

## DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN KETOSE

### VRAAG

*“Wat is tegenwoordig de beste behandeling voor een koe metslepemde melkziekte? Cortisone of niet? Glucose-infuus ja of nee en hoeveel en hoelang? Propyleenglycol hoeveel en hoelang? En hou je rekening met hoe hoog de NEFA-waarden zijn of moet je dan eigenlijk ook glucose meten?”*

### ANTWOORD

#### Ketose

Vroeger werden er verschillende vormen van ketose of slepende melkziekte onderscheiden afhankelijk van het feit of er al dan niet andere ziekten aanwezig waren (primaire of secundaire ketose) of afhankelijk van het tijdstip in de lactatie en de concentratie glucose en insuline op het moment van de diagnose (type 1- of type 2-ketose). Aangezien deze onderverdeling geen praktisch nut heeft en geen invloed heeft op de manier van behandelen van deze dieren, wordt deze onderverdeling niet meer gebruikt. Momenteel worden de termen klinische en subklinische ketose gebruikt om aan te tonen dat een koe een verhoogde concentratie ketonen in het bloed, de melk of de urine heeft, al dan niet samengaand met klinische symptomen, zoals verminderde eetlust, verminderde melkproductie, nerveuze en/of andere symptomen (Gordon et al., 2013). Recent onderzoek heeft aangetoond dat 39% van de pasgekalvde koeien in de ons omringende landen (Duitsland, Frankrijk, Italië, Nederland, Verenigd Koninkrijk) een te hoog gehalte  $\beta$ -hydroxyboterzuur (BHB) in de melk heeft (Berge en Vertenten, 2014). Een hoog cijfer als je weet dat elk geval van ketose gemiddeld ongeveer 250 euro kost (McArt et al., 2015). De oorzaak van ketose is de negatieve energiebalans aan het begin van de lactatie ten gevolge van een snel stijgende melkproductie en een trager stijgende voeropname. Bij sommige koeien kan dit leiden tot een overmatige mobilisatie van vrije

vetzuren of “non-esterified fatty acids” (NEFA) uit het vetweefsel die in de lever worden gebruikt als energiebron, of worden omgezet tot ketonlichamen (aceton, acetoacetaat en BHB), of opgeslagen worden als triglyceriden, wat kan leiden tot leververvetting (Roche et al., 2013).

#### Hoe en wat testen?

Koeien met slepende melkziekte of ketose hebben een te hoog gehalte aan ketonlichamen in het bloed (ketonemie), de urine of de melk. Er zijn verschillende testen op de markt die kunnen gebruikt worden om ketose te diagnosticeren (Tabel 1). Deze testen kunnen gebruikt worden om een probleem te detecteren op koe- of bedrijfsniveau. Om ketose te diagnosticeren op koe-niveau is het belangrijk om de juiste afkapwaarde van de test te gebruiken om zo het aantal valspositieve dieren (gezonde dieren die als ziek worden gediagnosticeerd, met andere woorden de specificiteit van de test) en valsnegatieve koeien (zieke dieren die als gezond worden gediagnosticeerd, met andere woorden de sensitiviteit van de test) te beperken. De gouden standaard om ketose te diagnosticeren, is het bepalen van de ketonenconcentratie in het bloed. Dit kan “cow-side” gebeuren met behulp van de Precision Xceed (Abbott Diabetes Care) die BHB meet in het bloed. Hierbij wordt een dier met een BHB-waarde hoger dan 1.2 mmol/l beschouwd als zijnde positief. Dergelijke concentraties zijn geassocieerd met een verminderde melkproductie, een verhoogde gevoeligheid voor lebmaagverplaatsingen, een verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde gevoeligheid voor infectieuze ziekten. De ketotests kunnen gebruikt worden om de BHB-concentratie in de melk te bepalen. Daarbij moet een dier als ziek beschouwd worden vanaf een verkleuring van de strip die overeenkomt met 100  $\mu$ mol/l. De ketostix worden gebruikt om acetoacetaat te bepalen in de urine en hierbij geldt dat een dier ziek is vanaf een verkleuring van de strip die overeenkomt met 5 mg/dl. Ten slotte wordt er nog af en toe gebruik gemaakt van

