increased and oral prednisolone was stopped (open arrow) due to a concern of steroid-induced leukocytosis. Thereafter, the lymphocytosis was remarkably improved and remained mild under the administration of cyclosporine monotherapy.

fore, the term 'NFNFD' is preferred when referring to 'feline atopic syndrome' (Hobi, et al., 2011). The diagnosis of feline non-flea HD is based on the exclusion of all other pruritic conditions including ectoparasites, fungal infections or bacterial infections; and the presence of compatible clinical signs (head or neck excoriations, symmetrical self-induced alopecia, eosinophilic diseases or military dermatitis) with a positive response to glucocorticoids, cyclosporine or type 1 antihistamines (Hobi, et al., 2011). Furthermore, as in the present case, pruritic cats with non-flea HD having no conclusive response to a restriction-provocation test (6-8 week restriction diet followed by a two-week challenge with the previous diet) are given the diagnosis of non-flea, non-food HD and they are suspected to have an HD associated with environmental allergens (Hobi, et al., 2011). Causes of non-neoplastic lymphocytosis include diseases that result in immune stimulation, such as Ehrlichia canis infections in dogs and FeLV, FIV infection and Mycoplasma felis infection in cats (Lobetti 1995; Avery and Avery, 2007). Although lymphocytosis associated with antigenic stimulation is generally mild (< 20,000/ μ l) in cats (Valenciano et al., 2010), in the present case report, severe lymphocytosis (> 40,000/ μ l) with feline NFNFD is described. As leukemia and metastatic neoplasia were excluded, this mature leukocytosis of an extreme degree was diagnosed as leukemia-like appearance of the leukogram which is a leukemoid reaction associated with feline NFNFD. In the present case, the NFNFD was long-term managed with oral prednisolone and cyclosporine, which contributed to a reduction in WBCs.

Various therapeutic entities are available for managing feline NFNFD (Hobi et al., 2011). Cyclosporine has been used in human AD, and more recently, in canine AD and feline NFNFD in combination with glucocorticoids (Knottenbelt and Blackwood, 2008). It inhibits T-cell activation and the synthesis of various cytokines, particularly interleukin-2, which inhibits T-cell proliferation and the formation of cytotoxic lymphocytes (Knottenbelt and Blackwood, 2008). In the skin of allergic cats, increased proportion of CD4+ T cells have been demonstrated and T cell involvement appears to be part of the immunopathogenesis of feline NFNFD (Roosje et al., 1998). The drug is available as an emulsion formulation or a capsule; an appropriate dose in cats with NFNFD is 7.5–10.0 mg/kg per day (Knottenbelt and Blackwood, 2008). In the present cat, lymphocytic leukocytosis and skin manifestations associated with NFNFD were successfully managed with cyclosporine in addition to prednisolone.

In the present case, extreme leukocytosis with severe itching prompted the referring veterinarian to consider the possibility of leukemia. However, the absence of blasts in both the peripheral smear and the bone marrow, and a normal mature lymphocytes account in the bone marrow helped to exclude it. The

extreme leukocytosis seen in the present case was probably due to a leukemoid reaction secondary to NFNFD, which is an inflammatory allergic dermatitis. Further, the WBC counts promptly normalized in response to appropriate atopic dermatitis therapy. However, the authors emphasize that a thorough work-up and regular follow-up to rule out the possibility of leukemia are indicated in all cases of extreme leukocytosis. Severe lymphocytosis may be associated with feline NFNFD, and in such cases, a good response to combination treatment with prednisolone and cyclosporine is possible.

REFERENCES

- Abramson N., Melton B. (2000). Leukocytosis: basics of clinical assessment. *American Family Physician* 62, 2053–2060.
- Avery A. C., Avery P. R. (2007). Determining the significance of the persistent lymphocytosis. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 37, 267–282.
- Campbell M. W., Hess P. R., Williams L. E. (2013). Chronic lymphocytic leukaemia in the cat: 18 cases (2000–2010). *Veterinary and Comparative Oncology* 11, 256–264.
- Dole R. S., MacPhail C. M., Lappin M. R. (2004). Paraneoplastic leukocytosis with mature neutrophilia in a cat with pulmonary squamous cell carcinoma. *Journal of Feline and Medicine Surgery* 6, 391–395.
- Foster A. P. (2008). The Skin. In: Chandler E. A., Gaskell C. J., Gaskell R. M. (editors). *Feline Medicine and Therapeutics*. Third edition, Blackwell, Ames, p. 73–123.
- Gardner F. H., Mettier S. R. (1949). Lymphocytic leukemoid reaction of the blood associated with miliary tuberculosis. *Blood* 4, 767–775.
- Gustafson T. L., Villamil A., Taylor B. E., Flory A. (2014). A retrospective study of feline gastric lymphoma in 16 chemotherapy-treated cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 50, 46–52.
- Harvey J. W. (2001). Leukocytes. In: Harvey J. W. (editor). *Atlas of Veterinary Hematology*. First edition, Philadelphia, p. 45–74.
- Heinrich N. A., McKeever P. J., Eisenschenk M. C. (2011). Adverse events in 50 cats with allergic dermatitis receiving ciclosporin. *Veterinary Dermatology* 22, 511–520.
- Hobi S., Linek M., Marignac G., Olivry T., Beco L., Nett C., Fontaine J., Roosje P., Bergvall K., Belova S., Koebrich S., Pin D., Kovalik M., Meury S., Wilhelm S., Favrot C. (2011). Clinical characteristics and causes of pruritus in cats: a multicentre study on feline hypersensitivity-associated dermatoses. *Veterinary Dermatology* 22, 406–413.
- Irving K. G., Kemp E., Olivier B. J., Mendelow B. V. (1987). Unusual presentation of malaria as a leukaemoid reaction. A case report. *South African Medical Journal* 71, 597–598.
- Jain N. C. (1993). The leukocytes: structure, kinetics. In: Jain N. C (editor). *Essentials of Veterinary Hematology*. First edition, Lea and Febiger, Philadelphia, p. 76–250.
- Knottenbelt C. M., Blackwood L. (2008). The blood. In: Chandler E. A., Gaskell C. J., Gaskell R. M. (editors). *Feline Medicine and Therapeutics*. Third edition, Blackwell, Ames, p. 235–280.
- Lappin M. R., Latimer K. S. (1988). Hematuria and ex-

- treme neutrophilic leukocytosis in a dog with renal tubular carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192, 1289–1292.
- Lobetti R. G. (1995). Leukaemoid response in two dogs with *Babesia canis* infection. *Journal of the South African Veterinary Association* 66, 182–184.
- McKee L. (1985). Excess leukocytosis (leukemoid reactions) associated with malignant diseases. *Southern Medical Journal* 78, 1475–1482.
- Reinero C. R. (2009). Feline immunoglobulin E: Historical perspective, diagnostics and clinical relevance. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 132, 13–20.
- Roosje P. J., van Kooten, P. J., Thepen, T., Bihari, I. C., Rutten, V. P., Koeman, J. P. Willemsse, T. (1998). Increased numbers of CD4+ and CD8+ T cells in lesional skin of cats with allergic dermatitis. *Veterinary Pathology* 35, 268–273.
- Stav K., Leibovici D., Siegel Y. I., Lindner A. (2002). Leukemoid reaction associated with transitional cell carcinoma. *Israel Medical Association Journal* 4, 223–224.
- Valenciano A. C., Decker L. S., Cowell R. L. (2010). Interpretation of canine leukocyte responses. In: Weiss D. J., Wardrop K. J., Schalm O. W. (editors). *Schalm's Veterinary Hematology*. Sixth edition, Blackwell, Ames, p. 321–335.
- Valli V. E., Jacobs R. M., Norris A., Couto C. G., Morrison W. B., McCaw D., Cotter S., Ogilvie G., Moore A. (2000). The histologic classification of 602 cases of feline lymphoproliferative disease using the National Cancer Institute working formulation. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 12, 295–306.



VISDONK
DIERENHOSPITAAL

www.dierenhospitaal-visdonk.nl



Dierenhospitaal Visdonk is een dierenartsenpraktijk waar we met 9 dierenartsen sterk diersoort specifiek werken, zowel op eerste- als tweedelijns niveau. Hiervoor hebben we de beschikking over een uitstekend ingerichte kliniek waar we met een enthousiast team van dierenartsen en paraveterinair streven naar optimale zorg en kwaliteit voor de dieren. Vanwege de snelle groei van onze praktijk zijn wij op korte termijn op zoek naar een fulltime

ERVAREN DIERENARTS GEZELSDIEREN M/V

Wij vragen een collega die:

- aantoonbare werkervaring heeft;
- kwaliteitsbewust is;
- klantgericht is en teamgeest hoog in het vaandel heeft staan;
- een uitdrukkelijke bijdrage wil leveren aan nieuwe ontwikkelingen;
- bereid is te participeren in de diersoort specifieke avond-, nacht- en weekenddiensten (1/7);

Wij bieden uitstekende ontplooiings- en toekomstmogelijkheden.

Schriftelijke sollicitaties met CV, kunt u binnen 10 dagen richten aan Dierenhospitaal Visdonk, t.a.v. mevrouw G. van Staaij, Visdonkseweg 2a, 4707 PE Roosendaal.
Of per e-mail g.vanstaaij@visdonk.nl

LOCATIE VISDONK 📍 Dierenhospitaal Visdonk (hoofdvestiging) Visdonkseweg 2a, 4707 PE Roosendaal 📞 0165 583750 📠 0165 583755
 LOCATIE TOLBERG 📍 Dierenkliniek Tolberg (alleen gezelschapsdieren) Tolbergcentrum 53, 4708 GB Roosendaal 📞 0165 533508

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

Antimicrobial use in the uncomplicated cesarean section in cattle in Flanders

¹E. De Coensel, ¹S. Sarrazin, ²G. Opsomer, ¹J. Dewulf

¹Veterinaire Epidemiologie

²Buitenpraktijk

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[®], 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
Eerste keuze	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.
Tweede keuze	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.
Derde keuze	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

