

Progesteron tijdens de dracht

Het is zover: de merrie is drachtig. Natuurlijk wilt u dat zo houden en gelukkig gaat dat meestal ook goed. Soms is er aanleiding voor bezorgdheid, bijvoorbeeld wanneer de merrie moeilijk drachtig is geworden, het jaar ervoor verworpen heeft, of omdat het een getransplanteerd embryo betreft. Verschillende onderzoeken geven onderbouwing voor de supplementatie van progestagenen tijdens de dracht. Hoe zit dat nou precies?

Natuurlijke progesteronvoorziening

Het hormoon progesteron is essentieel om de dracht te onderhouden. Normaal gezien voorziet de merrie tijdens de dracht in haar eigen progesteronbehoefte. Progesterongehalten van 2,5 ng/ml⁵ en 4,0 ng/ml¹⁰ zijn beschreven als voldoende voor drachtbehoud. Verschillende lichaamseigen bronnen voor progesteron volgen elkaar op (figuur 1):

1. De eerste 120 dagen van de dracht zorgt het *primaire corpus luteum* voor de progesteronproductie.
2. Vanaf Dag 40 worden er *endometrium cups* in de baarmoederwand gevormd, die het equine Chorionic Gonadotrophin (eCG) produceren. Onder invloed van eCG treden er bijkomende ovulaties op, gevolgd door de vorming van *secundaire corpora lutea* die eveneens progesteron produceren.
3. Rond Dag 50-70 begint de *feto-placentale unit* met progesteronproductie. Vanaf Dag 120 gaan alle corpora lutea (CL) in regressie en is de placenta de enige bron van progesteron voor de verdere instandhouding van de dracht.

Placentaal progesteron wordt snel gemetaboliseerd naar 5 α pregnane. Daardoor vertegenwoordigt de gemeten progesteronwaarde na Dag 150 van de dracht nog slechts

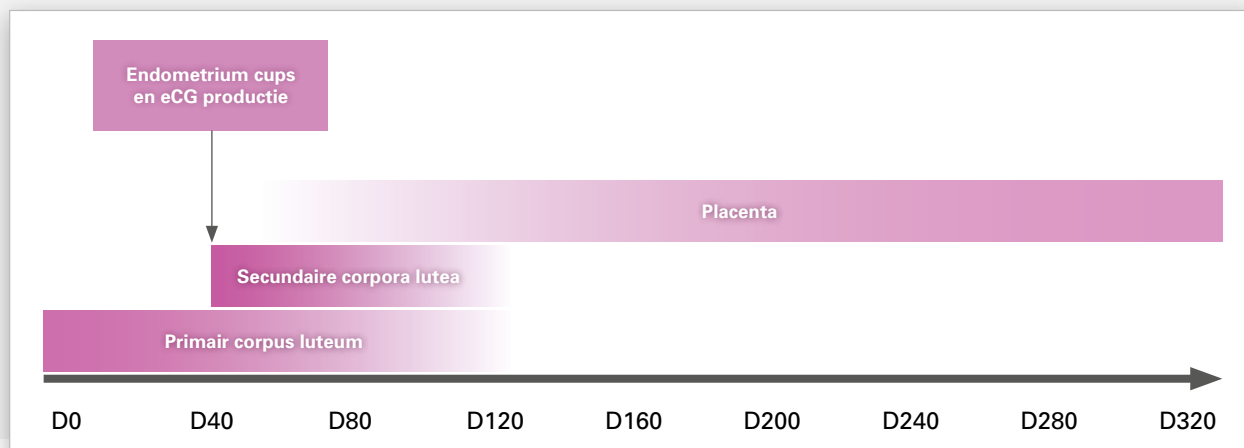
ongeveer 1-5% van het totale progesteron. Grofweg kan gesteld worden dat progesteron meting met reguliere testen tot Dag 100 een goede reflectie is van progesteronproductie door maternale CL.²

Toediening van progesteron

Bij het paard is altrenogest het enige progestageen met bewezen bio-activiteit.² Echte luteale insufficiëntie wordt zelden gediagnosticeerd, maar verschillende onderzoeken tonen aan dat toediening van altrenogest in bepaalde omstandigheden wel van nut kan zijn en de *live foal rates* kan verhogen.¹¹

Drachtverlies tijdens de vroege drachtigheid

Starten met toedienen van altrenogest op dag 3-4 na de ovulatie geeft het grootste potentiële voordeel.² Rond dag 80-100 kan de toediening stopgezet worden; vanaf dan neemt de placenta de progesteronproductie over. De dosering kan het beste afgebouwd worden met 50% gedurende 1-2 weken (in plaats van de volledige dosering op alternerende dagen).² Bij ongeveer 10% van de merries die altrenogest krijgt, stopt de luteale productie van progesteron volledig. Het is daarom belangrijk om niet voor Dag 80 te stoppen met altrenogest toediening.²



Figuur 1: Progesteronvoorziening tijdens de dracht.



Na embryotransplantatie; draagmerrie

Een transcervicale embryotransplantatie kan bij een klein percentage van de merries gepaard gaan met luteolyse, mogelijk ten gevolge van prostaglandine release na cervicale en/of uteriene manipulatie.⁴ Bij "moeilijkere" transfers zou meer PGF2 α vrijkomen dan bij "gemakkelijkere" embryotransfers,⁷ maar ook bij minimale cervicale stimulatie zou er al een oxytocine release en verminderd serum progesteron kunnen voorkomen.⁶ Omdat niet te voorspellen valt bij welke merrie luteolyse zal plaatsvinden, kan het nuttig zijn om alle draagmerries met altrenogest te behandelen.⁴

Paardenembryo's zijn vaker succesvol overgezet in acyclische, geovariëctomeerde en asynchrone dragers die behandeld werden met oestrogenen en/of progestagenen. In een studie met 212 embryotransfers⁸ werd aangetoond dat bij merries die altrenogest toegediend kregen na embryotransplantatie, het percentage drachtverlies lager was. Dit in tegenstelling tot behandeling met antibiotica en ontstekingsremmers na embryotransfer, hetgeen niet resulteerde in een hoger drachtpercentage.