**Tabel 1. Overzicht van de verschillende cow-sidetesten voor ketose.**

	BHB in bloed of melk		Acetoacetaat in melk of urine	
	Sensitiviteit	Specificiteit	Sensitiviteit	Specificiteit
Precision Xceed 1.2 mmol/l	88%	96%		
Ketostix trace (5 mg/dl)			Urine: 90%	Urine: 86%
Ketostix small (15 mg/dl)			Urine: 78%	Urine: 96%
Ketotest (0.1 mmol/l)	82%	83%		
Ketotest (0.2 mmol/l)	27%	99%		
Nitroprussiaat			Melk: 42%	Melk: 99%
MPR voeding	82%	84%	82%	84%

nitroprussiaatpoeder om acetoacetaat te detecteren in de melk. De waarde van deze test is zeer beperkt omdat heel wat zieke dieren niet correct worden gediagnosticeerd en er bij gevolg veel valsnegatieve resultaten bekomen worden (Oetzel, 2004; Ospina et al., 2013).

De concentratie ketonlichamen in het bloed, de urine of de melk is niet gerelateerd aan klinische symptomen. Het kan dus zijn dat een dier met een hoge concentratie ketonen geen symptomen vertoont en anderzijds is het mogelijk dat een dier met een lage concentratie ketonen wel symptomen vertoont. Als vuistregel geldt dat elk dier met een verhoogde concentratie ketonlichamen in het bloed, de urine of de melk op de gepaste manier moet worden behandeld.

Om problemen te detecteren op bedrijfsniveau is ook het tijdstip van staalname van belang. De meeste gevallen van ketose treden op in de eerste twee weken na het afkalven (3 tot 14 dagen in melk). Dat is dan ook het ideale moment om zieke koeien op te sporen en op een gepaste manier te behandelen (Duffield, 2000; Ospina et al., 2013). Dit is meteen ook het grote nadeel van de ketose-attenties op de melkproductieregistratie (MPR). Ondanks het feit dat de ketose-attentie op de MPR een goede sensitiviteit en specificiteit heeft, is er het nadeel dat deze test niet bij alle koeien op het ideale tijdstip gebeurt. Immers, staalname voor MPR gebeurt met intervallen van vier, vijf of zes weken, waardoor niet van alle koeien een staal wordt genomen binnen de eerste twee weken na het afkalven.

Tot nu toe hebben we het gehad over de concentratie ketonlichamen omdat deze gemakkelijk kunnen bepaald worden met behulp van cow-sidetesten. Daarnaast kan ook het NEFA-gehalte bepaald worden. Het nadeel hiervan is dat het staal moet opgestuurd worden naar een labo en er dus kostbare tijd verloren gaat. De bepaling van NEFA kan wel handig zijn om een bedrijfsprobleem te evalueren. Indien er na het kalven teveel koeien met ketose zijn (> 15%), kan dit probleem zich situeren in de droogstand, de transitie of het opstarten. Om te evalueren of de droogstand problematisch is, kan van een aantal dieren bloed genomen worden de laatste twee weken vóór het kalven om de NEFA-concentratie te bepalen. Indien meer dan 15% van de dieren een NEFA-concentratie heeft hoger dan 0.3 mmol/l, dan dienen er maatregelen genomen te worden om de vetafbraak tijdens de droogstand te beperken. Daarnaast blijkt dat indien bij een dier met ketose postpartum ook NEFA bepaald wordt, niet alle dieren met een hoog BHB-gehalte ook een hoog NEFA-gehalte vertonen. Waarom sommige dieren met een hoog NEFA-gehalte toch geen ketose ontwikkelen, terwijl andere dieren met lage NEFA-waarden toch een te hoog ketonengehalte hebben, is momenteel nog niet bekend. Algemeen kan gesteld worden dat BHB-bepaling (1.2 mmol/l) ideaal is om ketose te identificeren na het kalven, terwijl NEFA-bepaling (0.3 mmol/l) eerder geschikt is om

problemen te detecteren vóór het kalven (Ospina et al., 2013; Ospina et al., 2010).