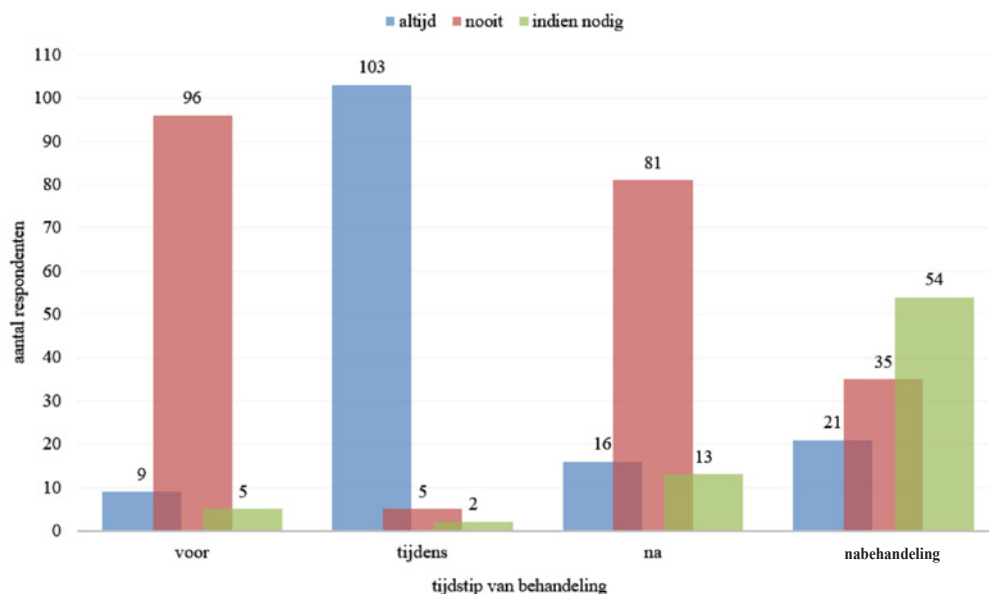
De niet-gecompliceerde keizersnede wordt aanzien als een proper-gecontamineerde ingreep, i. e. een ingreep met minimale breuk in de asepsis en minimale contaminatie van het operatiegebied. Aangezien de beslissing tot het gebruik van antibiotica in sterke mate gebaseerd moet worden op de verwachte contaminatiegraad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

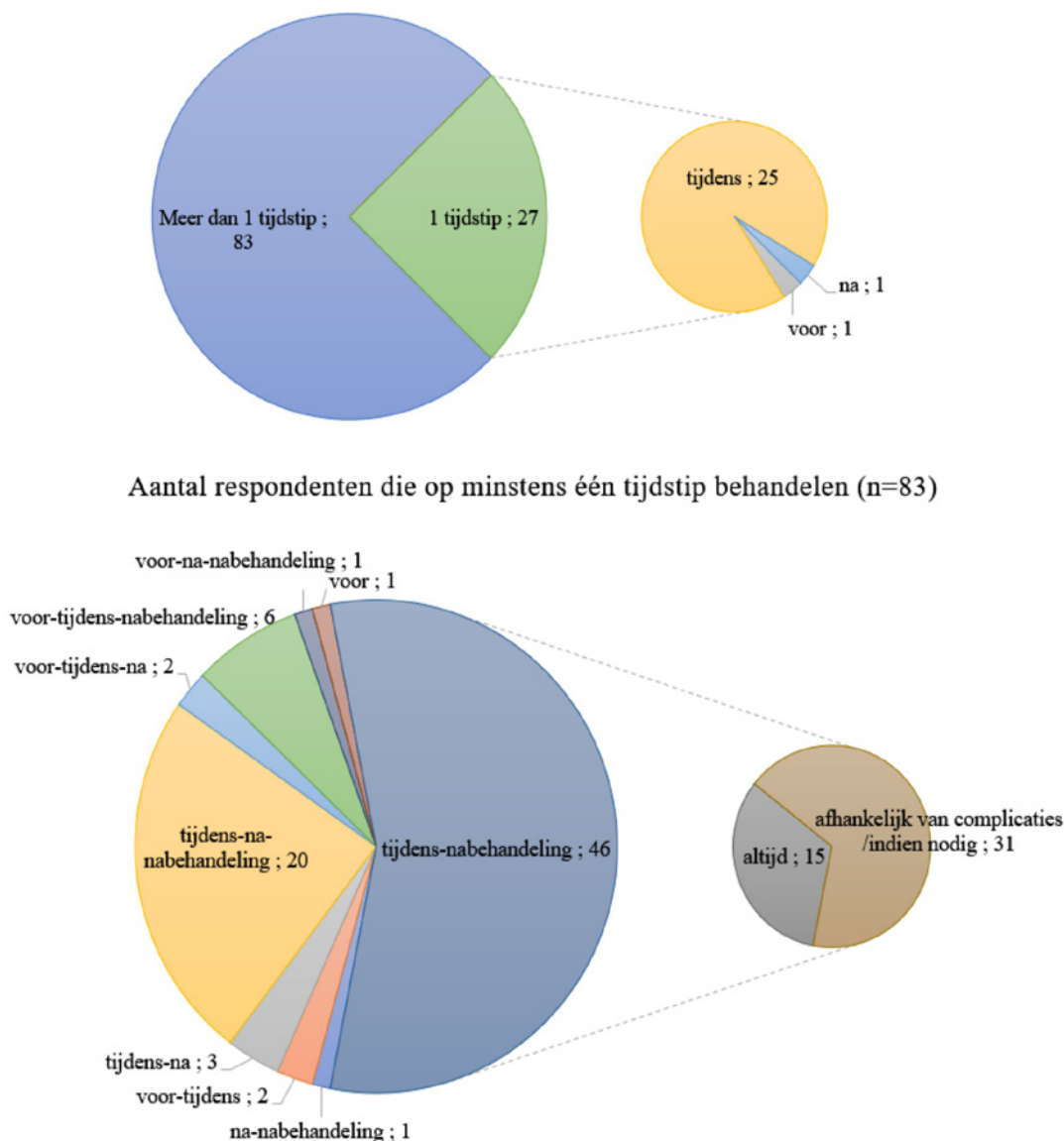
RESULTATEN

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)
Benzympenicilline	Peni-kel 300.000 IE®	21.000 IE/kg	42-56 ml	20-90 ml
Penicilline-neomycine	Neopen®	1ml/20kg LG	30- 40 ml	20-60 ml
Penicilline-dihydrostreptomycine	Penstrep-ject®	4ml/100kg	24-32 ml	20-60 ml
Trimethoprim sulfa	Dofatrim-ject® Borgal®	3ml/50kg LG	36-48 ml	30-50 ml
Aminopenicilline	Duphamox® Longamox®	1ml/10kg LG	60-80 ml	60 ml
Aminopenicilline clavulaanzuur	Noroclav®	1ml/20kg LG	30-40 ml	33-40 ml
Oxytetracycline	Duphacycline LA® Engemycine 10% ®	1ml/10kg LG	60-80 ml	20-60 ml
Lincomycine-spectinomycine	Linco-spectin®	1ml/10kg LG	60-80 ml	50-60 ml
Florfenicol	Florfenikel® Nufloor®	1ml/15kg LG	40 -53 ml	50-60 ml

* referentiehoeveelheden weergegeven voor een koe van 600 kg (1^e pariteit) en 800 kg (vanaf 2^e 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-muscléd 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., Ménessier, F., Massabanda, J., Fries, R., Hanset, R., Georges, M. (1997). A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscléd 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.

Zout in biggenvoeder

¹S. Millet, ²S. De Smet

¹ILVO, Scheldeweg 68, B-9090 Melle

²Varkensloket, Scheldeweg 68, B-9090 Melle

Uit een recent ILVO-onderzoek is gebleken dat het niet aangewezen is om de zoutgehalten van de huidige speenvoeders op te trekken. Variërende zoutgehalten (1,9 tot 3,9 g/kg) in het speenvoeder blijken geen invloed te hebben op de groeiprestaties van biggen. De consistentie van de mest wordt evenwel negatief beïnvloed door hogere zoutconcentraties.

Zout - ofwel natriumchloride - is een belangrijke smaakstof. Het is dan ook een onmisbaar element in biggenvoeders. In een recent Amerikaans onderzoek (Shawk et al., 2019) werd gesuggereerd dat de zoutconcentratie in de speenvoeders de eerste weken na het spenen het beste kan worden verhoogd. De Amerikaanse aanbevelingen (3,5 g Na/kg bij 7 tot 11 kg lichaamsgewicht (LG) - 2,8 g Na/kg bij 11 tot 25 kg LG) zijn hoger dan deze die in Vlaanderen (2,4 g Na/kg bij 7 tot 11 kg lichaamsgewicht (LG) - 1,1 g Na/kg bij 11 tot 25 kg LG) courant gehanteerd worden. Maar de samenstelling van varkensvoeders, zoals het eiwitgehalte, verschilt wel tussen België en de Verenigde Staten. Daar ligt het eiwitgehalte bijvoorbeeld een stuk hoger. Daarom wilden de auteurs nagaan of de recente Amerikaanse onderzoeksbevindingen ook opgaan voor Vlaanderen en of de normen voor zout in de speenvoeders moeten worden aangepast. Om dit te onderzoeken, werd bij het ILVO een proef met biggen uitgevoerd waarbij verschillende zout- en eiwitgehalten gehanteerd werden.

Verschillende zoutconcentraties in standaard- en geconcentreerd voeder

Eerst werden twee basisvoeders geformuleerd: het eerste voeder lag in lijn met de in Vlaanderen geproduceerde voeders. Het tweede voeder was meer geconcentreerd: het energie- en eiwitgehalte alsook de verteerbare aminozuren (zoals lysine) waren in dit voeder hoger. In deze basisvoeders werd een nulgrondstof (SiO₂) vervangen door zout (NaCl) om voeders met verschillende zoutgehalten te bekomen.

De biggen werden vanaf het moment van spenen gedurende vijf weken opgevolgd (vier tot negen weken oud). Wekelijks werden de biggen gewogen en tweemaal per week werd een mestscore bepaald om te zien of de dieren geen diarree hadden.

Het geconcentreerde voeder leidt tot een hogere voederefficiëntie

Het zoutgehalte had op geen enkel moment een aantoonbaar effect op de groeiprestaties. Er werd echter wel een effect van het type voeder vastgesteld: het meer geconcentreerde voeder leidde tot een lager voederverbruik, zonder de groei significant te beïnvloeden.

Hierdoor was ook de voederconversie gedaald. Deze bevinding kwam overeen met de verwachtingen, aangezien per kg voeder meer energie, eiwit en aminozuren werden aangebracht via het geconcentreerde voeder. Hoewel de voederconversie beter/lager was, was de omzetting van nutriënten dus vergelijkbaar. Een meer geconcentreerd voeder is doorgaans ook duurder, waardoor het verschil in kostprijs waarschijnlijk relatief beperkt blijft.

Bovendien is het meer geconcentreerde voeder minder veilig: algemeen wordt aangenomen dat bij een te hoog eiwitgehalte de kans op diarree bij de biggen toeneemt. In de ILVO-biggenbatterij zijn er over het algemeen weinig gezondheidsproblemen na het spenen, maar in de gangbare praktijk wordt uit voorzorg meestal het eiwitgehalte beperkt gehouden om de kans op speendiarree te verlagen.