Na manuele embryo reductie (m.e.r.)

Ten gevolge van manipulatie van de uterus kan prostaglandine release met luteolyse optreden. Uit medische gegevens van 1493 merries⁹ bleek dat merries die na m.e.r. behandeld waren met flunixin meglumine en

progesteron, een 5% hogere *foaling rate* hadden dan niet- of anders behandelde merries.

Abortus ten gevolge van endotoxemie

Tijdens de eerste twee maanden van de dracht resulteert PGF2 α -afgifte in luteolyse en verlies van dracht. Later in de dracht kan een verlengde blootstelling aan hoge levels PGF2 α eveneens resulteren in abortus. Dit potentiële effect van PGF2 α kan geblokkeerd worden door progesteron levels te verhogen. Zodoende zou altrenogest supplementatie bij systemisch zieke merries het verlies van dracht kunnen voorkomen. Er blijkt geen residueel effect te zijn van PGF2 α , waardoor de behandeling dus beperkt kan blijven tijdens de periode van acuut risico (in tegenstelling tot merries die endotoxisch worden in het begin van de dracht).²

In een studie¹ behield 83% (10/12) van de merries met een geïnduceerde bacteriële placentitis (op Dag 280-295) die trimethoprim sulfamthoxazole, pentoxifylline en een dubbele dosis altrenogest toegediend kregen, hun dracht tot het einde. Terwijl 100% (5/5) van de onbehandelde merries aborteerde.

Na accidentele toediening van prostaglandines aan een drachtige merrie

Merries die tijdens de eerste drie maanden van de dracht een ovariëctomie ondergaan of een luteolytische dosis PGF2 α krijgen, blijven drachtig wanneer ze progesteron gesupplementeerd krijgen (start altrenogest binnen 18 uur na prostaglandine-injectie).³

Als laatste valt op te merken dat endometritis bij de merrie een veel voorkomende oorzaak van vroeg drachtverlies is (vaak voor Dag 20). Vaak wordt dit voorafgegaan door endometrium oedeem of vrij vocht in het lumen. Een *infectieuze* endometritis is een *contra*-indicatie voor supplementatie met progestagenen. Deze zorgen immers ook voor een onderdrukking van fagocytose en clearance ter hoogte van de uterus.²

Samenvattend kan gesteld worden dat verschillende onderzoeken onderbouwing geven voor het nut van supplementatie van exogene progestagenen tijdens de dracht. Echter, het is aan de practicus om op enig moment tijdens de dracht te beoordelen of er een diergeneeskundige noodzaak is voor toediening van altrenogest.

Referenties

- Bailey C.S., Macpherson M.L., Pozor M.A., Troedsson M.H.T., Benson S., Giguère S., Sanchez L.C., LeBlanc M.M., Vickroy, T.W. (2010) Treatment efficacy of trimethoprim sulfamethoxazole, pentoxifylline and altrenogest in experimentally induced equine placentitis. *Theriogenology* **74**, 402-412.
- Daels P.F. (2006) Progesterone therapy and pregnancy loss. 8th AAEP Annual Resort Symposium. Rome, Italy - January 19 - 21, 2006.
- Daels P.F., Besognet B., Hansen B., Mohammed H., Odensvik K., Kindahl H. (1996) Effect of progesterone on prostaglandin F2 alpha secretion and outcome of pregnancy during cloprostenol-induced abortion in mares. *Am. J. Vet. Res.* **57**, 1331-1337.
- DeLuca C.A., McCue P.M., Patten M.L., Squires E.L. (2011) Effect of a nonsurgical embryo transfer procedure and/or altrenogest therapy on endogenous progesterone concentration in mares. *Journal of Equine Vet. Sci.* **31**, 57-62.
- Douglas RH, Burns PJ, Hershman L. (1985) Physiological and commercial parameters for producing progeny for subfertile mares by embryo transfer. *Equine Vet. J. Suppl.* **3**, 111-4.
- Foss R., Crane A. (2004) Serum progesterone changes in embryo transfer recipients. *Proc. Am. Assoc. Equine Pract.* **50**, 521-4.
- Kask K., Odensvik K., Kindahl H. (1997) Prostaglandin F2a release associated with an embryo transfer procedure in the mare. *Equine Vet. J.* **29**, 286-9.
- Panzani D., Crisci A., Rota A., Camillo, F. (2009) Effect of day of transfer and treatment administration on the recipient on pregnancy rates after equine embryo transfer. *Vet. Res. Commun.* **33**, Suppl. 1, 113-116.
- Sheerin P.C. (2010) Manual reduction of twins in the mare: effect of operator, mare age, and treatment. *Proc. Am. Ass. Equine Practns.* **56**, 322.
- Shideler RK, Squires EL, Voss JL, Eikenberry DJ, Pickett BW. (1982) Progestagen therapy of ovariectomized pregnant mares. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* **32**, 459-64.
- Staempfli (2015) Do I give altrenogest to prevent pregnancy failure? *Equine vet. Educ.* **27** (9):498-499.