De meerwaarde van het bepalen van glucose bij koeien met ketonemie is beperkt. Dergelijke koeien hebben meestal een laag glucosegehalte maar soms kan dat ook verhoogd zijn afhankelijk van de stress die de dieren doormaken op het moment van staalname. Naar de behandeling van de dieren toe maakt dit ook geen verschil uit.

## Hoe behandelen?

De behandeling van koeien met ketose moet erop gericht zijn om de vetmobilisatie te remmen en moet beschouwd worden als een tijdelijke ondersteuning voor de koe ('een duwtje in de rug'). Uiteindelijk moet de koe zelf beginnen eten om haar energieniveau terug op te krikken. In een recente meta-analyse werd een hele reeks onderzoeken met elkaar vergeleken met betrekking tot de behandeling van ketose om aldus op een wetenschappelijke manier de beste behandelingsmethode te bepalen. Hieruit bleek dat vooral propyleenglycol en glucose effectief zijn (Gordon et al., 2013).

### *Glucose*

Een intraveneuze toediening van glucose doet de bloedglucosespiegels sterk toenemen, maar de bloedglucosewaarden keren terug naar het basale niveau binnen 2 tot 3 uur na het infuus. De stijging van glucose zet de pancreas van de koe aan tot het vrijstellen van insuline. Aldus wordt de glucosepiek gevolgd door een insulinepiek ongeveer 15 minuten na het infuus. Een hoge glucose- en insulineconcentratie remt de vetafbraak in sterke mate. Het effect is echter beperkt in duur (verminderde BHB-concentratie voor minder dan 24 uur) en aldus is het raadzaam om het dier verder te behandelen met propyleenglycol of met nogmaals een intraveneuze glucosebolus.

Wat betreft de dosering, geldt dat een dosering van 250 tot 500 mg/kg meer dan voldoende is. Meer toedienen heeft geen zin aangezien er dan een grote hoeveelheid glucose verdwijnt via de urine (nierdrempelwaarde voor glucose 180 mg/dl). Tezamen met de glucose verdwijnt er ook een deel elektrolyten via de urine en een imbalance van elektrolyten kan een verhoogd risico op lebmaagverplaatsing met zich meebrengen. Aldus is het niet aan te raden om een hogere dosering glucose te geven.

### *Glucogene precursoren*

Glucogene precursoren, zoals propyleenglycol, glycerol en propionzuur, kunnen als drench worden toegediend, bijgemengd in het krachtvoer of in het voerhekrantsoen of bovenop het krachtvoer worden gesprayd. Wanneer glucogene precursoren

worden toegediend als drench wordt een deel meteen geabsorbeerd en een deel wordt omgezet in propionzuur. Propionzuur en propyleenglycol worden omgezet in glucose via gluconeogenese in de lever. Aldus stijgt de bloedglucosespiegel na het toedienen van propyleenglycol, gevolgd door een stijging van de insulineconcentratie (Nielsen en Ingvarsen, 2004). Beide zorgen voor een remming van de vetafbraak en een daling van de NEFA- en BHB-concentratie, maar ook dit effect is beperkt in tijd. Betreffende de toedieningsweg is drenchen superieur ten opzichte van bijmenging in krachtvoer, voerhekrantsoen of topdressing. De reden hiervoor is dat propyleenglycol via het krachtvoer, voerhekrantsoen of via topdressing heel geleidelijk aan wordt opgenomen. Aldus verdwijnt het piekeffect op de glucose- en insulinespiegels, dat noodzakelijk is voor de remming van de vetafbraak. Wat betreft de dosering wordt aangeraden om 300 g propyleenglycol éénmaal per dag toe te dienen gedurende vijf dagen. Na vijf dagen dient de koe opnieuw getest te worden op ketonen. Indien deze nog steeds te hoog is, moet de koe opnieuw gedurende vijf dagen propyleenglycol krijgen.