Niet het eiwit- maar het zoutgehalte beïnvloedt de mestscores: hoger zoutgehalte geeft slappere mest

In tegenstelling tot de verwachting kon er geen effect van het eiwitgehalte in het voeder op het voorkomen van diarree aangetoond worden. De mestconsistentiescores waren vrij gelijklopend tussen het standaard- en meer geconcentreerd (i. e. met een hoger eiwitgehalte) voeder. Er werd echter wel een duidelijk effect van het zoutgehalte vastgesteld: in de groepen met een zoutgehalte boven 3 g/kg werd een significant groter aantal hokken met een slechte mestconsistentiescore gezien. Mogelijk deed het hogere zoutgehalte de biggen meer drinken of werd er minder vocht opgenomen vanuit de darmen, waardoor de dieren slappere mest hadden. In tegenstelling tot in het Amerikaanse onderzoek kan uit de voorliggende proef dus niet besloten worden dat een hoger zoutgehalte positief is voor pasgespeende biggen.

REFERENTIE

Shawk D.J., Tokach M.D., Goodband R.D., Dritz S.S., Woodworth J.C., DeRouchey J.M., Lerner A.B., Wu F., Vier C.M., Moniz M.M., Nemecek K.N. (2019). Effects of sodium and chloride source and concentration on nursery pig growth performance. *Journal of Animal Science* 97 (2), 745-755.

Prenatal programming of later performance in dairy cattle

Prenatale programmering van latere prestaties bij melkvee

M. Van Eetvelde, G. Opsomer

Mieke.Vaneetvelde@ugent.be

ABSTRACT

Prenatal programming refers to the fact that insults during pre- and early postnatal life can have long-term consequences on the health and performance. In dairy cattle, physiological conditions, such as maternal body growth, milk yield and parity, and environmental conditions during gestation can create a suboptimal environment for the developing fetus. As a consequence, adaptations of the placental and newborn phenotype take place. In addition, potential long-term effects of prenatal programming influence body growth, fertility, milk yield and longevity in dairy cows. These results suggest that the current management systems may pose a risk for the long-term health and performance of dairy cattle. Hence, in management practices, all pre- and postnatal aspects should carefully be considered in order to raise healthier and more productive dairy cows.

SAMENVATTING

Prenatale programmering verwijst naar het feit dat invloeden tijdens het pre- en vroeg-postnatale leven gevolgen kunnen hebben voor de gezondheid en de prestaties op lange termijn. Fysiologische processen bij melkvee, zoals maternale groei, melkgift en pariteit, en omgevingsinvloeden tijdens de dracht kunnen een suboptimale omgeving creëren voor de zich ontwikkelende foetus. Deze resulteren in fenotypische aanpassingen van de placenta en van het pasgeboren kalf. Bovendien kan prenatale programmering op lange termijn een effect hebben op de groei, de vruchtbaarheid, de melkgift en de levensduur van melkkoeien. Deze resultaten suggereren dat de huidige managementsystemen een risico kunnen vormen voor de gezondheid en prestaties van melkvee op lange termijn. Daarom moeten de managementpraktijken alle pre- en postnatale aspecten zorgvuldig in overweging nemen om gezondere en productievere melkkoeien te fokken.

INTRODUCTION

The primary goal of a dairy farmer is to have his cows produce as much milk as possible, without having disastrous effects on their fertility, health and longevity. In the early 1900s, the first steps were taken to increase productivity in dairy cows by recording the milk yields of cows and registering pedigrees. The primary aim was to breed towards genetically improved livestock. Since then, a rapid evolution in genetic selection towards high milk yield has taken place (Weigel et al., 2017). However, heifers with a genetic potential for high milk yield do not always turn out to be the highest yielding cows, as the phenotype is a result of both genotype and environment. Hence, the impact of management on the performance

of cows has gained interest. In this respect, more and more attention has been paid to rearing strategies, to enable genetically valuable heifers to live up to the expectations. Recently, studies have demonstrated that the prenatal life of calves is important, as prenatal conditions can play a role in the ‘developmental programming’ of later health and performance (Astiz et al., 2014; Pinedo and De Vries, 2017).

‘Developmental programming’ refers to the fact that insults during early life can cause specific adaptations in the tissues and metabolism of an organism, which ‘program’ its further growth and development. However, the specific physiological outcome is determined by the timing, duration and exact nature of the insult (Bertram and Hanson, 2001). Environmental factors are believed to have a larger impact when they

take place during critical stages of early development, such as the prenatal and pre-weaning period. Especially prenatal challenges and their effect on fetal development have been studied, usually referred to as ‘intrauterine programming’ (Fowden et al., 2006a).

PRENATAL PROGRAMMING IN HUMANS

In humans, many findings on intrauterine programming originate from records during the Dutch hunger winter of 1944-1945. A German blockade in the Netherlands cut off food supplies, causing famine in a previously well-nourished population. As women continued to conceive and give birth during the famine, the effects of maternal undernutrition during different stages of pregnancy could be studied in their offspring (Roseboom et al., 2011b). Initially, direct effects of prenatal undernutrition were observed: newborn babies were born unusually small and were presented with an increased insulin sensitivity (Bazaes et al., 2003; Roseboom et al., 2011a). These phenotypic alterations are the result of an ‘intrauterine growth restriction’ (IUGR) (Stein et al., 1995; Painter et al., 2005). By lowering its metabolic rate and overall growth, the fetus attempts to enhance its survival during periods

of prenatal undernutrition (Kwon and Kim, 2017). Later studies, however, revealed potentially negative consequences of these adaptations on the longer term (Figure1). The high insulin sensitivity in small infants is often associated with an accelerated postnatal body growth, referred to as ‘catch-up growth’ (Gafni and Baron, 2000; Ibáñez et al., 2006), but also results in early obesity and peripheral insulin resistance (Soto et al., 2003; Ibáñez et al., 2006). Hence, IUGR has been linked with an increased risk of diabetes during later life, but also other health problems like elevated blood pressure, cardiovascular disease and even reproductive disorders (Ibáñez et al., 1998; Roseboom et al., 2001; Ibáñez et al., 2008; Mericq et al., 2017). The aforementioned findings have led to the ‘Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD)’ hypothesis (Hales et al., 1991), stating that besides genotype, the prenatal and early postnatal environment influences the development of chronic diseases.

More recently, studies in human medicine have shown other prenatal factors – besides maternal nutrition – to affect the performance of the offspring. Generally, prenatal exposure to any condition or challenge that may impact the physical integrity and survival of living organisms – also called ‘stress’ – can induce an adverse intrauterine environment, with implications in

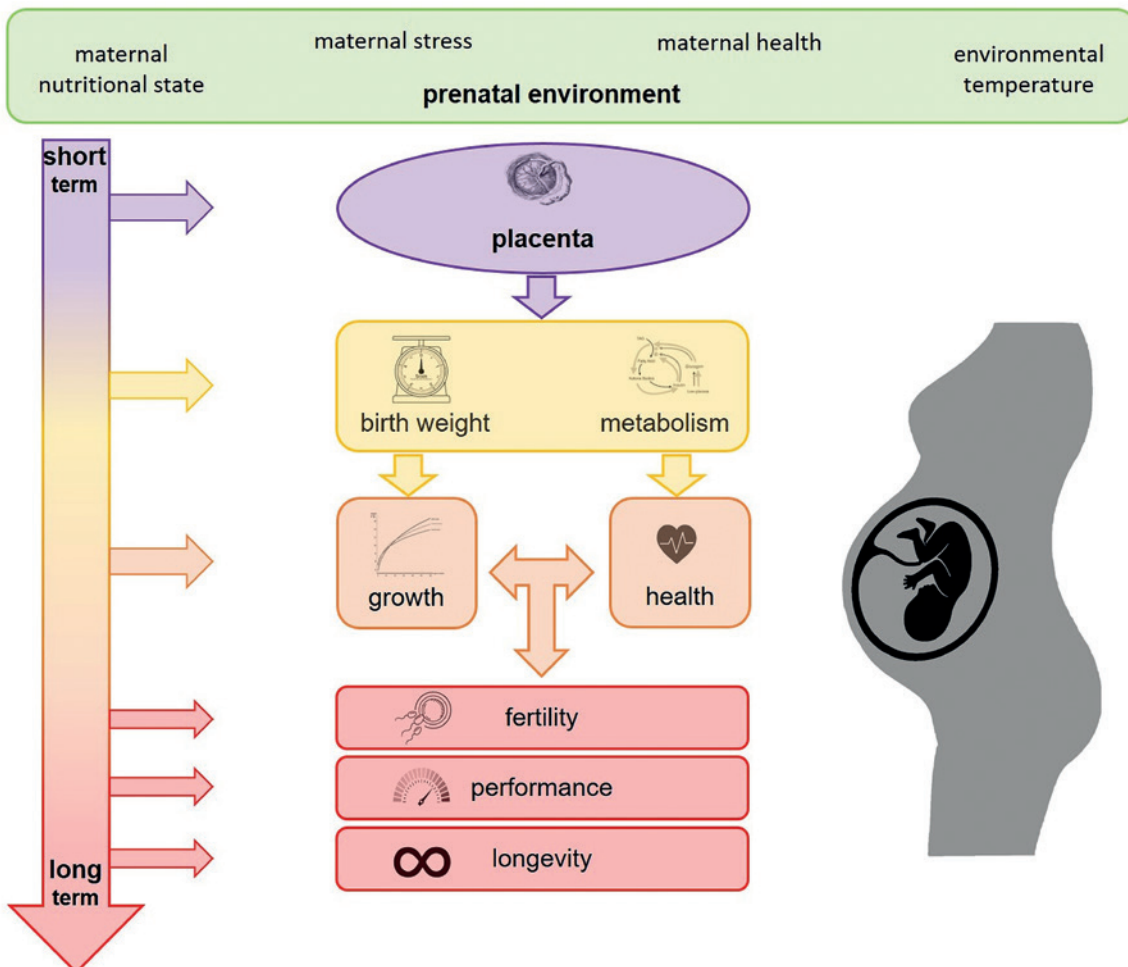


Figure 1. Causes and consequences of developmental programming in humans.

terms of developmental programming (Entringer et al., 2010). In addition to maternal nutrition and physical health, maternal lifestyle, i.e. exercise level, smoking and alcohol consumption, and mental health during pregnancy have been demonstrated to be important for the offspring's health (Syme et al., 2010; Lewis et al., 2015; Mourtakos et al., 2015; Godfrey et al., 2017). Finally, environmental factors have been demonstrated to contribute to the process of developmental programming. Multiple studies have shown an effect of birth month on disease risk (Vassallo et al., 2010; Ambrosi et al., 2012) and longevity (Flouris et al., 2009; Gavrilov and Gavrilova, 2011), with most researchers agreeing on the fact that people born during autumn have an advantage.

PRENATAL PROGRAMMING IN DAIRY CATTLE

In dairy cows, the optimization of management systems has resulted in an enormous evolution in milk yield during the last fifty years. A lot of attention has been paid to feeding strategies, providing cows with high quality roughages and well-balanced rations. Hence, undernutrition – defined as not having enough food – is a rare or even non-existing phenomenon in modern dairy cattle. However, current management systems do impose a challenge for fetal development. Dairy farmers breed their young stock at a young age in order to have a first calf at a maximum of 24 months. Subsequently, cows are expected to calve at intervals no longer than 385 to 400 days. This implies dairy cows to be rather atypical because they have to manage the compatibility of (early) gestation with continued growth or the production of large quantities of milk. Continued growth and the synthesis and secretion of milk are known to be highly demanding in terms of nutrient needs. Hence, rather than being an absolute shortage of energy substrates per se, this metabolic priority for growth and lactation might generate adverse conditions for the unborn calf, with potential long-term consequences on its postnatal health, performance and longevity.

Continued growth in nulliparous heifers

To assure a high level of milk production, heifers should be raised to weigh 350-375 kg at 15 months of age, the age at which they should become pregnant in order to allow calving at 24 months (Wathes et al., 2014). As heifers have only reached 55% of their mature size at that time, a large part of their body growth takes place during their first gestation (NRC, 2001). Hence, the normal hierarchy of nutrient partitioning between maternal body growth and fetal growth may be altered (Wallace et al., 2006). In sheep, for example, there is a general consensus that overnutrition during gestation in adolescent ewes gives rise

to a lighter progeny, while the dam generally experiences a significant increase in body condition. In this paradigm, rapid maternal growth results in placental growth restriction and often premature delivery of low birth weight lambs (Wallace et al., 2006). As dairy farmers are currently stimulated to maximize daily growth in their young stock, the rapid growth in pregnant dairy heifers is believed to create a similar condition as in adolescent sheep, with consequences for the developing placenta and fetus.

High milk yield in multiparous cows

In multiparous cows, heavily selected for milk production, the lactating mammary gland has a much higher requirement for nutrients than the gravid uterus (Bauman and Currie, 1980). Hence, lactation during gestation leads to a significant 'loss' of nutrients (like proteins and glucose) for the fetus, because these are diverted towards the udder instead of the gravid uterus. Kamal et al. (2014) described that dairy cows, on average, produce 6,193 kg milk during their 278-day gestation. This implies that the calf developing in utero in the lactating cow, 'misses' in total 446 kg glucose (on average 72 g glucose per kg milk produced) and 217 kg proteins compared with a calf developing in a non-lactating dam. However, high milk production per se is not expected to be the only cause of negative effects on the developing fetus. The actual energy status of the dam, being the final result of the cow's body condition score, level of dry matter intake and milk production, might even be a more important influencing factor (Senosy et al., 2012; Kamal et al., 2014).

CONSEQUENCES OF PRENATAL PROGRAMMING IN DAIRY CATTLE

Recent studies have described both short- and long-term effects of prenatal programming in dairy cattle, which are elaborated below.

Placenta and newborn calf

In placental mammals, a functional placenta is crucial for the development of the fetus, as it is the organ through which respiratory gases, nutrients and wastes are exchanged between the maternal and fetal systems. In ruminants, a cotyledonary placenta is seen. The fetal placenta attaches to discrete sites on the uterine wall (called caruncles) via chorionic villi in areas termed cotyledons. The caruncular-cotyledonary unit is called a placentome and is the primary functional area of physiological exchange between mother and fetus (Vonnahme et al., 2007; Funston et al., 2010). Placental development responds to both fetal signals of nutrient demand and maternal signals of nutrient availability and, by adapting its phenotype, can regulate the distribution of available resources (Fowden et

al., 2006b; Fowden and Moore, 2012). In a previous study by the authors on fetal membranes in Holstein Friesian (HF) and Belgian Blue (BB) cattle, parity of the dam and birth season were revealed to affect the placental phenotype (Van Eetvelde et al., 2016). More specifically, two adaptive mechanisms are seen, i. e. an increase in number of cotyledons (in growing BB dams) and an increase in cotyledonary surface (in lactating HF cows and summer placentas). Studies in sheep have shown similar results, with a larger cotyledon number (Heasman et al., 1999) and an increasing proportion of fetal tissue (Steyn et al., 2001) in placentas of nutrient-restricted ewes. This indicates that maternal body growth, maternal milk yield and high ambient temperatures create a ‘stress’-situation for the developing conceptus, comparable to nutrient restriction. As a consequence, the placenta adapts its phenotype in order to maintain fetal growth (Steyn et al., 2001).

Along with the placental adaptations, prenatal influencers have been shown to induce phenotypic adaptations in newborn dairy calves. High ambient temperatures and high maternal milk yield during gestation have been associated with a reduced birth weight (Kamal et al., 2014). In dairy cattle, low birth weights have been described to be one of the risk factors for an increased incidence of unexplained still-birth (Berglund et al., 2003; Windeyer et al., 2014). Hence, calves born during hotter months and/or born out of high-yielding cows might be at a higher risk for

early morbidity and mortality. Moreover, shorter dry periods have also been associated with the birth of smaller calves (Kamal et al., 2014). This indicates that especially in cows selected for great milk yield and high persistency – resulting in a shorter dry period – a further negative effect on the developing fetus is expected, with potential repercussions for their survival and health. In addition to the reduced birth weights, lower insulin levels are seen in calves born during summer, indicating an increased insulin sensitivity (Kamal et al., 2015; Van Eetvelde et al. 2017). Furthermore, the insulin levels at birth have been shown to be negatively associated with ambient temperatures at the end of gestation (Van Eetvelde et al., 2017) (Figure 2). Similar results have also been described in crossbreeding studies in horses. While ‘restricted’ foals have lower insulin levels, higher insulin levels are seen in ‘overgrown’ foals (Forhead et al., 2004; Peugnet et al., 2014).

Hence, it can be concluded that challenges in terms of nutrient supply to the fetus (increase or decrease) lead to adaptations not only to the placenta but also to the phenotype of the neonatus and its metabolism. However, the underlying mechanism of these metabolic alterations remains largely unknown. Furthermore, especially in cattle and horses, it is not clear yet whether and how these metabolic adaptations persist in later life and could be responsible for adverse outcomes on the long term.

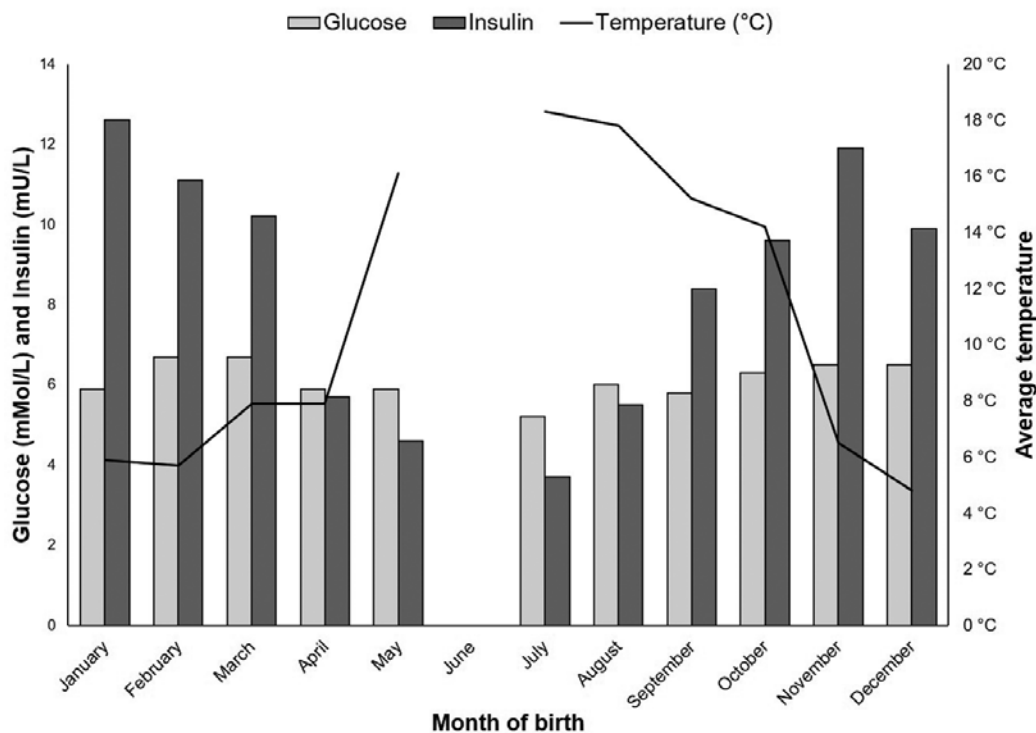


Figure 2. Relation between glucose and insulin levels and the environmental temperature at birth. The left axis presents the average glucose (mMol/L) and insulin (mU/L) levels of the calves by the month of birth. On the right axis, the average ambient temperature at the birth month is shown. Despite similar glucose concentrations, insulin concentrations were significantly negatively correlated with temperature at birth (Van Eetvelde et al., 2017).

Catch-up growth, adiposity and fertility

While body growth in calves is largely dependent on the feeding strategy, it is also related to birth weight. When fed a conventional limited diet, a moderate growth rate of calves (independent of the calves' birth weight) has been described, preventing low-weight calves to catch-up with their high-weight counterparts (Swali and Wathes, 2006; Brickell et al., 2009b). However, when ad-libitum feeding is applied, a significant increase in body weight is seen compared to limited fed calves (Maccari et al., 2015). Furthermore, when applying high feed levels, e.g. by automatic milk-feeding, a negative association between size at birth and growth rate during the first months of life has been reported (Lundborg et al., 2003; Svensson and Liberg, 2006). This implies that in the smallest calves, which have suffered from IUGR, a compensatory growth or 'catch-up growth' is seen, which is further accentuated when high milk regimes are applied. Although this rapid postnatal growth might seem beneficial, it has been shown to result in a higher accretion of fat than lean mass (Ford et al., 2007). This might be explained by the fact that the number of muscle fibers is set at birth and cannot increase postnatally (Greenwood et al., 2000). Hence, when sub-

optimal prenatal conditions have resulted in a reduced intrauterine muscle development, this is very likely to have consequences on the long-term body growth (Long et al., 2009). Zhu et al. (2006) showed a reduced muscle mass and altered muscle fiber distribution in the offspring of nutrient-restricted ewes, resulting in a reduced lean tissue growth and predisposition for adiposity during early life (Greenwood et al., 2000). In dairy cattle, catch-up growth has been shown to result in a slightly higher body weight at calving, but mainly a larger weight loss after the first parturition (Swali and Wathes, 2007). This may indicate a greater degree of body tissue mobilization, with a potentially increased risk of metabolic disorders around parturition (De Koster and Opsomer, 2013). In addition, fast-growing heifers, despite being younger at first breeding, have been shown to need more inseminations to become pregnant (Brickell et al., 2009a). These results show remarkable similarities with human studies on IUGR children, associating a small birth size and rapid postnatal growth with increased adiposity and negative effects on later fertility and health (de Zegher et al., 2017).

Whether intrauterine programming results in a positive or a negative outcome, is believed to be largely determined by the 'match' or 'mismatch' between the

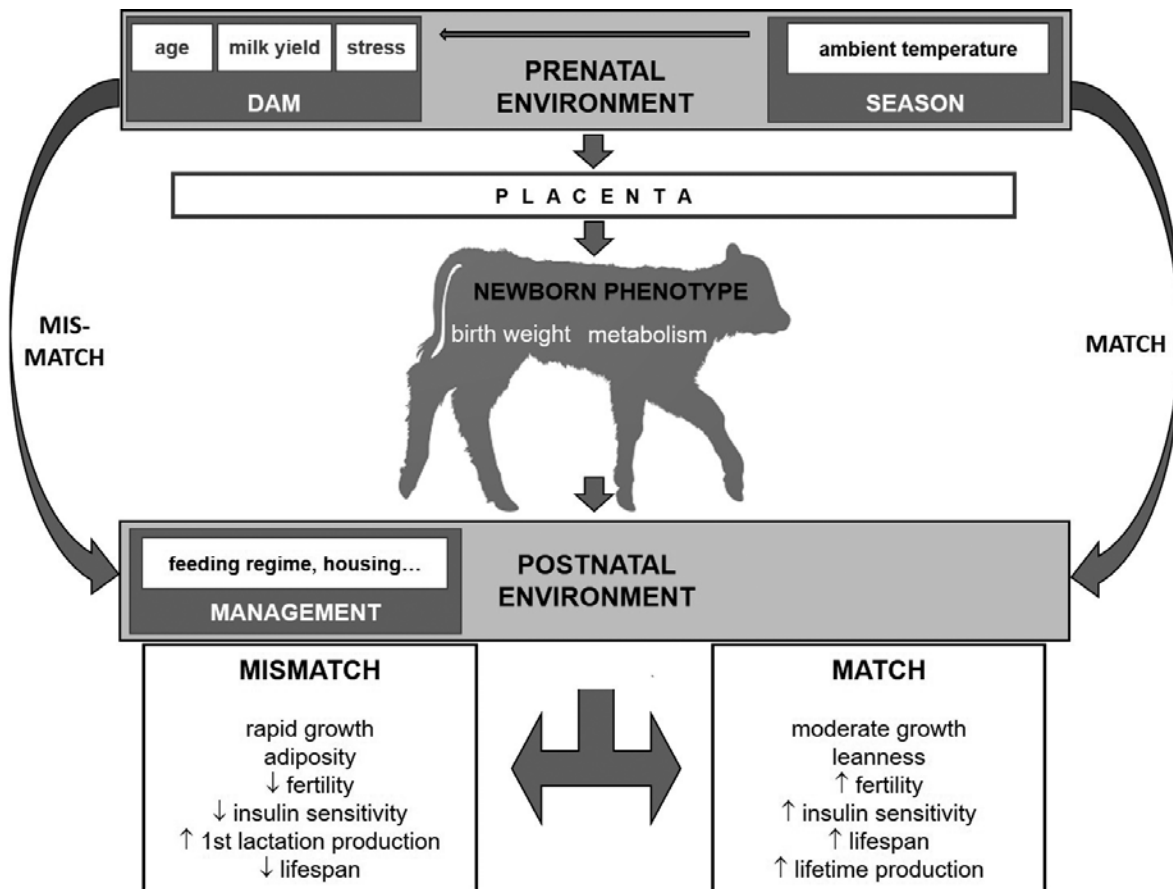


Figure 3. Hypothetical model on how the interaction between the pre- and postnatal environment may affect the phenotype of dairy cattle. If the pre- and postnatal environment match, the fetal adaptations are hypothesized to enhance the performance of the cow. In contrast, a mismatch between the pre- and postnatal environment might have detrimental effects on health, fertility and lifespan (Van Eetvelde and Opsomer, 2017).

intrauterine and postnatal environment. The ‘thrifty phenotype hypothesis’ states that a poor prenatal environment (due to maternal undernutrition or other ‘stress’ factors) can induce permanent changes in the metabolism of the fetus, preparing it for similar conditions after birth (Hales and Barker, 2001). When restricted feeding is applied postnatally, hence creating a ‘match’ with the prenatal environment, the offspring benefits from its adapted phenotype. However, when there is an abundance of nutrients in the postnatal life, a ‘mismatch’ between the pre- and postnatal life may develop, with potential detrimental consequences for the calf’s future health and performance (Figure 3). However, in the majority of the cases, it is difficult to distinguish the specific effects of the pre- versus postnatal environment. Especially the effect of a rapid postnatal growth per se (irrespective of birth weight) on the adult phenotype is difficult to assess, as it is in most cases preceded by a reduced prenatal growth (Jimenez-Chillaron and Patti, 2007). Studies in mice however, have provided evidence for the fact that early postnatal catch-up growth is the key risk factor for metabolic problems during later life: while mice with a low birth weight exhibiting postnatal catch-up growth had a higher risk to develop obesity and diabetes, prevention of postnatal catch-up growth increased metabolic health and lifespan (Bieswal et al., 2006). Hence, the accelerated growth often observed after IUGR may be more detrimental than the intrauterine adaptations per se (Singhal and Lucas, 2004). Indeed, human studies have shown that a lower nutrient intake and slower growth early in postnatal life (irrespective of birth size) have beneficial effects on later health (Singhal et al., 2003).

Based on the striking similarities between results of studies done in dairy cattle and those reported in human medicine, the human “thrifty phenotype” model (Hales and Barker, 2001), should stimulate to critically assess the potential long-term consequences of the currently applied management system. As heifer rearing is a major cost for a dairy farmer, the aim is to shorten the non-productive life of a heifer by increasing early body growth and thus decreasing age at first calving (Ettema and Santos, 2004; Bach and Ahedo, 2008). As early body weight accretion is most efficient (Bach and Ahedo, 2008), dairy farmers have been stimulated to maximize the growth of their calves during the first months of life, especially during the pre-weaning period. Furthermore, enhanced liquid feeding has shown promising results on short-term performance, in particular on milk yield during first lactation (Shamay et al., 2005; Moallem et al., 2010). However, little is known about the long-term effects of this ‘accelerated feeding’ on later fertility, metabolic health and lifespan. Following the ‘thrifty phenotype hypothesis’, the enhanced liquid feeding as currently used in pre-weaned calves, might accentuate the mismatch between the environment for which the offspring is prepared and the one in which it is actually born, which may have long-term deleterious consequences.

Milk yield and longevity

Studies on the performance of dairy cattle have revealed that, besides age and weight of the heifer at first parturition, multiple prenatal factors are associated with the amount of milk produced during first lactation. Most studies agree on the fact that a higher parity of the dam is associated with a reduced performance of the daughter. Older dams have been shown to produce offspring with a lower milk yield during their first, second and third lactations (Banos et al., 2007; Berry et al., 2008; González-Recio et al., 2012; Van Eetvelde et al., 2020a). Furthermore, maternal milk yield during gestation has been shown to affect offspring longevity, with a reduced lifespan in daughters born out of mothers that were lactating while pregnant (González-Recio et al., 2012). Recently, the authors performed a study on dairy cows that had reached a threshold life time milk production of 100,000 kg. In this study, the authors aimed to find intrinsic cow factors that are associated with the ability to combine a long lifespan with a high functionality. In accordance with previous studies, higher parity of the dam was confirmed to negatively affect the offspring’s performance, as daughters of high-parity cows were less likely to reach a life time milk yield of 100,000 kg (Van Eetvelde et al., 2020b).

Although the aforementioned studies indicate maternal factors to be important for long-term performance of the offspring, it is hard to detach the direct effect of high maternal milk yield from the effect of maternal age/parity in multiparous dairy cows. The higher genetic merit in younger dams might be one of the reasons why they give birth to more productive daughters, but this can hardly be the single cause. After all, genetic improvement in milk yield is considered to be slow (1% of the mean per year (Brotherstone and Goddard, 2005)) and studies were only performed during a limited time period. Hence, the recorded effects of maternal age are larger than can be expected from genetic improvement only (Astiz et al., 2014) and need further exploration. The results on the effect of maternal age seem similar to human studies, showing maternal ageing to be associated with placental dysfunction (Lean et al., 2017) and a reduced fitness of the offspring (Cardwell et al., 2010). However, there is a fundamental difference between late childbearing women and multiparous dairy cows, as these cows conceived their first calf at a young age. Hence, the effect of maternal age needs to be separated from the effect of parity to draw further conclusions. It has been suggested that in multiparous cows, the negative effect on the fetus might be caused by changes in its metabolic environment (Fuerst-Waltl et al., 2004; Astiz et al., 2014). This implies that parity might have a higher impact than age of the dam, as the former represents the previous number of parturitions and thus periods of metabolic stress the cow – and her reproductive organs – have been exposed to. Future research should therefore be focussed on the metabolic health of the

cow, rather than on her milk yield, age or parity, to identify the underlying mechanism(s) responsible for the programming of the fetus.

In addition to maternal effects, seasonal effects on long-term offspring performance have been described. In dairy cattle, research on the effect of birth month shows conflicting results, not only between studies but also between herds (Soberon et al., 2012; Chester-Jones et al., 2017; Van Eetvelde et al., 2017; Van Eetvelde et al., 2020a). However, a similar trend is seen as in human studies. Cattle born in autumn have higher first-lactation milk yields and are more likely to reach a lifetime milk yield of 100,000 kg (Van Eetvelde et al., 2020a and 2020b). Several reasons for the long-term effect of birth season have been suggested. As described above, high ambient temperatures at the end of gestation have been associated with changes in the phenotype of the calf, such as reduced birth weight and high insulin sensitivity (Kamal et al., 2014; Tao et al., 2014; Kamal et al., 2015). However, whether these changes in metabolism persist during later life and are responsible for the effect on later performance and health, is still unclear. On the other hand, the birth season effect might be related to differences in photoperiod and hence vitamin D status of both the dams and the neonates. In human studies, it has been shown that besides the primary role of vitamin D in calcium and skeletal homeostasis, it plays a more complex role in the modulation of immune function (Hewison, 2012). In cattle, as in other mammals, exposure to sunlight is one of the principal natural mechanisms through which vitamin D is produced. In grazing cattle, seasonal variation in vitamin D levels have been shown, with low levels in winter months (Casas et al., 2015). Even in intensively managed cattle, where a year-round supplementation is applied, low vitamin D levels have been shown in fresh cows, resulting in more than 25% of newborn calves to be vitamin D-deficient (Nelson et al., 2016). Due to minimal ultraviolet light radiation during winter, vitamin D levels are expected to be even lower from March to May (Krzyścin et al., 2011), suggesting spring-born calves to be immunologically deficient in terms of vitamin D levels (Casas et al., 2015). This could induce an increased disease susceptibility in these calves, eventually leading to a lower performance and longevity than in calves born during autumn. Additional research is needed to identify the association between levels of vitamin D in neonatal calves and health and performance in later life. In addition, the need for higher supplementation levels in pregnant cows, especially during winter months, should be assessed.

CONCLUSIONS

Studies in dairy cattle have shown that typical physiological conditions, such as continued body growth and milk yield, and environmental conditions, such as high ambient temperatures during gestation, can

create a suboptimal environment for the developing fetus. As a consequence, adaptations in the phenotype of the placenta and the calf are noticed, with potential long-term effects on their growth, milk yield and longevity. This might impose questions about the current management strategies, where we want heifers to calve at an early age and cows to be inseminated very early in lactation. In addition, the current heifer rearing strategies – and especially the enhanced liquid feeding during the pre-weaning period – might impose risks for the future performance, as it accentuates the ‘mismatch’ between the pre- and postnatal environment.

As cows selected for high milk yield are likely to prioritize milk production despite their stressed energy level, it might be difficult to counteract this mismatch by intervening during the prenatal timeframe. However, there may be an opportunity for interventions during early postnatal life in calves, by modulating the catch-up growth and preventing the development of metabolic diseases in later life. Hence, in management practices, all of these aspects to raise healthier and more productive dairy cows that live longer, should carefully be considered.

REFERENCES

- Ambrosi A., Salomonsson S., Eliasson H., Zeffner E., Skog A., Dzikaite V., Bergman G., Fernlund E., Tingström J., Theander E. (2012). Development of heart block in children of SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with maternal age and displays a season-of-birth pattern. *Annals of the Rheumatic Diseases* 71, 334-340.
- Astiz S., Gonzalez-Bulnes A., Sebastian F., Fargas O., Cano I., Cuesta P. (2014). Maternal aging affects life performance of progeny in a Holstein dairy cow model. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 5, 374-384.
- Bach A., Ahedo J. (2008). Record keeping and economics of dairy heifers. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 24, 117-138.
- Banos G., Brotherstone S., Coffey M. P. (2007). Prenatal maternal effects on body condition score, female fertility, and milk yield of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 90, 3490-3499.
- Bauman D. E., Currie W. B. (1980). Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanisms involving homeostasis and homeorhesis. *Journal of Dairy Science* 63, 1514-1529.
- Bazaes R. A., Salazar T. E., Pittaluga E., Peña V., Alegría A., Iñiguez G., Ong K. K., Dunger D. B., Mericq M. V. (2003). Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics* 111, 804-809.
- Berglund B., Steinbock L., Elvander M. (2003). Causes of stillbirth and time of death in Swedish Holstein calves examined post mortem. *Acta Veterinaria Scandinavica* 44, 111-120.
- Berry D. P., Lonergan P., Butler S. T., Cromie A. R., Fair T., Mossa F., Evans A. C. O. (2008). Negative influence of high maternal milk production before and after conception on offspring survival and milk production in dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 91, 329-337.

- Bertram C. E., Hanson M. A. (2001). Animal models and programming of the metabolic syndrome: Type 2 diabetes. *British Medical Bulletin* 60, 103-121.
- Bieswal F., Ahn M. T., Reusens B., Holvoet P., Raes M., Rees W. D., Remacle C. (2006). The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity* 14, 1330-1343.
- Brickell J., Bourne N., McGowan M., Wathes D. (2009a). Effect of growth and development during the rearing period on the subsequent fertility of nulliparous Holstein-Friesian heifers. *Theriogenology* 72, 408-416.
- Brickell J., McGowan M., Wathes D. (2009b). Effect of management factors and blood metabolites during the rearing period on growth in dairy heifers on UK farms. *Domestic Animal Endocrinology* 36, 67-81.
- Brotherstone S., Goddard M. (2005). Artificial selection and maintenance of genetic variance in the global dairy cow population. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 360, 1479-1488.
- Cardwell C. R., Stene L. C., Joner G., Bulsara M. K., Cinek O., Rosenbauer J., Ludvigsson J., Jané M., Svensson J., Goldacre M. J. (2010). Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies. *Diabetes* 59, 486-494.
- Casas E., Lippolis J., Kuehn L., Reinhardt T. (2015). Seasonal variation in vitamin D status of beef cattle reared in the central United States. *Domestic Animal Endocrinology* 52, 71-74.
- Chester-Jones H., Heins B., Ziegler D., Schimek D., Schuling S., Ziegler B., de Ondarza M., Sniffen C., Broadwater N. (2017). Relationships between early-life growth, intake, and birth season with first-lactation performance of Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science* 100, 3697-3704.
- De Koster J. D., Opsomer G. (2013). Insulin resistance in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 29, 299-322.
- de Zegher, F., Reinehr T., Malpique R., Darendeliler F., López-Bermejo A., Ibáñez L. (2017). Reduced prenatal weight gain and/or augmented postnatal weight gain precedes polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Obesity* 25, 1486-1489.
- Entringer S., Buss C., Wadhwa P. D. (2010). Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 17, 507-516.
- Ettema J. F., Santos J. E. P. (2004). Impact of age at calving on lactation, reproduction, health, and income in first-parity Holsteins on commercial farms. *Journal of Dairy Science* 87, 2730-2742.
- Flouris A. D., Spiropoulos Y., Sakellariou G. J., Koutedakis Y. (2009). Effect of seasonal programming on fetal development and longevity: links with environmental temperature. *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Association* 21, 214-216.
- Ford S., Hess B., Schwöpe M., Nijland M., Gilbert J., Vonnahme K., Means W., Han H., Nathanielsz P. (2007). Maternal undernutrition during early to mid-gestation in the ewe results in altered growth, adiposity, and glucose tolerance in male offspring. *Journal of Animal Science* 85, 1285-1294.
- Forhead A., Ousey J., Allen W., Fowden A. (2004). Postnatal insulin secretion and sensitivity after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse. *Journal of endocrinology* 181, 459-468.
- Fowden A., Moore T. (2012). Maternal-fetal resource allocation: co-operation and conflict. *Placenta* 33, e11-e15.
- Fowden A. L., Giussani D. A., Forhead A. J. (2006a). Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology* 21, 29-37.
- Fowden A. L., Ward J. W., Wooding F., Forhead A. J., Constancia M. (2006b). Programming placental nutrient transport capacity. *The Journal of physiology* 572, 5-15.
- Fuerst-Waltl B., Reichl A., Fuerst C., Baumung R., Solkner J. (2004). Effect of maternal age on milk production traits, fertility, and longevity in cattle. *Journal of Dairy Science* 87, 2293-2298.
- Funston R. N., Larson D. M., Vonnahme K. (2010). Effects of maternal nutrition on conceptus growth and offspring performance: Implications for beef cattle production. *Journal of Animal Science* 88, E205-E215.
- Gafni R. I., Baron J. (2000). Catch-up growth: possible mechanisms. *Pediatric Nephrology* 14, 616-619.
- Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. (2011). Season of birth and exceptional longevity: comparative study of American centenarians, their siblings, and spouses. *Journal of aging research* 2011, 104616.
- Godfrey K. M., Reynolds R. M., Prescott S. L., Nyirenda M., Jaddoe V. W., Eriksson J. G., Broekman B. F. (2017). Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The lancet Diabetes & Endocrinology* 5, 53-64.
- González-Recio O., Ugarte E., Bach A. (2012). Trans-generational effect of maternal lactation during pregnancy: a Holstein cow model. *PLoS one* 7, e51816.
- Greenwood P., Hunt A., Hermanson J., Bell A. (2000). Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep: II. Skeletal muscle growth and development. *Journal of Animal Science* 78, 50-61.
- Hales C. N., Barker D. J. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 60, 5-20.
- Hales C. N., Barker D. J., Clark P. M., Cox L. J., Fall C., Osmond C., Winter P. (1991). Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *British Medical Journal* 303, 1019-1022.
- Heasman L., Clarke L., Stephenson T., Symonds M. (1999). The influence of maternal nutrient restriction in early to mid-pregnancy on placental and fetal development in sheep. *Proceedings of the Nutrition Society* 58, 283-288.
- Hewison M. (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology* 76, 315-325.
- Ibáñez L., Lopez-Bermejo A., Callejo J., Torres A., Cabré S., Dunger D., de Zegher F. (2008). Polycystic ovaries in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93, 196-199.
- Ibáñez L., Ong K., Dunger D. B., de Zegher F. (2006). Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, 2153-2158.
- Ibáñez L., Potau N., Francois I., de Zegher F. (1998). Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83, 3558-3562.
- Jimenez-Chillaron J. C., Patti M.-E. (2007). To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal

- models. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 14, 23-29.
- Kamal M., Van Eetvelde M., Bogaert H., Hostens M., Vandaele L., Shamsuddin M., Opsomer G. (2015). Environmental factors and dam characteristics associated with insulin sensitivity and insulin secretion in newborn Holstein calves. *Animal* 9, 1490-1499.
- Kamal M., Van Eetvelde M., Depreester E., Hostens M., Vandaele L., Opsomer G. (2014). Age at calving in heifers and level of milk production during gestation in cows are associated with the birth size of Holstein calves. *Journal of Dairy Science* 97, 5448-5458.
- Krzyżcin J., Jarosławski J., Sobolewski P. (2011). A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 105, 106-112.
- Kwon E. J., Kim Y. J. (2017). What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & Gynecology Science* 60, 506-519.
- Lean S. C., Derricott H., Jones R. L., Heazell A. E. (2017). Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one* 12, e0186287.
- Lewis A. J., Austin E., Knapp R., Vaiano T., Galbally M. (2015). Perinatal maternal mental health, fetal programming and child development. *Healthcare* 3, 1212-1227.
- Long N., Vonnahme K., Hess B., Nathanielsz P., Ford S. (2009). Effects of early gestational undernutrition on fetal growth, organ development, and placental composition in the bovine. *Journal of Animal Science* 87, 1950-1959.
- Lundborg G., Oltenacu P., Maizon D., Svensson E., Liberg P. (2003). Dam-related effects on heart girth at birth, morbidity and growth rate from birth to 90 days of age in Swedish dairy calves. *Preventive Veterinary Medicine* 60, 175-190.
- Maccari P., Wiedemann S., Kunz H. J., Piechotta M., Sanftleben P., Kaske M. (2015). Effects of two different rearing protocols for Holstein bull calves in the first 3 weeks of life on health status, metabolism and subsequent performance. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 99, 737-746.
- Mericq V., Martinez-Aguayo A., Uauy R., Iñiguez G., Van der Steen M., Hokken-Koelega A. (2017). Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nature Reviews Endocrinology* 13, 50-62.
- Moallem U., Werner D., Lehrer H., Zachut M., Livshitz L., Yakoby S., Shamay A. (2010). Long-term effects of ad libitum whole milk prior to weaning and prepubertal protein supplementation on skeletal growth rate and first-lactation milk production. *Journal of Dairy Science* 93, 2639-2650.
- Mourtakos S. P., Tambalis K. D., Panagiotakos D. B., Antonogeorgos G., Arnaoutis G., Karteroliotis K., Sidossis L. S. (2015). Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children. *BMC Pregnancy and Childbirth* 15, 66.
- Nelson C. D., Lippolis J. D., Reinhardt T. A., Sacco R. E., Powell J. L., Drewnoski M. E., O'Neil M., Beitz D. C., Weiss W. P. (2016). Vitamin D status of dairy cattle: Outcomes of current practices in the dairy industry. *Journal of Dairy Science* 99, 10150-10160.
- National Research Council (2001). Growth. In: *Nutrient Requirements of Dairy Cattle*. Seventh edition, the National Academies Press, Washington DC. p. 234-243.
- Painter R. C., Roseboom T. J., Bleker O. P. (2005). Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reproductive Toxicology* 20, 345-352.
- Peugnet P., Wimmel L., Duchamp G., Sandersen C., Camous S., Guillaume D., Dahirel M., Dubois C., Jouneau L., Reigner F. (2014). Enhanced or reduced fetal growth induced by embryo transfer into smaller or larger breeds alters post-natal growth and metabolism in pre-weaning horses. *PLoS one* 9, e102044.
- Pinedo P., De Vries A. (2017). Season of conception is associated with future survival, fertility, and milk yield of Holstein cows. *Journal of Dairy Science* 100, 6631-6639.
- Roseboom T. J., Painter R. C., De Rooij S. R., Van Abeelen A. F. M., Veenendaal M. V. E., Osmond C., Barker D. J. P. (2011a). Effects of famine on placental size and efficiency. *Placenta* 32, 395-399.
- Roseboom T. J., Painter R. C., van Abeelen A. F., Veenendaal M. V., de Rooij S. R. (2011b). Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas* 70, 141-145.
- Roseboom T. J., van der Meulen J. H., van Montfrans G. A., Ravelli A. C., Osmond C., Barker D. J., Bleker O. P. (2001). Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *Journal of Hypertension* 19, 29-34.
- Senosy W., Izaïke Y., Osawa T. (2012). Influences of metabolic traits on subclinical endometritis at different intervals postpartum in high milking cows. *Reproduction in Domestic Animals* 47, 666-674.
- Shamay A., Werner D., Moallem U., Barash H., Bruckental I. (2005). Effect of nursing management and skeletal size at weaning on puberty, skeletal growth rate, and milk production during first lactation of dairy heifers. *Journal of Dairy Science* 88, 1460-1469.
- Singhal A., Fewtrell M., Cole T. J., Lucas A. (2003). Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *The Lancet* 361, 1089-1097.
- Singhal A., Lucas A. (2004). Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *The Lancet* 363, 1642-1645.
- Soberon F., Raffrenato E., Everett R., Van Amburgh M. (2012). Preweaning milk replacer intake and effects on long-term productivity of dairy calves. *Journal of Dairy Science* 95, 783-793.
- Soto N., Bazaes R. A., Peña V., Salazar T., Ávila A., Iñiguez G., Ong K. K., Dunger D. B., Mericq M. V. (2003). Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88, 3645-3650.
- Stein A. D., Ravelli A. C., Lumey L. H. (1995). Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch famine birth cohort study. *Human Biology* 67, 135-150.
- Steyn C., Hawkins P., Saito T., Noakes D. E., Kingdom J. C., Hanson M. A. (2001). Undernutrition during the first half of gestation increases the predominance of fetal tissue in late-gestation ovine placentomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 98, 165-170.
- Svensson C., Liberg P. (2006). The effect of group size on health and growth rate of Swedish dairy calves housed in pens with automatic milk-feeders. *Preventive Veterinary Medicine* 73, 43-53.

- Swali A., Wathes D. C. (2006). Influence of the dam and sire on size at birth and subsequent growth, milk production and fertility in dairy heifers. *Theriogenology* 66, 1173-1184.
- Swali A., Wathes D. C. (2007). Influence of primiparity on size at birth, growth, the somatotrophic axis and fertility in dairy heifers. *Animal Reproduction Science* 102, 122-136.
- Syme C., Abrahamowicz M., Mahboubi A., Leonard G. T., Perron M., Richer L., Veillette S., Gaudet D., Paus T., Pausova Z. (2010). Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and accumulation of intra-abdominal fat during adolescence. *Obesity* 18, 1021-1025.
- Tammenga S., Luteijn P., Meijer R. (1997). Changes in composition and energy content of liveweight loss in dairy cows with time after parturition. *Livestock Production Science* 52, 31-38.
- Tao S., Monteiro A., Hayen M., Dahl G. (2014). Short communication: Maternal heat stress during the dry period alters postnatal whole-body insulin response of calves. *Journal of Dairy Science* 97, 897-901.
- Van Eetvelde M., Kamal M., Hostens M., Vandaele L., Fiems L., Opsomer G. (2016). Evidence for placental compensation in cattle. *Animal* 10, 1-9.
- Van Eetvelde M., Kamal M., Vandaele L., Opsomer G. (2017). Season of birth is associated with first-lactation milk yield in Holstein Friesian cattle. *Animal* 11, 2252-2259.
- Van Eetvelde M., Opsomer G. (2017). Innovative look at dairy heifer rearing: Effect of prenatal and post-natal environment on later performance. *Reproduction in Domestic Animals* 52, 30-36.
- Van Eetvelde M., Verdru K., de Jong G., van Pelt M. L., Opsomer G. (2020a). A large-scale study on factors influencing first-lactation milk yield in Holstein Friesian dairy cattle. *Under review*.
- Van Eetvelde M., Verdru K., de Jong G., van Pelt M.L., Meesters M., Opsomer G. (2020b). An innovative approach to research life time milk production in dairy cows: identifying the factors that contribute to a life time milk yield of 100,000 kg. *Under review*.
- Vassallo M. F., Banerji A., Rudders S. A., Clark S., Mullins R. J., Camargo Jr C. A. (2010). Season of birth and food allergy in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 104, 307-313.
- Vonnahme K., Zhu M., Borowicz P., Geary T., Hess B., Reynolds L., Caton J., Means W., Ford S. (2007). Effect of early gestational undernutrition on angiogenic factor expression and vascularity in the bovine placentome. *Journal of Animal Science* 85, 2464-2472.
- Wallace J., Luther J., Milne J., Aitken R., Redmer D., Reynolds L., Hay W. (2006). Nutritional modulation of adolescent pregnancy outcome—a review. *Placenta* 27, 61-68.
- Wathes D., Pollott G., Johnson K., Richardson H., Cooke J. (2014). Heifer fertility and carry over consequences for life time production in dairy and beef cattle. *Animal* 8, 91-104.
- Weigel K., VanRaden P., Norman H., Grosu H. (2017). A 100-Year Review: methods and impact of genetic selection in dairy cattle—from daughter–dam comparisons to deep learning algorithms. *Journal of Dairy Science* 100, 10234-10250.
- Windeyer M., Leslie K., Godden S., Hodgins D., Lissimore K., LeBlanc S. (2014). Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age. *Preventive Veterinary Medicine* 113, 231-240.
- Zhu M. J., Ford S. P., Means W. J., Hess B. W., Nathanielsz P. W., Du M. (2006). Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *The Journal of physiology* 575, 241-250.

Varkens ruiken

‘ik kijk niet naar ze, want ik wil ze eerst ruiken. Eerst ruiken dan zien is mijn devies. En dan ineens, plotsklaps, een wonder ... die heerlijke geur van varkens die in het stro hebben gelegen, bereikt mijn neus. Dat is de essentie van het varkenshouden.’

Flaptekst van A.J. Snijders: *Eenentwintig en Andere Varkensverhalen*. Het huis met de drie gedichten, Lochem, 2016, pp. 30.

BEHANDELING VAN OTITIS INTERNA BIJ VARKENS

VRAAG

“Wat is de beste behandeling (eerste, tweede keuze) van otitis interna bij varkens?”

ANTWOORD

Otitis interna kan zowel bij biggen als bij volwassen varkens voorkomen. Varkens met otitis interna houden de kop scheef naar de kant van het ontstoken oor. Men ziet ook dikwijls nystagmus en ataxie, inclusief cirkelen of neervallen. Otitis media wordt veelal veroorzaakt door een uitbreiding van een otitis externa of door het opklimmen van een infectie vanaf de keel of de tonsillen via de buis van Eustachius. Otitis media kan leiden tot het scheuren van het trommelmvlies. Volgens een studie van Madsen et al. (2001) is otitis media echter zelden de oorzaak van otitis interna. Van de 28 biggen die *Streptococcus suis* meningitis hadden doorgemaakt werd bij 20 biggen otitis interna vastgesteld, terwijl otitis media slechts voorkwam bij 10 van de 28 dieren (Madsen et al., 2001). Naast *Staphylococcus spp.*, *Pasteurella multocida* en *Glässerella (Haemophilus) parasuis* (Shimada et al., 1992) worden *Streptococcus suis* en *Mycoplasma hyorhinis* frequent aangetoond bij otitis bij het varken (Friis et al., 2002; Kazama et al., 1994). Als preventie moeten predisponerende factoren, zoals schurft, huidletsels en *S. suis*-infecties, zoveel mogelijk voorkomen worden.

Er zijn zeer weinig studieresultaten beschikbaar in de literatuur aangaande de behandeling. Het is belangrijk om aangetaste dieren snel te behandelen. Rekening houdend met de gevoeligheid van de aanwezige kiemen of met de informatie vermeld op de bijsluiters kunnen Florfenicol en de combinatie Lincomycine – Spectinomycine als eerstekeuzebehandeling overwogen worden. Deze behandeling wordt het bes-

te enkele dagen aangehouden. Tevens kan de behandeling gecombineerd worden met een pijnstillers. Als tweede keuze kunnen amoxicilline of (langwerkende) macroliden gebruikt worden. Amoxicilline is echter niet actief tegen *M. hyorhinis* en veel *S. suis*-isolaten zijn resistent tegen macroliden (Varela et al., 2013). Indien snel ingegrepen wordt, is otitis interna vrij goed te behandelen bij gespeende biggen. Als zeugen niet snel genoeg behandeld worden, dan is de reactie op de behandeling daarentegen onvoldoende of komen de symptomen terug na een schijnbare genezing.

LITERATUUR

- Madsen LW, Svensmark B, Elvestad K, Jensen HE (2001). Otitis interna is a frequent sequela to *Streptococcus suis* meningitis in pigs. *Veterinary Pathology* 38, 190-195.
- Friis NF, Kokotovic B, Svensmark B (2002). *Mycoplasma hyorhinis* isolation from cases of otitis media in piglets. *Acta Veterinaria Scandinavica* 43, 191-193.
- Shimada A, Adachi T, Umemura T, Kohno K, Sakaguchi Y, Itakura C (1992). A pathologic and bacteriologic study on otitis media in swine. *Veterinary Pathology* 29, 337-342.
- Kazama S, Yagihashi T, Morita T, Awakura T, Shimada A, Umemura T (1994). Isolation of *Mycoplasma hyorhinis* and *Mycoplasma arginini* from the ears of pigs with otitis media. *Research in Veterinary Science* 56, 108-110.
- Varela NP, Gadbois P, Thibault C, Gottschalk M, Dick P, Wilson J (2013). Antimicrobial resistance and prudent drug use for *Streptococcus suis*. *Animal Health Research Review* 14, 68-77.

Drs. W. Neiryneck en Prof. dr. D. Maes
Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, UGent

SUBKLINISCHE COCCIDIOSE-INFECTIE BIJ BIGGEN

VRAAG

Wat is de impact van een subklinische coccidiose-infectie (het vinden van oöcysten maar geen symptomen) op de groei van biggen in de kraamstal?

ANTWOORD

Infecties met *Cystoisospora suis* kunnen leiden tot diarree bij biggen. De symptomen treden het meest op bij zuigende biggen tijdens de tweede levensweek. Infecties bij gespeende biggen, eventueel met diarreeproblemen, zijn ook beschreven. Infecties bij vleesvarkens en fokdieren leiden niet tot klinische problemen (Lindsay et al., 2019).

De ergheid van de symptomen kan variëren tussen verschillende tomen, alsook tussen biggen van eenzelfde toom. De precieze redenen hiervoor zijn nog niet volledig bekend (Martineau en del Castillo, 2000). Sommige biggen vertonen geen zichtbare symptomen. Dergelijke biggen kunnen wel een slechtere groei vertonen. De intensiteit van de letsels en symptomen is gecorreleerd met de infectiedosis en de leeftijd van de biggen. Koudela en Kučerová (1999) stelden ergere klinische symptomen vast na experimentele infectie bij biggen van drie dagen dan bij biggen van 19 dagen oud.

De feces van aangetaste dieren is meestal geelgrijs en varieert van pasteus tot waterig. Oöcysten zijn meestal aanwezig in de feces, hoewel diarree kan optreden alvorens oöcysten kunnen aangetoond worden (Mundt et al., 2006). Het aantonen van oöcysten in de feces wordt soms bemoeilijkt door het hoge vetgehalte in de feces (steatorree) of omdat de monsters genomen worden tijdens het niet-patente stadium van de infectie (Joachim et al., 2004). Erg aangetaste biggen verliezen gewicht en kunnen dehydratatie vertonen, maar meestal blijven ze zuigen en zijn ze niet algemeen ziek. Het sterftecijfer is laag, tenzij andere bacteriële en virale infecties optreden. Door de beschadiging van de darmmucosa is er een verminderde opname van vocht en nutriënten, waardoor de biggen minder snel groeien. Het speengewicht van dergelijke biggen is dus gemiddeld lager en ook ongelijker tussen de biggen onderling (Lindsay et al., 1985; Lindsay et al., 1992; Mundt et al., 2007).

Een behandeling met antibiotica leidt meestal niet of tot een geringe verbetering. Preventie is in eerste instantie gebaseerd op een goede hygiëne en het grondig reinigen en desinfecteren van de kraamafdelingen. Het preventief toedienen van anticoccidiosemiddelen zoals toltrazuril bij biggen van drie tot vijf dagen leidt tot een significante verbetering van de klinische symptomen en een reductie van de oöcystuitscheiding (Koudela et al., 1991; Mundt et al., 2007). Tevens werd aangetoond dat het toedienen van dergelijke preventieve medicatie op geïnfecteerde bedrijven zonder diarreeproblemen leidt tot een significante toename van de dagelijkse groei van de biggen vóór het spenen (260 versus 235 gram per dag), en dus tot een hoger speengewicht (Maes et al., 2007). Dit impliceert dat geïnfecteerde biggen die geen diarree vertonen toch een groeivertraging oplopen en dat subklinische infecties met *C. suis* economisch belangrijk zijn.

REFERENTIES

- Joachim, A., Ruttkowski, B., Zimmermann, M., Dauschies, A., Mundt, H. (2004). Detection of *Isospora suis* (Biester and Murray 1934) in piglet faeces – comparison of microscopy and PCR. *Journal of Veterinary Medicine Series B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* 51, 140–142.
- Koudela, B., Kucerova, S. (1999). Role of acquired immunity and natural age resistance on course of *Isospora suis* coccidiosis in nursing piglets. *Parasitology Research* 82, 93–99.
- Koudela, B., Vodstrelcova, M., Klimes, B., Vladik, P., Vitovec, J. (1991). Use of the anticoccidial agent, toltrazuril (Baycox, Bayer) in coccidiosis in suckling pigs. *Veterinary Medicine (Praha)* 36, 657–663.
- Lindsay, D., Blagburn, B., Powe, T. (1992). Enteric coccidial infections and coccidiosis in swine. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 14, 698–702.
- Lindsay, D., Current, W., Taylor, J. (1985). Effects of experimentally induced *Isospora suis* infection on morbidity, mortality, and weight gains in nursing pigs. *American Journal of Veterinary Research* 46, 1511–1512.
- Lindsay, D., Dubey, J., Santin-Durán, M. (2019). Coccidia and other protozoa. In: (editors: J. J. Zimmerman, L. A. Karkiker, A. Ramirez, K. J. Schwartz, G. W. Stevenson, J. Zhang). *Diseases of Swine*. Eleventh edition, Wiley Blackwell, 1015-1027.
- Maes, D., Vyt, P., Rabaey, P., Gevaert, D. (2007). Effects of toltrazuril on the growth of piglets in herds without clinical isosporosis. *The Veterinary Journal* 173, 199–201.
- Martineau, GP., del Castillo, J. (2000). Epidemiological, clinical and control investigations on field porcine coccidiosis: clinical, epidemiological and parasitological paradigms? *Parasitology Research* 86, 834–837.
- Mundt, H., Dauschies, A., Joachim, A. (2007). Increased awareness of piglet coccidiosis. *Pig Progress* 1, 22–25.
- Mundt, H., Joachim, A., Becka, M., Dauschies, A. (2006). *Isospora suis*: an experimental model for mammalian intestinal coccidiosis. *Parasitology Research* 98, 167–175.
- Mundt, H., Mundt-Wustenberg, S., Dauschies, A., Joachim, A. (2007). Efficacy of various anticoccidials against experimental porcine neonatal isosporosis. *Parasitology Research* 100, 401–411.

Prof. dr. D. Maes
 Eenheid Gezondheidszorg Varken
 Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en
 Bedrijfsdiergeneeskunde, Salisburylaan 133, B-9820
 Merelbeke, Faculteit Diergeneeskunde UGent

Is lasertherapie in elke praktijk de toekomst?



Om ons heen zien en horen we steeds meer over het gebruik van de therapeutische laser, maar hoe bepaal je nou de meerwaarde voor de eigen praktijk? Wat we intussen weten is dat de laser in de praktijk op vele verschillende vlakken ingezet kan worden. Deze pijnloze behandeling verbetert de bloedsomloop en de zuurstof- en voedingsstoffentoevoer naar de beschadigde plek. Hierdoor ontstaat een optimale herstelomgeving die ontsteking, zwelling, spierspasmen, stijfheid en pijn vermindert. De beschadigde plek kan dan ook in vele verschillende vormen aanwezig zijn, bijvoorbeeld als wond, als huidaandoening of juist als een aandoening van het bewegingsapparaat:

Het gebruik van de laser stimuleert het natuurlijk herstel, verkort hierdoor de genezingstijd en geeft verbetering daar waar andere therapieën stagneren.



Welke laser zou geschikt zijn in mijn praktijk? Voor welke toepassingen zou ik ze kunnen gebruiken en welke laser zou daarvoor het beste geschikt zijn? Bij Eickemeyer hebben we meerdere mogelijkheden om antwoorden op deze vragen te krijgen.

Bovenstaand staan twee van onze lasers afgebeeld, links de H1 en rechts de Platinum 4. Het is mogelijk om een demo in de eigen praktijk te krijgen en om een laser vervolgens uitgebreid te testen.

Op 23 en 24 maart 2020 bieden wij ook een cursus aan, gegeven door David S. Bradley, DVM, FASLMS. Het doel van deze cursus is om (aanstaande) beginnende gebruikers, geïnteresseerden en huidige gebruikers voor te lichten hoe de laser werkt en hoe deze het beste rendabel te gebruiken is in de dierenartsenpraktijk. De cursus is zowel voor de gemengde als de kleine huisdierenpraktijk.

Voor meer informatie verwijzen wij graag naar onze website: www.eickemeyer.nl onder het kopje Cursussen.

TELEFOON +31 (0) 345 - 589400

www.eickemeyer.nl

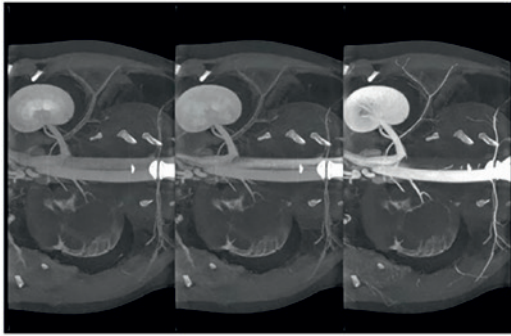
veterinary technology for life
Eickemeyer[®]

X-Ray VERACHTERT Digital nv

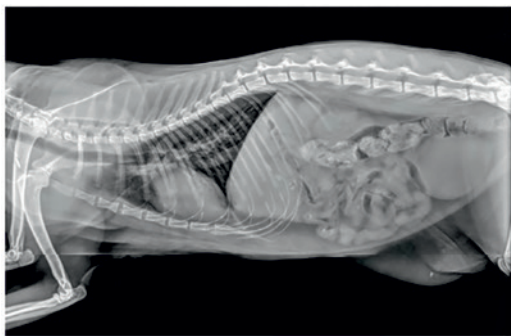
Specialist medische beeldvorming sinds 1979 - RX - CR - DR - CT



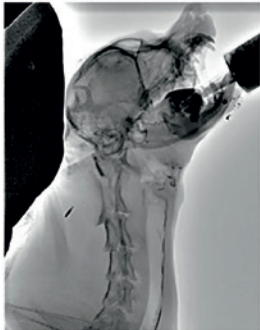
ANIMAGE



Cine-CT contrast scan



Lateral DR | overview filter



FL | swallow study



Watch video



MUSICA
AGFA Agfa
HealthCare



X-Ray Verachttert Digital nv
Bisschoppenhoflaan 662
2100 Deurne - Belgium

phone : +32 (0)3 239 05 79
fax : +32 (0)3 218 50 61

mail : info@xrayverachttert.be
web : www.xrayverachttert.be