#### Corticosteroiden

Momenteel is er geen hard bewijs voor het routinematig gebruiken van corticosteroiden in de behandeling van koeien met ketose. Corticosteroiden zorgen wel voor een tijdelijke toename van glucose en insuline in het bloed maar dit is te wijten aan een herverdeling van glucose in het lichaam van de koe (weg van de uier). Ter hoogte van het vetweefsel hebben corticosteroiden ofwel geen, ofwel een licht stimulerend effect op de vetafbraak. Dus oorzakelijk zullen ze weinig veranderen. Corticosteroiden verminderen de insulinegevoeligheid en zorgen er aldus voor dat het remmend effect van insuline op de vet- en eiwitafbraak vermindert. Daarnaast wordt van corticosteroiden gezegd dat ze eetluststimulerend zijn maar dit is tot op heden niet bewezen.

#### CONCLUSIE

Samenvattend kan gesteld worden dat ketose relatief frequent voorkomt op moderne melkveebedrijven. Het routinematig monitoren van ketonlichamen met behulp van cow-sidetests is zeker waardevol om koeien op een juiste manier te ondersteunen aan het begin van de lactatie en om bedrijfsproblemen te detecteren. Daarbij kan gesteld worden dat de eerste twee weken na het kalven het beste moment is om koeien te testen. Indien een koe positief test en daarnaast geen andere symptomen vertoont, kan het voldoende zijn om ze gedurende vijf dagen te behandelen met propyleenglycol, waarna ze opnieuw dient te worden getest. Bij ergere gevallen van ketose

kan het raadzaam zijn om extra glucose intraveneus toe te dienen. De behandeling van koeien met ketose moet echter gezien worden als een ondersteunende behandeling. Uiteindelijk moet de koe zelf beginnen eten om haar energieniveau op te krikken. Om dit te kunnen, dienen ook het rantsoen en voermanagement van het bedrijf op punt te staan.

#### REFERENTIES

- Berge, A. C., Vertenten G. (2014). A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *Journal of Dairy Science* 97(4), 2145-2154.
- Duffield, T. (2000). Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice* 16(2), 231-253.
- Gordon, J. L., S. J. LeBlanc, Duffield T. F. (2013). Ketosis treatment in lactating dairy cattle. *Veterinary Clinics of North America-Food Animal Practice* 29(2), 433-445.
- McArt, J. A. A., D. V. Nydam, Overton M. W. (2015). Hyperketonemia in early lactation dairy cattle: A deterministic estimate of component and total cost per case. *Journal of Dairy Science* 98(3), 2043-2054.
- Nielsen, N. I., Ingvarsen K. L. (2004). Propylene glycol for dairy cows - A review of the metabolism of propylene glycol and its effects on physiological parameters, feed intake, milk production and risk of ketosis. *Animal Feed Science and Technology* 115(3-4), 191-213.
- Oetzel, G. R. (2004). Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 20(3), 651-674.
- Ospina, P., J. McArt, T. Overton, T. Stokol, D. Nydam (2013). Using nonesterified fatty acids and  $\beta$ -hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 29(2), 387-412.
- Ospina, P. A., D. V. Nydam, T. Stokol, Overton T. R. (2010). Evaluation of nonesterified fatty acids and beta-hydroxybutyrate in transition dairy cattle in the north-eastern United States: Critical thresholds for prediction of clinical diseases. *Journal of Dairy Science* 93(2), 546-554.
- Roche, J. R., J. K. Kay, N. C. Friggens, J. J. Looor, Berry D. P. (2013). Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice* 29(2), 323-336.

Dierenarts J. de Koster en Prof. dr. G. Opsomer  
Voortplanting, Verloskunde en  
Bedrijfsdiergeneeskunde,  
Faculteit Diergeneeskunde, UGent,  
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke