



# **Richtlijn Vruchtbaarheidsbehandelingen als onderdeel van de veterinaire begeleiding van melkveebedrijven**

**Augustus 2020**

Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde  
Houten, Augustus 2020

## Preambule KNMvD-richtlijnen

De richtlijn die voor u ligt (**de Richtlijn**), gaat over het inzetten van medicamenteuze behandelingen als onderdeel van de veterinaire vruchtbaarheidsbegeleiding bij melkvee. De maatschappelijke ontwikkelingen en bijbehorende vraagstukken vragen om meer transparantie over de inzet van medicamenteuze therapieën bij vruchtbaarheidsaandoeningen van melkvee, als onderdeel van de integrale veterinaire begeleiding.

De vereniging Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (**de KNMvD**) heeft aan een multidisciplinaire werkgroep - bestaande uit de personen die in de Richtlijn op pagina 17 zijn vermeld in het hoofdstuk "*Totstandkoming*" onder het kopje "*Leden van de RichtlijnWerkgroep*" - opdracht gegeven tot het opstellen van de Richtlijn. De Richtlijn is vastgesteld en uitgevaardigd door de KNMvD.

De Richtlijn is bedoeld voor gebruik door dierenartsen. De Richtlijn bevat aanbevelingen met een toelichting daarop. Door voortschrijdende (wetenschappelijke) inzichten kan de Richtlijn mogelijk afwijken van hetgeen de wet- en/of regelgeving voorschrijft.

De toepassing van de Richtlijn in de praktijk valt geheel onder de verantwoordelijkheid van de dierenarts. In bepaalde omstandigheden kan het wenselijk c.q. noodzakelijk zijn om van de Richtlijn af te wijken. Dat geldt dus ook in het geval hetgeen de Richtlijn in een specifiek geval voorschrijft, afwijkt van hetgeen de geldende wet- en regelgeving voorschrijft. De dierenarts dient dan per geval te bepalen of aan de specifieke wet- en regelgeving dan wel aan de Richtlijn voorrang moet worden gegeven. De KNMvD adviseert de dierenarts dringend om de voormelde keuzeoverweging op zodanige wijze vast te leggen, dat deze keuzeoverweging bij rechterlijke c.q. tuchtrechtelijke toetsing achteraf inzichtelijk kan worden gemaakt. De dierenarts blijft te allen tijde zelf verantwoordelijk voor zijn/haar behandelwijze van de dieren en voor de door hem/haar aan derden verstrekte adviezen, therapieën en behandelinstructies. Bij het ontwerpen en samenstellen van de Richtlijn is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht. De KNMvD sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de Richtlijn alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de Richtlijn in de praktijk mocht hebben.

De KNMvD wordt graag geattendeerd op eventuele (vermeende) fouten c.q. omissies in de opmaak of inhoud van de Richtlijn. Voor deze en overige opmerkingen c.q. vragen kunt u een e-mailbericht sturen naar: [richtlijnen@knmvd.nl](mailto:richtlijnen@knmvd.nl).

Alle rechten zijn voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar gemaakt, in enigerlei vorm of op enigerlei wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de KNMvD. Het is wel toegestaan een hyperlink op te nemen op een andere website naar de website van de KNMvD waar de Richtlijn te raadplegen is. Daarnaast mag de Richtlijn worden gekopieerd en/of gedownload voor persoonlijk gebruik door de dierenarts.

## Inhoud

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| Aanbevelingen .....                                      | 3         |
| <i>Richtlijnen voor de diagnostiek.....</i>              | <i>3</i>  |
| <i>Richtlijnen voor het beleid .....</i>                 | <i>3</i>  |
| Achtergronden .....                                      | 5         |
| Begrippen .....                                          | 5         |
| Inleiding.....                                           | 6         |
| Epidemiologische gegevens.....                           | 8         |
| Pathofysiologie .....                                    | 9         |
| Wettelijk kader .....                                    | 9         |
| <i>Richtlijnen voor de diagnostiek.....</i>              | <i>10</i> |
| <i>Richtlijnen voor het beleid .....</i>                 | <i>11</i> |
| Samenvattende Flowchart.....                             | 15        |
| Totstandkoming .....                                     | 16        |
| Noten.....                                               | 20        |
| Referenties.....                                         | 26        |
| Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee..... | 28        |
| <i>Inleiding.....</i>                                    | <i>1</i>  |
| <i>De werkinstructie (WI).....</i>                       | <i>1</i>  |
| <i>Ovarieel gerelateerde aandoeningen.....</i>           | <i>4</i>  |
| <i>Uterus gerelateerde aandoeningen .....</i>            | <i>13</i> |
| <i>Bijlage risicofactoren.....</i>                       | <i>15</i> |
| <i>Referenties.....</i>                                  | <i>17</i> |

## Aanbevelingen

De Richtlijn "Vruchtbaarheidsbehandelingen als onderdeel van de veterinaire begeleiding van melkveebedrijven" heeft tot doel dierenartsen een instrument te bieden waarmee op een transparante en onderbouwde wijze vruchtbaarheidsbehandelingen kunnen worden voorgeschreven en toegepast, als onderdeel van een integrale veterinaire begeleiding. Het gaat hierbij om de inzet van geregistreerde vruchtbaarheidshormonen, die er op gericht zijn om een ontspoorde vruchtbaarheidscyclus te herstellen of om de vruchtbaarheid van de individuele koe te ondersteunen, zoals Prostaglandines (PGF2- $\alpha$ ), Gonadotropin-releasing hormoon (GnRH) en Progesteron. Hierbij wordt rekening gehouden met de diergezondheid en het dierenwelzijn van de koe en de situatie op het bedrijf. De aanbevelingen zijn erop gericht om vruchtbaarheidshormonen zo onderbouwd mogelijk en op individuele basis voor te schrijven en toe te dienen, het vruchtbaarheidsmanagement daar waar mogelijk te verbeteren, en het structureel, koppelbreed inzetten van vruchtbaarheidshormonen, zoals toegepast in de vorm van bijvoorbeeld synchronisatieprotocollen, moet worden vermeden. Het registreren van het gebruik van vruchtbaarheidshormonen en het evalueren van het effect van de vruchtbaarheidsbehandelingen zullen inzicht geven in de incidentie van vruchtbaarheidsaandoeningen en de efficiëntie van de toegepaste therapie. Uiteindelijk met als doel om een optimale vruchtbaarheidsstatus van de Nederlandse melkkoeien te bereiken, ondersteund door een goed vruchtbaarheidsmanagement en waar nodig gecombineerd met een verantwoorde inzet van vruchtbaarheidshormonen. Een goede vruchtbaarheid bepaalt voor een belangrijk deel de levensduur van een koe en daarmee de duurzaamheid van het koppel.

## Richtlijnen voor de diagnostiek

### Diagnostiek

Om vruchtbaarheidshormonen op een verantwoorde manier in te zetten is een goede diagnostiek van groot belang. Koeien worden alleen met vruchtbaarheidshormonen behandeld nadat de dierenarts een diagnose heeft gesteld. Dit gebeurt op basis van transrectaal (echografisch) onderzoek. De diagnose kan ook worden gesteld met alleen rectaal uitgevoerd onderzoek, maar het gebruik van echografisch onderzoek verdient de voorkeur. Indien noodzakelijk kan dit met aanvullend onderzoek (bijv. een vruchtbaarheidshormoonbepaling) worden aangevuld.

## Richtlijnen voor het beleid

### Voorlichting

Als (rundvee)dierenarts zorgt u ervoor dat u op de hoogte bent van de actuele kennis en ontwikkelingen op het gebied van de vruchtbaarheid en het vruchtbaarheidsmanagement op melkveebedrijven. Dit gebeurt door het lezen van vakliteratuur, het volgen van nascholing of cursussen en/of het bezoeken van congressen. De opgedane kennis en informatie gebruikt u bij de vruchtbaarheidsbegeleiding en draagt u over op de veehouders in uw praktijk. Het is belangrijk dit aantoonbaar en op bedrijfsniveau te doen, bijvoorbeeld door adviezen en aanbevelingen in van het Bedrijfsgezondheidsplan. Ook in uw visitebrieven of bedrijfsbezoekverslagen kunt u kennis over de vruchtbaarheid met uw veehouders delen. De informatieoverdracht kan ondersteund worden door studiegroepen en/of lezingen voor uw veehouders te organiseren of door het verstrekken van informatiefolders en factsheets.

### Niet-medicamenteuze adviezen

Een goede vruchtbaarheid van een melkveekoppel vraagt om een optimaal vruchtbaarheidsmanagement. Minimaal één maal per jaar, of zo veel vaker als nodig, besteedt u aandacht aan het vruchtbaarheidsmanagement. Het vruchtbaarheidsmanagement omvat vele koe- en bedrijfsfactoren, waarvan onderstaande factoren in ieder geval aandacht verdienen:

- transitie- en droogstandsmanagement (o.a. voeding, Body Condition Score (BCS), opstarten nieuwe lactatie)
- afkalven (o.a. verloop, hygiëne)
- huisvesting (o.a. vloeren, licht, gangpaden)
- klauwgezondheid (o.a. infectieuze en niet-infectieuze aandoeningen, voetbaden, bekappen)

Samen met de veehouder bepaalt u de bedrijfsspecifieke vruchtbaarheidsstrategie. Onderdeel hiervan is de zogenoemde vrijwillige wachtperiode (VWP): de gewenste tijd (in dagen) tussen afkalven en de start van insemineren.

### Medicamenteuze therapie

Toepassing van vruchtbaarheidsbehandelingen dient transparant en onderbouwd te gebeuren, afgestemd op het individuele dier op basis van de juiste diagnostiek en passend binnen de vruchtbaarheidsstrategie van het bedrijf.

Als Appendix is bij deze richtlijn is een “Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee” toegevoegd. Hierin wordt op basis van de beschikbare literatuur weergegeven welke vruchtbaarheidsbehandelingen bij de verschillende vruchtbaarheidsaandoeningen kunnen worden toegepast. Hierbij zijn de bijsluiters als leidraad gebruikt voor de dosering en doseringsintervallen. Bij de keuze en het voorschrijven van antibiotica voor vruchtbaarheids gerelateerde aandoeningen geldt de meest recente versie van het Formularium Melkvee. De veehouder administreert van iedere vruchtbaarheidsbehandeling het koenummer, de diagnose, de datum van toediening en de ingezette (hormonale) vruchtbaarheidstherapie en de wachttijd voor melk en vlees. U als dierenarts stelt de diagnose en registreert het voorschrijven en verstrekken van de benodigde medicatie volgens de geldende regelgeving.

### Controles en follow-up

- Deze richtlijn omvat een advies voor het transparant en onderbouwd behandelen van melkkoeien met vruchtbaarheidsaandoeningen op basis van diagnostiek. Als dierenarts bespreekt u minimaal eenmaal per jaar samen met de veehouder de vruchtbaarheidsstrategie van het bedrijf en stelt u die samen met de veehouder vast. Gebruik daarbij alle beschikbare kengetallen op bedrijfs- en koeniveau.
- Minimaal eenmaal per jaar evalueert u samen met de veehouder het vruchtbaarheidsmanagement op basis van de beschikbare kengetallen.
- Minimaal eenmaal per jaar evalueert u samen met de veehouder de vruchtbaarheidsaandoeningen en de resultaten van de ingezette (hormoon)behandelingen.
- De werkgroep adviseert om deze jaarlijkse evaluatie te combineren met het BGP, maar een ander moment is uiteraard ook mogelijk.
- Het advies is om maandelijks of op frequente basis het hormoongebruik op koeniveau te evalueren (‘therapie evaluatie’) en daar waar nodig bij te stellen.

## Hoofdtypekst

### Achtergronden

#### Begrippen

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acute metritis                 | Ontsteking van alle drie lagen van de uterus tot 3 weken pp. De aandoening gaat gepaard met minimaal 2 van de volgende kenmerken: retentio secundinarum; (sterk) vergrote, slappe uterus; koorts; anorexie; stinkende, waterdunne uitvloeiing; sloom; verminderde melkproductie.                                            |
| Chronische endometritis        | Ontsteking van de uterus na 21 dagen pp met muco-purulente uitvloeiing zonder symptomen van algemeen ziek zijn.                                                                                                                                                                                                             |
| Conception rate (CR)           | Aantal koeien dat in een bepaalde periode drachtig is geworden, ten opzichte van het aantal geïnsemineerde dieren in die periode.                                                                                                                                                                                           |
| Cysteuze ovaria                | Ontsporing op de ovaria waarbij sprake is van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- één of meerdere vergrote follikels (diameter &gt; 20 mm) of</li> <li>- vergrote geluteiniseerde (progesteron producerende) follikel (&gt; 20 mm; 2-5 mm dikke wand) in de <u>afwezigheid</u> van een corpus luteum (CL).</li> </ul> |
| Efficiëntiegetal               | Gemiddeld aantal inseminaties per drachtig verklaarde koe.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Functioneel corpus luteum (CL) | Een palpabel CL of een echografisch zichtbaar CL.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Herhaalde opbreker             | Koe met een regelmatige cycluslengte en een goede oestrusexpressie, maar die na 3 of meer inseminaties nog niet drachtig is verklaard.                                                                                                                                                                                      |
| Inseminatiegetal               | Gemiddeld aantal inseminaties per geïnsemineerde koe.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Insemination rate (IR)         | Aantal koeien dat in een bepaalde periode is geïnsemineerd ten opzichte van het aantal koeien dat beschikbaar is voor inseminatie.                                                                                                                                                                                          |
| Pregnancy rate (PR)            | Percentage koeien dat in een gegeven periode drachtig kan worden en ook daadwerkelijk drachtig is geworden. De PR wordt meestal berekend over een periode van 21 dagen.<br>$PR = \text{Insemination rate} \times \text{Conception rate}.$                                                                                   |
| Pyometra                       | Ophoping van (muco)purulent exsudaat in de uterus, vanaf 3 weken pp en in aanwezigheid van een functioneel corpus luteum.                                                                                                                                                                                                   |
| Retentio secundinarum          | Aan de nageboorte staan; nageboorte is niet < 12 uur na de partus spontaan afgekomen.                                                                                                                                                                                                                                       |
| Suboestrus                     | Hoedanigheid van cyclische koe, die niet tochtig wordt gezien.                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Tussenkalf tijd (TKT)          | Aantal dagen tussen twee opeenvolgende partussen.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Vrijwillige wachtperiode (VWP) | Periode tussen het moment van afkalven en het moment dat besloten is dat dieren in aanmerking komen voor de 1 <sup>e</sup> inseminatie (in dagen).                                                                                                                                                                          |
| Vruchtbaarheidshormonen        | Hormonen die, na het stellen van een diagnose door een dierenarts, curatief kunnen worden toegepast bij een                                                                                                                                                                                                                 |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | individuele koe voor het herstellen van een ontspoorde vruchtbaarheidscyclus of kunnen worden toegepast bij het individuele dier ter ondersteuning van de vruchtbaarheid.                                                                                                |
| Vruchtbaarheidsbehandeling | Medicamenteuze behandeling die er op gericht is de onderliggende pathologie die ten grondslag ligt aan vruchtbaarheidsproblemen te genezen.                                                                                                                              |
| Vruchtbaarheidsmanagement  | Totaal pakket aan bedrijfsspecifieke managementmaatregelen, gericht op een optimalisatie van de vruchtbaarheidsstatus van het bedrijf.                                                                                                                                   |
| Vruchtbaarheidsstatus      | Overzicht van kengetallen die inzicht geven in de vruchtbaarheidsresultaten van het koppel.                                                                                                                                                                              |
| Vruchtbaarheidsstrategie   | Strategisch plan waarin de VWP wordt aangegeven en waarin het moment van inzetten van vruchtbaarheidshormonen op koe- of bedrijfsniveau wordt vastgelegd.                                                                                                                |
| Ware anoestrus             | Hoedanigheid van een niet-cyclische koe met: <ul style="list-style-type: none"> <li>- inactieve ovaria: geen/minimale folliculaire activiteit, follikels &lt; 5 mm) of</li> <li>- weinig actieve ovaria: geringe folliculair activiteit, follikels, &lt; 8 mm</li> </ul> |

## Inleiding

Deze richtlijn geeft aanbevelingen om vruchtbaarheidshormonen op een transparante en onderbouwde manier voor te schrijven en in te zetten op melkveebedrijven. Het voorschrijven en toedienen van vruchtbaarheidshormonen gebeurt op basis van diagnostiek door de dierenarts op koe-niveau.

In de *“Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee”* worden op basis van “best evidence” de meest voorkomende vruchtbaarheidsaandoeningen met hun bijbehorende therapieën beschreven. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest voorkomende risicofactoren in relatie tot het vruchtbaarheidsmanagement op melkveebedrijven. De adviezen zijn gebaseerd op de meest recent beschikbare kennis over de (patho)fysiologie van de vruchtbaarheid, vruchtbaarheidsontsporingen en het vruchtbaarheidsmanagement op melkveebedrijven.

Doel van deze richtlijn is transparantie in het gebruik van vruchtbaarheidsbehandelingen te verkrijgen en het gebruik te monitoren en te evalueren, om uiteindelijk te komen tot een optimalisatie van de vruchtbaarheidsstatus en de duurzaamheid van het melkveebedrijf. Het structureel en koppelbreed inzetten van vruchtbaarheidsprotocollen, dient vermeden te worden.

Op landelijk niveau zijn betrouwbare data over het vóórkomen en behandelen van vruchtbaarheidsaandoeningen bij melkkoeien zeer beperkt. De huidige managementprogramma's die de veehouder tot haar/zijn beschikking heeft geven geen volledig overzicht van de vruchtbaarheidsaandoeningen met de daarbij behorende (hormoon)behandelingen. Dit gebrek aan data maakt het voor u als dierenarts lastig om de ingezette therapieën te evalueren. Vanuit de verkoopcijfers van de FIDIN of vanuit informatie vanuit centrale databanken, zoals Medirund, kan een schatting gemaakt worden van het gebruik van vruchtbaarheidshormonen op bedrijfsniveau, maar openbare rapportages hierover ontbreken tot op heden. Een belangrijke eerste stap in het

transparant en onderbouwd voorschrijven en inzetten van vruchtbaarheidshormonen is een registratie en inventarisatie van het hormoongebruik op dierniveau, inclusief een therapie evaluatie van de behaalde effecten. Vervolgens kan daarmee het hormoongebruik op bedrijfsniveau inzichtelijk worden gemaakt.

#### *Het gebruik van vruchtbaarheidshormonen*

Het gebruik van vruchtbaarheidshormonen op een melkveebedrijf kan op structurele, therapeutische of fysiologische basis plaats vinden.

**Structurele**, koppel-brede hormoonbehandelingen, waarbij vruchtbaarheidshormonen op vaste momenten worden ingezet, zoals dat in synchronisatieprotocollen of in Timed AI-protocollen gebeurt, worden in Nederland relatief weinig toegepast. Het standpunt van de KNMVD is dat structureel hormoongebruik een aantasting van de integriteit van het dier is en een teken van verdere instrumentalisatie (<https://www.knmvd.nl/de-inzet-van-vruchtbaarheidshormonen-in-de-rundveehouderij/>). Dit betekent dat de structurele inzet van hormoonbehandelingen vermeden moet worden en dat er naar andere (koppelbrede) oplossingen gezocht moet worden. Het optimaliseren van het vruchtbaarheidsmanagement door bijvoorbeeld het gebruik van activiteitenmeters is hier een voorbeeld van. Verder past dit koppel-brede hormoongebruik ook niet in de visie en het imago dat de Nederlandse zuivel naar haar Nederlandse en buitenlandse afnemers wil uitstralen.

**Therapeutische** hormoonbehandelingen worden ingezet wanneer een behandeling noodzakelijk wordt geacht bij een pathofysiologische/ontspoorde aandoening van het voortplantingsapparaat van een individueel dier, bijv. bij een koe met een pyometra, cysteuze ovaria, of anoestrus. Deze therapeutische toepassing van vruchtbaarheidshormonen vindt plaats op basis van een gestelde aandoening van het voortplantingsapparaat door de dierenarts.

**Fysiologie-ondersteunende** toepassing van vruchtbaarheidshormonen vindt plaats bij suboestrische koeien. Deze dieren zijn regelmatig cyclisch, vertonen geen detecteerbare afwijkingen aan het voortplantingsapparaat, maar zij (ver)tonen geen tochtverschijnselen of de tochtverschijnselen worden niet waargenomen. Deze vorm van hormoongebruik, die gericht is op individuele probleemkoeien komt naar schatting op 80% van de melkveebedrijven voor en omvat ca. 40%-50% van het totale hormoongebruik ([Noot 1](#)).

De meest verantwoorde inzet van vruchtbaarheidshormonen is een therapeutische behandeling na een diagnose door de dierenarts bij een individueel dier. De behandeling heeft tot doel om de vruchtbaarheid van het individuele dier te herstellen en daarmee de vruchtbaarheidsstatus van het koppel te verbeteren. Een (ver)beter(d)e vruchtbaarheid van het individuele dier verlaagt de kans op afvoer waardoor de gemiddelde levensduur en de levensproductie van het dier toeneemt en daarmee de gewenste duurzaamheid van het koppel. Uit de meest recente gegevens (februari 2020) van CRV blijkt dat gemiddeld 24% van de volwassen melkkoeien op jaarbasis wordt afgevoerd (PirDap / Duurzaamheid / Monitor bedrijf). Van het totaal aantal afgevoerde dieren wordt in 19% van de gevallen vruchtbaarheid als reden opgegeven. Hiermee is vruchtbaarheid de belangrijkste afvoerreden op melkveebedrijven.

#### *Vruchtbaarheidshormonen in relatie tot diergezondheid en dierenwelzijn*



Vanuit de literatuur zijn er geen aanwijzingen bekend dat toediening van geregistreerde vruchtbaarheidshormonen een negatief effect heeft op de gezondheid van de koe. Het injecteren van vruchtbaarheidshormonen of het plaatsen van een intra-vaginaal hormoonpreparaat hebben slechts een gering effect op het dierenwelzijn. Het therapeutisch gebruik van vruchtbaarheidshormonen bij gediagnosticeerde vruchtbaarheidsaandoeningen, zoals bijvoorbeeld cysteuze ovariële follikels of pyometra, draagt bij aan het verbeteren van de diergezondheid en dierenwelzijn. De hormonen worden in deze gevallen als 'geneesmiddel' toegediend. Deze behandelingen kunnen, indien noodzakelijk, gecombineerd worden met antibiotica. Het voortijdig afvoeren van melkkoeien ten gevolge van vruchtbaarheidsproblemen heeft consequenties voor de duurzaamheid van het koppel.

#### *Vruchtbaarheidshormonen in relatie tot voedselveiligheid en volksgezondheid*

Er zijn geen aanwijzingen dat vruchtbaarheidshormonen een gevaar vormen voor de voedselveiligheid. Na toediening van de vruchtbaarheidshormonen wordt er snel een piekwaarde bereikt en vertonen de vruchtbaarheidshormonen op basis van hun biochemische structuur een relatief korte halfwaardetijd van slechts enkele minuten. De meeste vruchtbaarheidshormonen hebben hierdoor een wachttijd van 0 dagen voor melk en vlees. Dit betekent dat de residuen van de gebruikte vruchtbaarheidshormonen in vlees en melk onder de Maximum Residue Limit (MRL) liggen en daarom geen gevaar voor de consument betekenen. Er zijn enkele prostaglandine preparaten op de markt met een korte wachttijd voor melk en vlees. De eventueel mogelijke residuen van deze preparaten bevinden zich na het aanhouden van de voorgeschreven wachttijd onder de MRL. Het aanbieden van dieren voor de slacht die zich nog in de wachttijd bevinden of het leveren van melk binnen de wachttijd is op basis van MRL is bij wet verboden.

Het gebruik van vruchtbaarheidshormonen dient met de nodige voorzichtigheid te gebeuren, om huidcontact en zelfinjectie bij veehouder en dierenarts te voorkomen. Het dragen van handschoenen wordt dan ook geadviseerd. Zwangere vrouwen en Cara-patiënten lopen extra risico wanneer zij met het middel in contact komen.

### **Epidemiologische gegevens**

Er bestaat geen landelijk overzicht van de vruchtbaarheidsaandoeningen en de daarbij toegediende (hormonale) vruchtbaarheidsbehandelingen binnen de Nederlandse melkveesector; prevalentiecijfers zijn schaars of ontbreken. De huidige managementprogramma's die op melkveebedrijven worden gebruikt geven geen volledig bedrijfsoverzicht van de vruchtbaarheidsaandoeningen met bijbehorende behandelingen. Ook in het bedrijfsgezondheidsplan (BGP) hoeft er van de meeste vruchtbaarheidsaandoeningen geen melding gemaakt te worden. De enige aandoeningen met betrekking tot vruchtbaarheid die (vanwege de mogelijke inzet van antibiotica) verplicht vermeld moeten worden in het BGP zijn: aan de nageboorte staan, acute baarmoederontsteking en chronische baarmoederontsteking (<https://www.geborgdedierenarts.nl/rundveedierenarts/minimumeisen-bgp-bbp>). Door het gebrek aan Nederlandse cijfers en/of een bruikbare benchmark op Nederlandse melkveebedrijven is men aangewezen is op prevalenties uit de internationale literatuur. Met behulp van het praktijkmanagementsysteem (PMS) kan er wel op bedrijfsniveau voor ieder melkveebedrijf inzichtelijk gemaakt worden welke vruchtbaarheidshormonen zijn voorgeschreven en geleverd.

Veehouders zijn vanuit de kwaliteitssystemen verplicht de vruchtbaarheidsbehandelingen op koeniveau te registreren. Deze data kunnen gebruikt worden voor een therapie evaluatie en daarmee kunnen de beoogde effecten van de behandeling gemonitord worden.

Om meer zicht te krijgen in het hormoongebruik is in 2015 het hormoongebruik van een vijftal grote rundveepraktijken in Nederland geanalyseerd op basis van geanonimiseerde data uit de praktijkmanagementsystemen (Spelt, 2015). Met behulp van deze data was het mogelijk het hormoongebruik op bedrijfsniveau te analyseren. Analyse van het hormoongebruik op koeniveau was met deze dataset niet mogelijk. In deze 5 praktijken, die 909 UBN's en 90.029 volwassen melkkoeien vertegenwoordigden, werden er per 100 aanwezige volwassen melkkoeien per jaar gemiddeld 45 vruchtbaarheidsbehandelingen door de dierenartspraktijken geleverd. Van het totaal aantal behandelingen bestond de meerderheid (ruim 60%) uit een prostaglandinebehandeling, een individuele hormoonbehandeling ingezet op basis van de diagnose "suboestrus" ('tochtig spuiten van koeien') (Noot 1).

## Pathofysiologie

De verschillende vruchtbaarheidsaandoeningen zijn divers van aard en hebben ieder hun eigen complexe etiologie (Noot 2). Een aantal aandoeningen is sterk gerelateerd aan het verloop van en de hygiëne rond de partus (retentio secundinarum, acute metritis, chronische endometritis en pyometra), terwijl de anoestrus en cysteuze ovariële ovaria vaak gerelateerd zijn aan de voeding in relatie tot de stijgende melkproductie post partum, ofwel de negatieve energiebalans (metabole stress) rondom afkalven (Noot 3).

## Wettelijk kader

- Het "onderzoek van een dier met het oog op het onderkennen van een aandoening" wordt door de wetgever gezien als een diergeneeskundige handeling ([artikel 1.1 Wet Dieren](#)). Het beroepsmatig verrichten van een diergeneeskundige handeling is verboden voor een ieder die daarvoor niet is toegelaten ([artikel 2.9 Wet Dieren](#)). Het stellen van de diagnose van een vruchtbaarheidsaandoening via transrectaal echografisch onderzoek (of door alleen rectaal onderzoek) valt onder bovengenoemd wettelijk kader. De diagnostiek van vruchtbaarheidsaandoeningen mag dus wettelijk niet door anderen dan de dierenarts worden uitgevoerd.
- Vruchtbaarheidshormonen zijn geregistreerd als (UDA) diergeneesmiddelen. Om als dierenarts een (UDA) diergeneesmiddel te kunnen voorschrijven moet deze tenminste de omstandigheden waaronder de dieren gehouden worden kennen en over de medicatiehistorie beschikken ([art. 5.5 Regeling diergeneesmiddelen](#)). Verder is middels jurisprudentie van veterinaire tuchtrecht bepaald dat aan elk voorschrift een diagnose van een dierenarts ten grondslag moet liggen. De dierenarts kan hierbij niet alleen afgaan op informatie van de veehouder.

Voor het stellen van een diagnose is in beginsel een klinische inspectie nodig. Hiervan kan alleen goedgeмотiveerd afgeweken worden. Het is aan de dierenarts om te bepalen of het vanuit veterinaire oogpunt noodzakelijk is om voor het voorschrijven van vruchtbaarheidshormonen een bedrijfsbezoek af te leggen en klinisch onderzoek te doen. Voor de therapeutische inzet van vruchtbaarheidshormonen bij individuele koeien met een stoornis van de vruchtbaarheid is dit wettelijk kader leidend en zal dus voordat er tot

levering kan worden overgegaan meestal eerst een diagnose door de dierenarts moeten worden gesteld.

- Voor antibiotica is middels de UDD-regeling ([bijlage 9 Regeling diergeneesmiddelen](#)) geregeld dat een veehouder onder strikte voorwaarden een beperkte voorraad antibiotica op voorraad mag hebben en deze zelf mag inzetten conform het bedrijfsspecifieke behandelplan. Deze voorwaarden zijn andere: een 1-op-1 overeenkomst met een dierenarts, regelmatige bedrijfsbezoeken en een jaarlijks opgesteld bedrijfsgezondheidsplan en behandelplan. Hoewel de wetgever deze regeling beperkt heeft tot de inzet van antibiotica, is de richtlijnwerkgroep van mening dat deze constructie in de praktijk ook geschikt zou kunnen zijn voor de inzet van vruchtbaarheidshormonen op bedrijfsniveau, voor aandoeningen waar de veehouder de diagnose van kan stellen, zoals bijvoorbeeld een chronische witvuiler. Deze aanbeveling houdt in dat de 1-op-1 dierenarts per melkveebedrijf in overleg met de veehouder de jaarlijkse vruchtbaarheidsstrategie vastlegt in het bedrijfsgezondheidsplan. Instructies voor de inzet van vruchtbaarheidshormonen dienen dan deel uit te maken van het van het bedrijfsbehandelplan.
- Op basis hiervan kan de veehouder een bij de bedrijfsomvang passende hoeveelheid vruchtbaarheidshormonen op voorraad hebben voor de behandeling van individuele koeien. Het totale gebruik van vruchtbaarheidshormonen wordt minimaal eenmaal per jaar geëvalueerd bij het opstellen van het bedrijfsgezondheidsplan. Het gaat hierbij om de therapeutische inzet van vruchtbaarheidshormonen vanwege gediagnosticeerde vruchtbaarheidsaandoeningen en de fysiologie-ondersteunende toepassing bij suboestrisc koeien.

## Richtlijnen voor de diagnostiek

### Diagnostiek

Het voorschrijven en toepassen van vruchtbaarheidshormonen kan alleen worden toegepast na diagnostiek door een dierenarts. De diagnose wordt op basis van een transrectaal (echografisch) onderzoek of door alleen rectaal onderzoek. Door het gebruik van echodiagnostiek neemt de nauwkeurigheid toe ten opzichte van alleen rectaal uitgevoerd onderzoek en dit verdient dan ook de voorkeur (Noot 4). In speciale omstandigheden kan er een aanvullend onderzoek worden uitgevoerd, zoals specifieke hormoonbepalingen in het bloed of melk (bijv. cycliciteit op basis van progesteron; drachtigheidsdiagnostiek op basis van Pregnancy Associated Glycoprotein (PAG)).

De *therapeutische* toepassing van vruchtbaarheidshormonen staat min of meer los van de vruchtbaarheidsstrategie. Veelal zal er direct tot behandelen worden over gegaan op het moment dat de diagnose door de dierenarts gesteld wordt. Voor de *fysiologie-ondersteunende* toepassing van vruchtbaarheidshormonen, gebaseerd op de diagnose suboestrus, bepalen de vruchtbaarheidsstrategie en de status van het dier (bijv. body condition score) het moment van ingrijpen. Op basis van vooraf gestelde doelen, waaronder de VWP, kan er worden besloten tot een vruchtbaarheidsbehandeling over te gaan.

## Richtlijnen voor het beleid

### Voorlichting

Het transparant voorschrijven en onderbouwd inzetten van vruchtbaarheidshormonen vraagt van de dierenarts voldoende kennis over de werkzaamheid en de te verwachten effecten van de ingezette hormoonbehandelingen. Ook zal de dierenarts voldoende kennis moeten bezitten over de nieuwste ontwikkelingen omtrent optimalisatie van het vruchtbaarheidsmanagement, zoals bijvoorbeeld het gebruik van sensoren voor een efficiëntere oestrusdetectie. Een beter vruchtbaarheidsmanagement zal leiden tot minder vruchtbaarheidsbehandelingen en daarmee tot een lager gebruik van vruchtbaarheidshormonen. Dierenartsen moeten kunnen aantonen dat zij de actuele kennis omtrent deze onderwerpen beheersen. Deze kennis kan via nascholing of het deelnemen aan congressen worden verkregen. Deze (nieuwste) inzichten kunnen de dierenartsen delen met hun veehouders bijvoorbeeld door een jaarlijkse vermelding in het Bedrijfsgezondheidsplan, of in hun visitebrieven of hun bedrijfsbezoekverslagen. Door het verzorgen van studiegroepen kunnen veehouders hun ervaringen delen en elkaar laten zien dat een optimaal vruchtbaarheidsmanagement een gunstig effect heeft op het hormoongebruik.

Ook het verstrekken van factsheets of informatiefolders kan worden gebruikt om de noodzakelijke informatie op veehouders over te dragen.

### Niet-medicamenteuze adviezen

Een optimaal vruchtbaarheidsmanagement draagt bij aan een goede vruchtbaarheidsstatus en aan een reductie van het aantal (hormonale) vruchtbaarheidsbehandelingen.

De vruchtbaarheidsstatus van het bedrijf kan worden afgelezen aan vruchtbaarheidskengetallen. Het veel gebruikte kengetal tussenkalftijd (TKT) geeft geen actuele informatie over de vruchtbaarheid van de individuele koe of het koppel, omdat de data gebaseerd zijn op gebeurtenissen van ca. 12-14 maanden geleden. Daarnaast wordt de TKT sterk beïnvloed door andere factoren, zoals het afvoerbeleid en het moment waarop de veehouder besluit om met insemineren te starten (VWP). Toch is het nog steeds een veel gebruikt kengetal, dat op vrijwel ieder bedrijf beschikbaar is. Kengetallen die beter inzicht geven in de vruchtbaarheid van het koppel zijn Insemination Rate (IR) en Conception Rate (CR). Voor een goede vruchtbaarheidsstatus streeft men naar een IR > 40% en een CR > 35% (Noot 5).

Als dierenarts beoordeelt u minimaal één keer per jaar, of zo veel vaker als nodig wordt geacht, het vruchtbaarheidsmanagement en geeft u waar nodig adviezen ter optimalisatie van het management. Voor specifieke afmetingen of eenheden met betrekking tot huisvesting en voeding verwijzen we naar het Handboek voor Melkveehouderij (<https://www.wur.nl/nl/show/Handboek-Melkveehouderij.htm>) en het Handboek voor Koekompas.

De volgende aandachtspunten kunnen daarbij aan de orde komen:

- transitie- en droogstandsmanagement
  - De droge koeien een uitgebalanceerd droogstandsrantsoen geven, inclusief mineralen, met dagelijkse controle van de pensvulling en de drogestof opname door weging van verstrekt voer en restvoer.
  - Voor voldoende strategische waterpunten zorgen; schoon drinkwater is essentieel voor een goede voeropname.

- Iedere vier weken conditiescore van de droogstaande koeien uitvoeren. Koeien die een half punt of meer in conditie toe- of afnemen zijn dieren die attentie behoeven, die de veehouder met de dierenarts kan bespreken. Onderliggende oorzaken van conditieveranderingen dienen nader geanalyseerd te worden en worden aangepakt. De BCS op het moment van afkalven is cruciaal voor een optimale vruchtbaarheid (Noot 6).
- De koeien vóór het droogzetten preventief bekappen; een kreupele koe vreet minder en vertoont verminderde tochtexpressie.
- Voor iedere koe (zowel lacterend als droog) dient te worden voorzien in een vreetplek en een goede ligplek, waarmee overbezetting wordt vermeden.
- afkalven
  - De koe wordt wanneer de partus zich aankondigt naar een schone afkalfstal gebracht. De koe moet hierbij visueel contact kunnen hebben met koppelgenoten, maar ook de mogelijkheid om zich te kunnen afzonderen naar behoefte (Noot 7).
  - Het achterstel van de koe wordt gereinigd en er wordt een schone handschoen aangedaan bij het opvoelen van de koe (wanneer dit nodig mocht zijn).
- huisvesting
  - Voor een goede tochtexpressie is het van belang dat er voldoende lichtintensiteit gedurende de dag in de stal is.
  - Voldoende ruwning van de vloeren is belangrijk, zodat de tochtige dieren tot een optimale tochtexpressie kunnen komen. Koeien worden voorzichtig in het uiten van de tocht, wanneer de vloeren glad zijn.
  - Ruime gangpaden zorgen voor een goed koeverkeer en bevorderen de oestrusexpressie.
- klauwgezondheid
  - Een optimaal bekap- en voetbadbeleid uitvoeren dat past bij de klauwgezondheidsstatus van het bedrijf. Koeien met klauwproblemen en/of kreupele koeien laten minder goed een staande tocht zien en hebben een minder uitbundige tochtexpressie (Noot 8).
- tochtsignalering
  - Door optimalisatie van de oestrusdetectie kan het aantal hormoonbehandelingen voor de suboestriscie dieren verminderd worden. Het gebruik van sensoren (bijv. activiteitenmeters) al dan niet in combinatie met de visuele oestrusdetectie leidt tot het beter opsporen van tochtige koeien en een hogere inseminatie efficiëntie waardoor het hormoongebruik wellicht omlaag kan (Noot 9).

### Medicamenteuze therapie

Belangrijk bij het vaststellen van de vruchtbaarheidsstrategie is dat u samen met de veehouder vaststelt wanneer er post partum met insemineren wordt begonnen, met andere woorden hoe lang is de vrijwillige wachtperiode (VWP) voor het bedrijf. Daarnaast stelt u met de veehouder vast of de VWP voor het hele koppel geldt of dat er onderscheid wordt gemaakt voor bepaalde groepen koeien, bijvoorbeeld op basis van melkproductie of pariteit. Behalve dat u de VWP vaststelt neemt u in de vruchtbaarheidsstrategie ook op wanneer er met hormonale behandelingen wordt gestart bij de koeien die bijvoorbeeld suboestrus als diagnose hebben gekregen. Bespreek met de veehouder hoe lang de VWP overschreden mag worden voordat er gestart wordt met een vruchtbaarheidsbehandeling (zie verder Appendix “Werkinstructie Vruchtbaarheidshormonen Melkvee”). Overleg ook met de veehouder wanneer er geen behandeling meer plaatsvindt.

Toepassing van vruchtbaarheidshormonen dient selectief te gebeuren, afgestemd op het individuele dier, op basis van de juiste diagnostiek en passend binnen de vruchtbaarheidsstrategie van het bedrijf. De vruchtbaarheidshormonen kunnen volgens de *Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee* (zie Appendix) worden voorgeschreven en toegediend. Behandelingen van de individuele vruchtbaarheidsaandoeningen op bedrijfsniveau worden opgenomen in het Bedrijfsbehandelplan. U, als dierenarts, draagt zorg voor een goede registratie van het voorschrijven en/of het verstrekken van de middelen. De veehouder draagt er zorg voor dat van alle behandelingen het koenummer, datum, diagnose en therapie (medicijn) worden genoteerd.

- de *Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee* bevat een advies per vruchtbaarheidsaandoening, waaruit u als dierenarts een gerichte behandeling kiest.
- Bij vruchtbaarheidsaandoeningen waarbij het toedienen van antibiotica noodzakelijk wordt geacht, (bijv. bij acute metritis) dient de meest recente versie van het Formularium Melkvee te worden gevolgd.
- Wanneer deze individuele diagnoses inclusief de bijbehorende behandelingen goed worden geregistreerd kunnen er op jaarbasis kengetallen worden berekend over het hele koppel.
- Wanneer het percentage individuele aandoeningen zich boven een bepaalde grenswaarde bevindt is er geen sprake meer van een koeprobleem, maar wordt het een bedrijfsprobleem.
- Onderbouwing voor de afkapwaarde wanneer een koeprobleem over gaat in een bedrijfsprobleem is in deze Richtlijn, bij gebrek aan landelijke incidenties van vruchtbaarheidsaandoeningen, voornamelijk gebaseerd op expert opinion (Tabel 1) .

Tabel 1. Streefwaarden van de meest voorkomende vruchtbaarheidsaandoeningen bij melkvee en grenswaarden wanneer er sprake is van een bedrijfsprobleem.

| Aandoening                  | Streefwaarde | Grenswaarde<br>bedrijfsprobleem |
|-----------------------------|--------------|---------------------------------|
| Cysteuze ovariële follikels | < 5%         | > 8%                            |
| Anoestrus                   | < 3%         | > 5%                            |
| Acute metritis              | < 3%         | >10%                            |
| Chronische endometritis     | <5%          | >10%                            |
| Pyometra                    | < 3%         | > 8%                            |
| Nageboorte                  | < 3%         | > 5%                            |
| Suboestrus                  | < 15%        | >25%                            |
| Herhaalde opbreker          | < 5%         | >10%                            |

- Bedrijfsproblemen vragen naast een adequate individuele behandeling tevens om een analyse van de vruchtbaarheidsstatus en een inventarisatie van het vruchtbaarheidsmanagement.
- De vruchtbaarheidsstatus van een bedrijf is een overzicht van kengetallen met bijbehorende streefwaarden. Nauwkeurig geregistreerde afkalldata, tocht- en inseminatiedata aangevuld met de bevindingen van drachtigheidsdiagnostiek vormen de minimale set aan kengetallen om de vruchtbaarheidsstatus op een bedrijf te kunnen beoordelen. Daarnaast is het belangrijk dat de veehouder een goede administratie bijhoudt van de door de dierenarts gestelde diagnose van vruchtbaarheidsaandoeningen, en alle ingestelde behandeling(en) nauwkeurig registreert. Een volledige registratie is nodig om een therapie evaluatie uit te kunnen voeren en daar waar nodig therapieën eventueel te kunnen aanpassen.

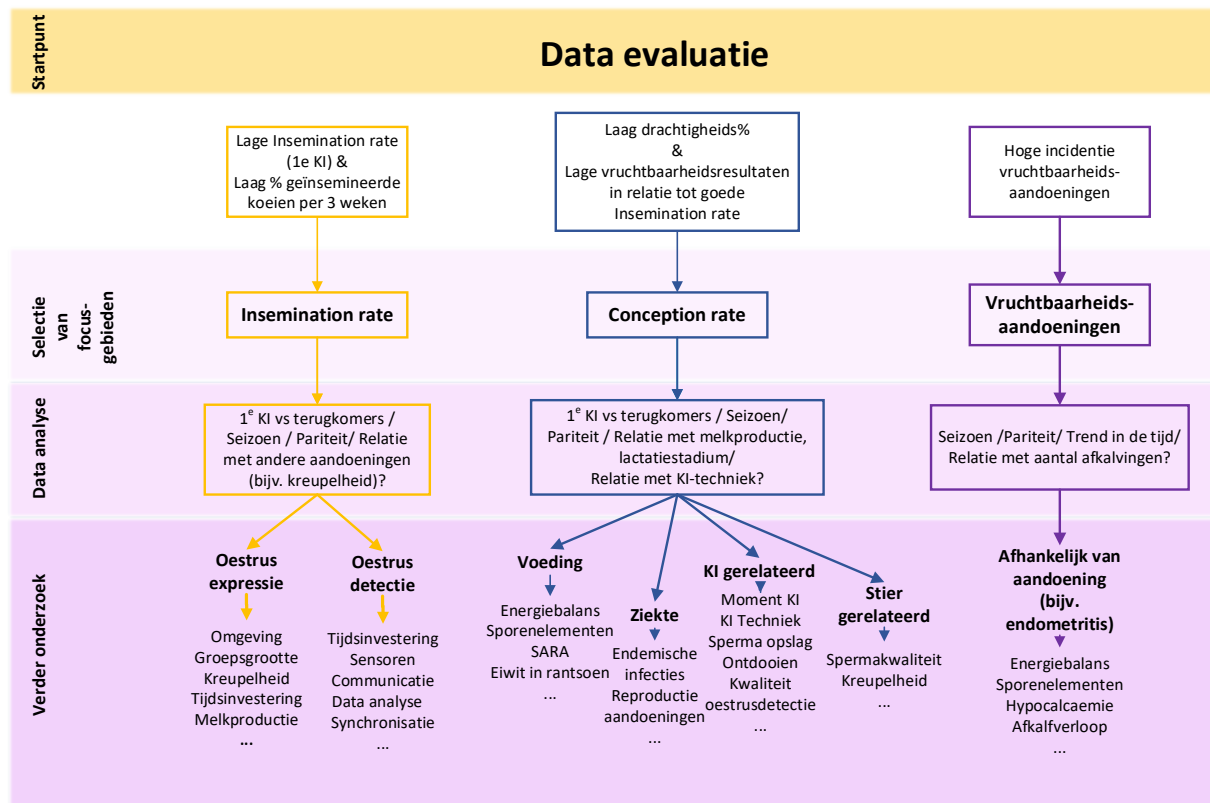
- Beoordeling van de vruchtbaarheidsstatus vindt plaats op basis van de beschikbare bedrijfskengetallen uit de managementsystemen waaronder tussenkalftijd (TKT), interval afkalven- 1<sup>e</sup> inseminatie, pregnancy rate (PR) en conception rate (CR).
- Bij de beoordeling van het vruchtbaarheidsmanagement kan gebruik gemaakt worden van onderdelen in het Bedrijfsgezondheidsplan. Hierin vindt u informatie over de huisvestings- en voedingsfactoren die van invloed kunnen zijn op de vruchtbaarheidsstatus.
- Daarnaast is het belangrijk dat u in samenspraak met de veehouder een vruchtbaarheidsstrategie voor de komende periode bepaalt.

### Controles en follow-up

Deze richtlijn omvat adviezen voor het transparant en onderbouwd behandelen van melkkoeien met vruchtbaarheidsaandoeningen op basis van diagnostiek. De vruchtbaarheidsstrategie geeft weer hoelang de Vrijwillige Wacht Periode is en wanneer er eventueel met een hormoontherapie gestart wordt, met daarbij aandacht voor het vruchtbaarheidsmanagement. Ieder jaar stelt u als dierenarts samen met de veehouder de vruchtbaarheidsstrategie vast in het bedrijfsgezondheidsplan of in de verslagen van uw bedrijfsbezoek. Hiervoor wordt er gebruik gemaakt van de evaluatie van de vruchtbaarheidsstrategie van het voorgaande jaar, inclusief de beschikbare diagnostische en therapeutische informatie op dierniveau.

Minimaal eenmaal per jaar maakt u een overzicht van de vruchtbaarheidsaandoeningen van het afgelopen jaar en de daarbij behorende (hormoon)behandelingen. Hierbij evalueert u de individuele koegevallen en beoordeelt u of er eventueel sprake is van een koppelprobleem. In het laatste geval is het zeker van belang dat de kwalitatieve aspecten van het vruchtbaarheidsmanagement worden geëvalueerd. Daarnaast geldt het advies om maandelijks het hormoongebruik op individueel koe niveau te evalueren, om te monitoren of de ingezette behandelingen het beoogde succes sorteren.

## Samenvattende Flowchart



Overgenomen en aangepast uit Dairy Herd Health, M. Green (2012)



## Totstandkoming

### De leden van de Richtlijncommissie

- De heer drs. R.B.M. Bomers  
Dierenartsenpraktijk Vaassen
- De heer Drs. J. Brand  
Diergezondheidscentrum Boven-Veluwe
- Mevrouw drs. J.S. Gelauf  
Universitaire Landbouwhuisdieren Praktijk (ULP)
- De heer Drs. ing. J.P. Uiterwaal  
Slingeland Dierenartsen

### De leden van de Richtlijn Werkgroep “Vruchtbaarheidsbehandelingen als onderdeel van de veterinaire bedrijfsbegeleiding van melkveebedrijven”

- De heer drs. B.T. Scheijgrond – Voorzitter Werkgroep en VGH-bestuurslid ten tijde van het opstellen van de RL Werkgroep - practicus Dier-N-Arten, Oostende
- De heer drs. J.M. Houwing – lid practicus Dierenartsenpraktijk Noord West Groningen
- De heer drs. A.M. Pijs – lid practicus Dierenkliniek Hellendoorn Nijverdal
- De heer dr. P.L.A.M. Vos – lid wetenschappelijke ondersteuning  
Utrecht University, Dept. Population Health Sciences, afd. Gezondheidszorg  
Landbouwhuisdieren, sectie Voortplanting, Europees specialist ECAR
- Mevrouw Dr. T. van Werven – lid wetenschappelijke ondersteuning  
Universitaire Landbouwhuisdieren Praktijk (ULP), Harmelen  
Utrecht University, Dept. Population Health Sciences, afd. Gezondheidszorg  
Landbouwhuisdieren, Europees specialist ECBHM  
Directeur Vereniging Kernpraktijken Rundvee

Alle werkgroepleden hebben de verklaring belangenverstremgeling ingevuld en getekend. Op basis van deze gegevens werd geen belemmering voor deelname aan deze richtlijnwerkgroep geconstateerd. Alle werkgroepleden hebben onvoorwaardelijk inspraak gehad bij de behandeling en besluitvorming van de verschillende richtlijnonderdelen. De werkgroep Richtlijn Vruchtbaarheidsbehandelingen als onderdeel van de veterinaire bedrijfsbegeleiding van melkveebedrijven heeft haar aanbevelingen zo veel mogelijk op basis van consensus opgesteld.

De werkgroep is in de periode oktober 2018 en april 2020 zes keer bijeen geweest en heeft daarnaast vier vergaderingen online georganiseerd. Inhoudelijke verschillen zijn er die tijdens de bijeenkomsten bijna niet geweest. Wel is er veel gediscussieerd over de rol van de dierenarts in het stellen van de diagnose in het voorschrijven en toedienen hormonale behandelingen en hoe dit tot uiting moest komen in deze richtlijn, conform de huidige wet- en regelgeving.

Betrokken beleidsmedewerkers KNMvD (procedurele ondersteuning)

- De heer drs. J. van Herten
- Mevrouw drs. C. van Meurs

CONCEPT

## Input feedback

Drieënveertig select en aselekt geselecteerde praktici uit het ledenbestand van het cluster Landbouwhuisdieren van de KNMvD zijn aangeschreven met de vraag of zij feedback zouden willen geven op het concept II van de Richtlijn. Op deze uitnodiging hebben 14 praktici positief gereageerd en zij hebben feedback gegeven op Concept II van de richtlijn. Een veel voorkomend punt van feedback betrof de onduidelijkheid van het wettelijk kader met betrekking tot het voorschrijven en leveren van vruchtbaarheidshormonen door de dierenarts. De tekst van het wettelijk kader is door deze feedback aangepast.

De richtlijn is ook voorgelegd aan de volgende stakeholders:

- ZuivelNL
- CRV (Coöperatie Rundveeverbetering)
- CPD (Collectief Praktiserende Dierenartsen)
- Fidin (Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen In Nederland)

Het CPD heeft in reactie op de consultatie het volgende aangegeven “dat zij met betrekking tot professionele standaarden / veterinaire veldnormen handelt naar analogie van de humane gezondheidszorg, waarbij belangenorganisaties zoals de Landelijke Huisartsen Vereniging geen collectieve inbreng leveren op richtlijnen van organisaties die de rol vervullen als opsteller zoals de vereniging Nederlandse Huisartsen Genootschap. In lijn met de humane gezondheidszorg zal het CPD-bestuur derhalve niet ingaan op verzoeken om inbreng te leveren op professionele standaarden / veterinaire veldnormen”.

Van CRV is geen feedback ontvangen

De overige feedback van ZuivelNL en Fidin heeft geleid tot enkele veranderingen in concept II, leidend tot concept III. De feedback is kritisch bekeken en binnen de werkgroep Veterinaire Vruchtbaarheidsbegeleiding Rundvee uitgebreid bediscussieerd. Het merendeel van de veranderingen was tekstueel van aard en hebben tot meer verduidelijking geleid.

## Tijdpad

Oktober 2018 - Mei 2020

## Zoekstrategie

De benodigde literatuur is gezocht met behulp van Pubmed en Scholar. De volgende zoektermen zijn hier voor gebruikt, alleen of in combinatie met andere.

- Dairy
- Fertility
- COF /Anoestrus /Repeat breeder
- Management
- Dry period
- Oestrus
- Negative energy balance
- Suboestrus
- Herd health
- Treatment
- Welfare

– Sensors

### Geldigheidsduur van deze richtlijn

Deze richtlijn zal net als andere KNMvD-richtlijnen regelmatig geactualiseerd worden. De knelpunten bij de implementatie in de praktijk zullen nieuwe informatie opleveren. Daarnaast is de organisatie van de dierenartsenpraktijk en van de diergezondheidszorg als geheel voortdurend in beweging. Hierdoor zal het noodzakelijk zijn deze richtlijn binnen enkele jaren te herevalueren en eventueel bij te stellen.

### Financiële ondersteuning

Bij de totstandkoming van deze Richtlijn is de KNMvD financieel ondersteund door sectorpartij ZuivelNL.

### Feedback en vragen

Voor feedback op of vragen betreffende de richtlijn kunt u zich wenden tot [richtlijnen@knmvd.nl](mailto:richtlijnen@knmvd.nl)

## Noten

### Noot 1

Er zijn weinig data beschikbaar over het gebruik van vruchtbaarheidshormonen op Nederlandse melkveebedrijven. In opdracht van Kernpraktijken Rundvee is er in 2015 van een vijftal grote dierenartsenpraktijken verspreid over Nederland een inventarisatie gemaakt van het hormoongebruik op hun melkveebedrijven (Spelt, 2015). De vijf praktijken zijn geografisch over Nederland verspreid en zij vertegenwoordigen 909 melkvee UBN's en 90.029 volwassen melkkoeien. De beschikbare data waren afkomstig uit de praktijkmanagementsystemen van de 5 praktijken en gaven daarmee informatie over het totaal aantal verkochte vruchtbaarheidshormonen op melkveebedrijfsniveau. Uit deze gegevens bleek dat gemiddeld op 760 UBN's (83%) hormoonbehandelingen werden toegepast. Van het totale hormoongebruik bleek ruim 60% van de hormoonbehandelingen uit Prostaglandinen te bestaan, waarvan de meerderheid werd ingezet voor het "tochtig spuiten" van suboestriscie koeien.

### Noot 2

In de eerste 2 weken na afkalven heeft 80-100% van de koeien aantoonbaar bacteriën in de uterus. De bacteriën die hierbij het meest worden aangetoond zijn *E. coli*, *A. pyogenes*, *F. necrophorum*. De meeste koeien weten deze bacteriën succesvol uit de baarmoeder te elimineren, echter 15-20% van de koeien lukt dit niet en deze groep dieren ontwikkelt een (endo)metritis (Sheldon et al; 2009). Risicofactoren voor het ontstaan van (endo)metritis zijn doodgeboorte, dystocia, 2-ling en ret. sec. Echter ook koeien die zonder enige hulp een levend kalf ter wereld brengen kunnen een (endo)metritis ontwikkelen. Een minder goed functionerend afweersysteem is hierbij een belangrijke risicofactor. Als gevolg van een (acute) endometritis neemt het aantal open dagen toe en neemt de kans dat de koe op een succesvolle inseminatie die leidt tot dracht af (Opsomer et al; 2000).

### Noot 3

Melkkoeien ondervinden direct na afkalven een hoge behoefte aan energie en eiwit ten gevolge van de stijgende melkproductie, welke piekt op 4-8 weken na afkalven. In deze energie- en eiwitbehoefte kan maar ten dele worden voorzien door een stijging in de voeropname (droge stof opname). Het tekort wat hierdoor ontstaat wordt aangevuld vanuit lichaamsreserves. Hiermee komt de koe in een negatieve energiebalans. De ernst en de duur van de NEB hebben invloed op de diergezondheid, de melkproductie en ook op de vruchtbaarheidsstatus (Esposito et al., 2014).

Dit heeft tot gevolg dat het afweersysteem van de koe onder druk staat, net in een periode dat een goed werkend afweersysteem extra belangrijk is. De koeien in deze bewuste periode zijn daardoor gevoeliger voor het oplopen van infectieuze of non-infectieuze aandoeningen. Het gaat hierbij om retentio secundinarum, (endo)metritis, mastitis, klauwproblemen, ketose/leververvetting en lebmaagdislocaties.

Ingvarsen et al (2006) lieten zien dat de meeste infectieuze en niet-infectieuze aandoeningen bij melkkoeien vooral voorkomen in de periparturiente periode. Negentig % van de productieziekten (ret sec, LDL, ketose, metritis, mastitis, cystes) komen voor in het begin van de lactatie, nog voordat de koe de top van haar lactatie bereikt heeft. Al deze ziekten hebben in meer of mindere mate, direct of indirect invloed op de vruchtbaarheid gedurende de betreffende lactatie (Crowe, 2008).

#### Noot 4

Diverse studies hebben de sensitiviteit en specificiteit van beide vormen van diagnostiek onderzocht. De toegevoegde waarde van ultrasound boven rectaal exploreren hangt onder andere af van naar welke structuren men op zoek is. Wanneer men een midcyclisch CL wil detecteren laat rectaal onderzoek een lage sensitiviteit en een hoge specificiteit zien, terwijl diagnostiek mbv ultrasound onderzoek een hoge sensitiviteit en een lage specificiteit vertoont (Bicalho et al., 2008). De diagnostiek van een jong (dag 1-7 na oestrus) of oud CL (dag 17-20 na oestrus) is zowel met rectaal onderzoek als via ultrasound onderzoek van zeer beperkte waarde. De detectie van ovariële antrale follikels (afhankelijk van de diameter) gaat significant beter met ultrasound onderzoek (Pieterse et al., 1990). Follikels met een diameter van > 10 mm werden met behulp van ultrasound in 91% van de gevallen gedetecteerd, terwijl met rectaal onderzoek 71% van de follikels werd gediagnosticeerd. De accuratesse voor de detectie van kleinere follikels nam enorm af. Bij een follikelomvang van 5-10 mm werd slechts 21.5% met rectaal exploreren gedetecteerd tegenover 34.2% met behulp van ultrasound.

#### Noot 5

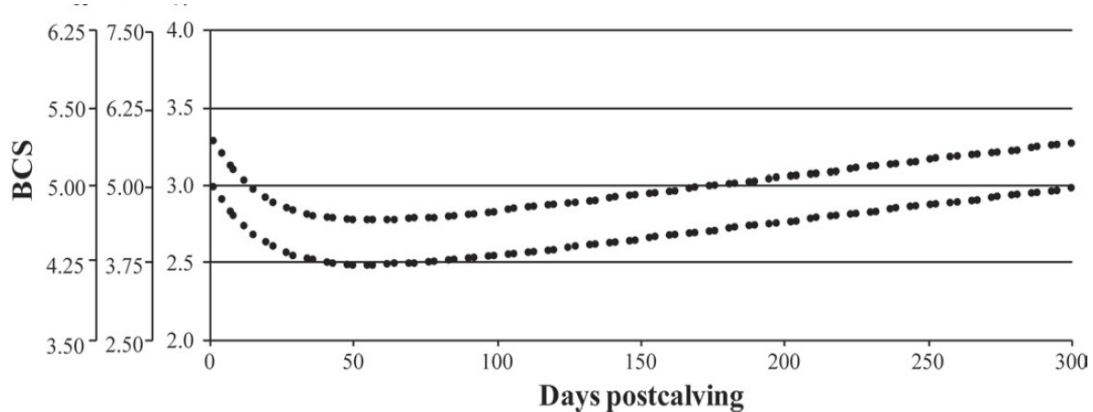
Vruchtbaarheidskengetallen worden verstrekt door de verschillende managementsprogramma's (Veemanager/PirDAP, Agrovision, Unifomr Agri, Cowmanager, etc.). Deze programma's berekenen op basis van tochtigheidsdata, inseminatiedata en afkalldata een set aan kengetallen, dat de vruchtbaarheidsstatus van het bedrijf weergeeft. Een deel van de benodigde data komt uit het I&R-systeem en een deel moet door de veehouders zelf worden ingegeven, zoals tochtigheidsdata. Hoe minder data er in het managementsysteem worden ingevoerd, des te onvollediger en onbetrouwbaarder de gegenereerde kengetallen zullen zijn.

De *Insemination Rate* (IR) geeft aan hoeveel dieren er per tijdseenheid (bijv. 21 dagen) zijn geïnsemineerd ten opzichte van het aantal dieren dat beschikbaar was voor inseminatie. Dit kengetal geeft informatie over de oestrusexpressie en oestrusdetectie. De *Conception rate* (CR) geeft het percentage dieren weer dat in een bepaalde periode na een inseminatie drachtig is geworden. Door Insemination rate en Conception rate te vermenigvuldigen krijg je de Pregnancy rate, het aantal dieren dat drachtig is geworden in een bepaalde periode, ten opzichte van het totaal aantal dieren dat beschikbaar was voor inseminatie. De rekenregels die worden gebruikt om kengetallen te berekenen verschillen tussen de managementprogramma's, waardoor een vergelijk lastig wordt. Daarnaast moet men zich realiseren dat de berekening van deze kengetallen voor kleine bedrijven (<100 koeien) een grote onnauwkeurigheid bevatten.

#### Noot 6

Een goede vruchtbaarheid is afhankelijk van veel goed functionerende fysiologische processen. Tijdens de ovulatie moet er een eikel van goede kwaliteit vrijkomen, dat vervolgens op het juiste tijdstip (< 4-6 uur) bevrucht moet worden. Het ontstane embryo zal vervolgens vanaf dag 9 leeftijd voldoende signaal-eiwitten (oa. INF-t) moeten afgeven om de koe op de 'hoogte te brengen' van zijn/haar aanwezigheid (proces van maternale herkenning van de dracht). Hiermee wordt de afgifte van prostaglandine F2 $\alpha$  vanuit de uterus en dus het in regressie gaan van het corpus luteum (anti-luteolytische mechanisme) voorkomen, zodat de dracht in stand blijft. Uiteindelijk moet het uterumilieu ontvankelijk zijn voor implantatie, waardoor er daadwerkelijk innesteling (vanaf dag 21 na KI) van het embryo plaatsvindt. Al deze factoren worden beïnvloed door de historische en huidige

energiebalans van de koe. Hiermee is de energiebalans de meest waarschijnlijke niet-management factor die de vruchtbaarheidsstatus beïnvloedt (Stockdale, 2001). Veel studies hebben aangetoond dat de BCS in het begin van de lactatie negatief geassocieerd is met het interval partus – 1<sup>e</sup> inseminatie en positief geassocieerd met de kans op oestrusdetectie voor het geplande moment van inseminatie (Roche et al., 2007, Peter et al., 2009).



Figuur 1. Toegestane range van de BCS waarmee de koe optimaal produceert binnen haar genetische mogelijkheden en het managementsysteem, zonder een aantasting van vruchtbaarheid, diergezondheid en dierenwelzijn (Aangepast van Chagas et al, 2007).

Ook is er een effect van de BCS begin lactatie en de kans op dracht. De afname van BCS na afkalven, is negatief geassocieerd met het aantal dagen tot conceptie en drachtigheidspercentage na 1<sup>e</sup> KI (Butler en Smith, 1998; Suriyasathaporn et al., 1998). Een verval van 0,5 punt BCS (in het 5-punten systeem) leidt al tot een 6% lager drachtigheidspercentage na 1<sup>e</sup> KI (Roche et al., 2007). Het verval in BCS na afkalven heeft meer effect op de vruchtbaarheidsresultaten dan de absolute waarde van de BCS. Juist die afname in BCS verstoort veel fysiologische (voortplantings)processen onder andere op de regulatie van de hypothalamus-hypofyse as. Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar het beïnvloeden van de BCS na afkalven door middel van verschillende voedingsregimes (Friggens et al., 2007; Delaby et al., 2009), met als conclusie dat het lastig is om de BCS na afkalven met voedingsmaatregelen goed te sturen. De conclusie uit deze onderzoeken luidt dat de BCS *op* moment van afkalven de beste sturing is voor het verval van BCS *na* afkalven en is hiermee indirect een van de belangrijkste factoren die van invloed is op de vruchtbaarheid. Naast de indirecte effecten op vruchtbaarheid heeft de BCS op moment van afkalven tevens invloed op de droge stof opname begin lactatie, de melkproductie en immuniteitsstatus van de koe en is daarmee direct het meest invloedrijke tijdpunt in de lactatie van de koe! De optimale BCS voor vruchtbaarheid ligt op het moment van afkalven tussen 3.0 – 3.25.

## Noot 7

Een schone afkalfstal is belangrijk voor een goede hygiëne tijdens de partus. Daarnaast is het van belang dat het verplaatsen van de koe naar de afkalfstal zo min mogelijk effect heeft op het verloop van de partus. Een studie van Proudfoot et al. (2013) heeft de effecten onderzocht van het tijdstip waarop koeien naar de afkalfruimte werden verplaatst op het verloop van de partus. Koeien werden of 3 dagen voor de verwachte afkalfdatum verplaatst of op het moment dat zicht de eerste gedrags- of fysieke verschijnselen van een naderende partus aankondigden. Deze kenmerken werden genoteerd en achteraf, nadat de koeien gekalfd hadden ingedeeld in 3 categorieën:

- Verplaatst voor de partus
- Verplaatst tijdens begin fase I (plots opuiëren, wegvallen van de banden)
- Verplaatst tijdens eind fase I – overgang fase II (slijm, bloed, abdominale contracties)

De koeien die aan het einde van fase I (begin fase II) waren verplaatst lieten een vertraagde fase II van de partus zien, met name veroorzaakt door een kortere ligtijd tijdens de uitdrijffase. Tevens riepen koeien die in de latere fase van de partus werden overbracht naar de afkalfruimte meer aandacht op van de reeds aanwezige koeien, waarschijnlijk door hun afwijkend gedrag of door de geur van de amnionvloeistof. Er werd geen verschil in het partus verloop gevonden tussen de koeien die enkele dagen voor de partus werden over geplaatst en de koeien die aan het begin van fase I naar de afkalfruimte gingen.

### Noot 8

Kreupelheid heeft een duidelijk effect op de vruchtbaarheidsstatus van het melkveebedrijf. Verschillende studies hebben aangetoond dat kreupelheid kan leiden tot een verlenging van de intervallen afkalven – 1<sup>e</sup> inseminatie en afkalven – conceptie (Orgel et al., 2014). Daarnaast geven verschillende studies een lagere conception rate en een verminderde intensiteit van oestrusexpressie in kreupel koeien aan (Morris et al., 2011).

### Noot 9

Het belang van een goede vruchtbaarheid wordt vooral onderstreept door studies waarin wordt aangetoond dat vruchtbaarheid de belangrijkste reden voor afvoer is op melkvee bedrijven (Ahlman et al., 2011). Hiermee is vruchtbaarheid een belangrijke factor in het verhogen van de duurzaamheid van het melkveekoppel. Het mag duidelijk zijn dat de eerste stap in het vruchtbaarheidsmanagement een goede oestrusdetectie is. Een goede oestrusdetectie is een voorwaarde om koeien op het juiste tijdstip te insemineren: 12-24 uur voordat de ovulatie plaatsvindt (Figuur 2).

| Kans op een succesvolle inseminatie en dracht                                                |                                                                                                                                                                                       |                |                               |    |                                                                                                             |                 |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|
| Slecht<br><10%                                                                               | Matig<br>10-20%                                                                                                                                                                       | Goed<br>20-40% | Optimale periode KI<br>40-50% |    | Goed<br>20-40%                                                                                              | Matig<br>10-20% |    |
| -10                                                                                          | 0 uur                                                                                                                                                                                 | 5              | 10                            | 15 | 20                                                                                                          | 25              | 30 |
| Onrust/aandacht<br>Loeien/isoleren<br>Bespringen<br>Meer staan<br>Snuffelen/likken<br>Ruiken | Verhoogde activiteit<br>Bespringen/besprongen worden<br>Vulva gezwollen en rose-rood<br>Helder, dradentrekkend tochtstijm<br>Daling melkgift/voeropname<br><b>STAANDE TOCHT (40%)</b> |                |                               |    | Geen stagedrag<br>Minder actief<br>Niet springen<br>Afname interesse<br>Afbloeden (80%)<br>Melkgift normaal |                 |    |
| Voortocht                                                                                    | Periode optreden staande tocht                                                                                                                                                        |                |                               |    | Na tocht                                                                                                    |                 |    |

PLAM Vos/Kempraktijken 2016

Figuur 2. Schematische weergave van het optimale inseminatiemoment en de daarbij behorende kans op dracht.

Door de toename van de bedrijfsomvang met de daarbij behorende werkdruk en de niet-optimale personele voorzieningen ontbreekt het op veel bedrijven aan tijd voor een goede oestrusdetectie (optimaal: in rust min. 3 maal per dag 20-30 min). Het gebruik van activiteitenmeters kan hierin uitkomst bieden. In de literatuur zijn de oestrusdetectie percentages weergegeven voor zowel de visuele oestrusdetectie als de oestrusdetectie met behulp van activiteitenmeters.



Het gebruik van activiteitenmeters (als poot- of als neksensor) kan de efficiëntie van de oestrusdetectie verhogen en daarmee het inseminatiemoment verbeteren. Verschillende studies hebben aangetoond dat het optimale inseminatiemoment is op 5-17 uur nadat er verhoogde activiteit is gemeten door de activiteitenmeters. In Tabel 2 wordt de sensitiviteit en Positief Voorspellende Waarde van de verschillende activiteitenmeters weergegeven. Een hoge sensitiviteit betekent weinig vals negatieve meldingen en een hoge Positief Voorspellende Waarde betekent weinig vals positieve meldingen. De sensitiviteit van de sensoren vertoont een range van 36%-78% en is daarmee hoger dan de sensitiviteit van de visuele oestrusdetectie (20%-59%). Wanneer de poot- en neksensoren met elkaar worden vergeleken vertonen de pootsensoren een hogere sensitiviteit, maar een lagere Positief Voorspellende Waarde dan de halssensoren.

Ondanks de hoge investeringskosten hebben verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat de investering in sensoren voor automatische oestrusdetectie rendabel is voor de meeste melkveebedrijven (Rutten et al., 2014; Pfeiffer et al. 2020). Vanuit een economisch oogpunt is een tijdsinvestering in visuele oestrusdetectie minder rendabel dan een financiële investering in activiteitenmeters. De netto winst die de investering in activiteitenmeters oplevert is sterk afhankelijk van het vruchtbaarheidsmanagement zoals dat werd uitgevoerd voor de aanschaf van de activiteitenmeters (Pfeiffer et al, 2020).

Tabel 2. Sensitiviteit en de Positief Voorspellende Waarde (PPV) van de verschillende oestrusdetectie hulpmiddelen (Roelofs en van Erp, 2015).

| References                      | EDT                                    | Sensitivity<br>% | PPV<br>% | Housing | GS   |
|---------------------------------|----------------------------------------|------------------|----------|---------|------|
| Palmer <i>et al.</i> , 2010     | pressure sensing device                | 69               | 97       | pasture | P4   |
|                                 | tail paint                             | 65               | 94       |         |      |
|                                 | VO <sup>1</sup> (3 times/day, 20 min.) | 59               | 97       |         |      |
| Palmer <i>et al.</i> , 2010     | pressure sensing device                | 37               | 77       | indoors | P4   |
|                                 | tail paint                             | 26               | 92       |         |      |
|                                 | VO <sup>1</sup> (3 times/day, 20 min.) | 20               | 100      |         |      |
| Holman <i>et al.</i> , 2011     | neck mounted collar                    | 59               | 94       | indoors | P4   |
|                                 | pedometer                              | 63               | 74       |         |      |
|                                 | VO <sup>2</sup> (6 times/day, 10 min.) | 57               | 93       |         |      |
| Kamphuis <i>et al.</i> , 2012   | neck mounted collar                    | 78               | 78       | pasture | P4   |
|                                 | tail paint                             | 91               | 95       |         |      |
| Chanvallon <i>et al.</i> , 2014 | neck mounted collar                    | 62               | 83       | indoors |      |
|                                 | pedometer                              | 71               | 71       |         |      |
| Michaelis <i>et al.</i> , 2014  | neck mounted collar                    | 36               | 84       | indoors | 21dp |
|                                 | VO <sup>2</sup> (2 times/day, 30 min.) | 34               | 75       |         |      |
| Hockey <i>et al.</i> , 2010     | neck mounted collar                    | 90               | 76       | pasture | P4   |
| Jónsson <i>et al.</i> , 2011    | pedometer                              | 89               | 84       | indoor  | preg |
| Aungier <i>et al.</i> , 2012    | neck mounted collar                    | 72               | 67       | pasture | P4   |
| Talukder <i>et al.</i> , 2015   | neck mounted collar                    | 80               | 67       | pasture | P4   |

VO = visual observation;<sup>1</sup>Visual observation of standing to be mounted;<sup>2</sup>Visual observation of vulva sniffing/being sniffed, chin-resting/being chin-rested on, mounting other cows and standing to be mounted, mucoid or bloody vaginal discharge; GS = golden standard for true estrus period; P4 = 2 or 3 times weekly milk sampling for progesterone concentrations; 21dp = 21-day cow-periods according to the cycle length; preg = confirmed pregnancy.

#### Noot 10

Vruchtbaarheidsbehandelingen worden al jaren op melkveebedrijven toegepast. De werkgroep is zich ervan bewust dat dat er in het veld op verschillende manieren mee wordt omgegaan. Naast dierenartsen zijn er ook andere erfbetreders die zich richten op de vruchtbaarheid van de koe, zoals medewerkers van KI-organisaties. In de feed-back die is geformuleerd door de lezers van de tweede versie van deze Richtlijn is aangegeven dat meer duidelijkheid over ieders verantwoordelijkheden wenselijk zou zijn. De werkgroep hoopt dan ook dat deze richtlijn hierin meer duidelijkheid biedt.

## Referenties

- Ahlman, T., B. Berglund, L. Rydhmer, and E. Strandberg. 2011. Culling reasons in organic and conventional dairy herds and genotype by environment interaction for longevity. *J. Dairy Sci.* 94:1568– 1575. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3483>.
- Battocchio, M., Gabai G, Mollo A, Veronesi MC, Soldano F, Bono G, et al. Agreement between ultrasonographic classification of the CL and plasma progesterone concentration in dairy cows. *Theriogenology* 1999;51:1059–69.
- Bicalho, R.C., K.N. Galvão, C.L. Guarda, J.E.P. Santos. Optimizing the accuracy of detecting a functional corpus luteum in dairy cows. *Theriogenology*, 70 (2008) pp 199–207.
- Butler, W. R., and R. D. Smith. 1989. Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 72:767–783.
- Chagas, L.M., Bass, J.J., Blache, D., Burke, C.R., Kay, J.K., Lindsay, D.R., Lucy, M.C., Martin, G.B., Meier, S., Rhodes, F.M., Roche, J.R., Thatcher, W.W., and Webb, R. Invited review: New perspectives on the roles of nutrition and metabolic priorities in the subfertility of high-producing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2007; 90: 4022–4032.
- Crowe, M.A. Resumption of ovarian cyclicity in postpartum beef and dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals* 43 (Suppl. 5):20-28.
- Green, M. Dairy Herd Health, 1e druk 2012, Cabi Publishing, UK
- Delaby, L., P. Faverdin, G. Michel, C. Disenhaus, and J. L. Peyraud. 2009. Effect of different feeding strategies on lactation performance of Holstein and Normande dairy cows. *Animal* 3:891–905.
- Esposito, G., Irons PC, Webb EC, Chapwanya A. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim Reprod Sci.* 2014 Jan 30;144(3-4):60-71. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.11.007. Epub 2013 Dec 5.
- Firk, R., E. Stamer, W. Junge, J. Krieter Automation of oestrus detection in dairy cows: A review *Livest. Prod. Sci.*, 75 (2002), pp. 219-232.
- Friggens, N.C., P. Berg, P. Theilgaard, I. R. Korsgaard, K. L. Ingvarsen, P. L. Lovendahl, and J. Jensen. 2007. Breed and parity effects on energy balance profiles through lactation: evidence for genetically driven body reserve change. *J. Dairy Sci.* 90:5291–5305.
- Inchaisri C., R. Jorritsma, P. Vos, G.C. van der Weijden, H. Hogeveen. Economic consequences of reproductive performance in dairy cattle. *Theriogenology*, 74 (2010), pp. 835-846.
- Ingvarsen K.L. Feeding- and management-related diseases in the transition cow: Physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Anim Feed Sci and Tech.* 2006. March;126 (3-4):175-213.
- Lucey, S., Rowlands G, Russell A. The association between lameness and fertility in dairy cows. *Vet Rec.* 1986;118(23):628–31.
- Morris, M.J., Kaneko K, Walker SL, Jones DN, Routly JE, Smith RF, Dobson H. Influence of lameness on follicular growth, ovulation, reproductive hormone concentrations and estrus behavior in dairy cows. *Theriogenology*. 2011 Sep 1;76(4):658-68. doi: 10.1016/j.theriogenology.2011.03.019. Epub 2011 May 23.
- Opsomer, G., M Coryn, H Deluyker, A. de Kruif. An analysis of ovarian dysfunction in high yielding dairy cows after calving based on progesterone profiles. *Reprod Dom Animals* (33), 1998.

Orgel, C., Ruddat I, Hoedemaker M. Prevalence and severity of lameness in early lactation in dairy cows and the effect on reproductive performance. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere*. 2016 Aug 17;44(4):207-17. doi: 10.15653/TPG-150624. Epub 2016 Jun 1.

Peter, A.T., Vos PL, Ambrose DJ. Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology*. 2009 Jun;71(9):1333-42. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.11.012.

Pfeiffer, J., M. Gandorfer, and J. F. Ettema. Evaluation of activity meters for estrus detection: A stochastic bioeconomic modeling approach. *J Dairy Sci*. 2020 Jan;103(1):492-506. doi: 10.3168/jds.2019-17063.

Pieterse, M.C., Taverne MA, Kruip TA, Willemse AH. Detection of corpora lutea and follicles in cows: a comparison of transvaginal ultrasonography and rectal palpation. *Vet Rec*. 1990 Jun 02; 126(22): 552-4.

Proudfoot, K.L., M.B.Jensen, P.M.H.Heegaard, M.A.G.von Keyserling. Effect of moving dairy cows at different stages of labor on behavior during parturition. *J. Dairy Sci*. 96 (2013) :1638–1646.

Roche, J.R., Macdonald, K.A., Burke, C.R., Lee, J.M., and Berry, D.P. Associations among body condition score, body weight, and reproductive performance in seasonal-calving dairy cattle. *J. Dairy Sci*. 2007; 90: 376–391.

Roelofs, J., F. López-Gatius, R.H.F. Hunter, F.J.C.M. van Eerdenburg, C. Hanzen When is a cow in estrus? Clinical and practical aspects. *Theriogenology*, 74 (2010), pp. 327-344.

Roelofs, J.B., E. van Erp-van der Kooij. Estrus detection tools and their applicability in cattle: recent and perspectival situation. *Anim. Reprod*, v.12, n.3, p.498-504, Jul./Sept. 2015.

Rutten, C.J., A.G.J. Velthuis, W. Steeneveld, H. Hogeveen Invited review: Sensors to support health management on dairy farms. *J. Dairy Sci.*, 96 (2013), pp. 1928-1952.

Rutten, C.J., Steeneveld W, Inchaisri C, Hogeveen H. An ex ante analysis on the use of activity meters for automated estrus detection: to invest or not to invest? *J Dairy Sci*. 2014 Nov;97(11):6869-87. doi: 10.3168/jds.2014-7948. Epub 2014 Sep 18

Saint-Dizier, M., and S. Chastant-Maillard. 2011. Towards an automated detection of oestrus in dairy cattle. *Reprod. Domest. Anim*. 47:1056–1061.

Sheldon, I.M., J Cronin, L Goetze, G Donofrio. Defining postpartum uterine disease and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. *Biol Reprod*. 2009 Dec;81(6):1025-32. doi: 10.1095/biolreprod.109.077370.

Spelt, P. Welke verbanden kunnen er worden aangetoond tussen bedrijfsgrootte en bedrijfsbegeleiding en het gebruik van vruchtbaarheidshormonen in de melkveehouderij? *Afstudeerscriptie HAS Dronten*, 2015.

Stockdale, C. R. 2001. Body condition at calving and the performance of dairy cows in early lactation under Australian conditions: A review. *Aust. J. Exp. Agric*. 41:823–829.

Suriyasathaporn, W., M. Nielen, S. J. Dieleman, A. Brand, E. N. Noordhuizen-Stassen, and Y. H. Schukken. 1998. Use of Cox proportional-hazards model with time-dependent covariates to evaluate the relationship between body-condition score and the risks of first insemination and pregnancy in a high-producing dairy herd. *Prev. Vet. Med*. 37:159–172.

Wathes, D.C., Fenwick, M., Cheng, Z., Bourne, N., Llewellyn, S., Morris, D.G., Kenny, D., Murphy, J., and Fitzpatrick, R. Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology*. 2007; 68S: S232–S241.

## Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee



Behorende bij de Richtlijn “Vruchtbaarheidsbehandelingen als onderdeel van de  
veterinaire begeleiding van melkveebedrijven”

Augustus 2020

## Inhoud

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Inleiding .....                                                                       | 1         |
| <i>De werkinstructie (WI).....</i>                                                    | <i>1</i>  |
| Introductie .....                                                                     | 1         |
| Doel van de WI.....                                                                   | 2         |
| Diagnostiek .....                                                                     | 2         |
| Therapie en follow up .....                                                           | 2         |
| Vrijwillige Wacht Periode .....                                                       | 3         |
| <i>Ovarieel gerelateerde aandoeningen.....</i>                                        | <i>4</i>  |
| I.    Ware anoestrus .....                                                            | 4         |
| II.   Sub-oestrus (wel cyclisch/niet tochtig (expressie/detectie)).....               | 6         |
| III.   Cysteuze ovaria (niet cyclisch/anoestrus-continue tochtig (nymphomaan)) .....  | 8         |
| IV.   Herhaalde (regelmatige) opbrekers (cyclisch, tochtig, niet drachtig na KI)..... | 11        |
| <i>Uterus gerelateerde aandoeningen .....</i>                                         | <i>13</i> |
| I. Acute metritis * .....                                                             | 13        |
| II. Chronische endometritis en pyometra* .....                                        | 14        |
| <i>Bijlage risicofactoren.....</i>                                                    | <i>15</i> |
| <i>Referenties.....</i>                                                               | <i>17</i> |

## Inleiding

In de Richtlijn “Vruchtbaarheidsbehandelingen als onderdeel van de veterinaire bedrijfsbegeleiding van melkveebedrijven” is de Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee (WI) als Appendix opgenomen. Deze Werkinstructie Vruchtbaarheidsbehandelingen Melkvee is gebaseerd op de “Werkinstructies Fertiliteitsaandoeningen”, die tot stand is gekomen in opdracht van de Vereniging Kernpraktijken Rundvee (2017). Wij willen de volgende personen hartelijk danken voor hun inzet bij de ontwikkeling van de “Werkinstructies Fertiliteitsaandoeningen” van Kernpraktijken Rundvee.

Mw. Prof. Dr. M. Nielen, (Professor Evidence-Based Veterinary Medicine, Faculteit Diergeneeskunde)

Mw. Drs. E.A.M. le Feber-Dekker (practicus, Dierenartsenpraktijk Amstel, Vecht en Venen)

Dhr. P.M. Kirkels, MSc (practicus, ULP)

Dhr. Drs. B. ten Voorde (practicus, Dierenartspraktijk Zeewolde)

Dhr. Associate Prof. Dr. P.L.A.M. Vos (ECAR specialist vruchtbaarheid, Faculteit Diergeneeskunde)

In de WI is door de Richtlijn Werkgroep op grond van voortschrijdend inzicht een aantal aanpassingen en wijzigingen doorgevoerd die aansluiten bij de opzet en doelstelling van de Richtlijn Vruchtbaarheidsbehandelingen als onderdeel van de veterinaire bedrijfsbegeleiding van melkveebedrijven.

Het structureel gebruik van vruchtbaarheidshormonen op koppelniveau (lees: het koppelbreed inzetten van Synchronisatieprogramma's als managementinstrument) is niet opgenomen in deze WI.

Tot slot, vruchtbaarheidshormonen die worden toegepast bij de voortplantingstechnieken voor de winning van embryo's en eicellen (Superovulatie/embryotransplantatie (SOET) en Ovum-Pick-Up/In Vitro Productie (OPU/IVP) van embryo's) en bij de partusinductie zijn buiten beschouwing van de richtlijn gelaten.

## De werkinstructie (WI)

### Introductie

De 'WI is tot stand gekomen op basis van beschikbare wetenschappelijke literatuur en de ingebrachte 'expert opinion' van bovengenoemde personen. Dit heeft geleid tot een WI waarin de keuze voor een vruchtbaarheidsbehandeling en het bijbehorende advies is gebaseerd op het stellen van een juiste diagnose door de dierenarts aan het individuele dier. Er wordt per behandeling een (range) schatting gegeven van de kans dat door het inzetten van de toegepaste therapie het gewenste effect wordt bereikt (ie. koe is cyclisch en/of drachtig). De volgorde van de mogelijke behandelingen heeft, tenzij anders vermeld, geen onderbouwde voorkeur. Hiermee is er ruimte voor de dierenarts om een behandeling te kiezen op basis van ervaring (best practice) , praktijkafspraken of economische aspecten.

De behandelingen (dosering en toedieningswijze) zijn gebaseerd op de informatie van de bijsluiters van het geregistreerde product (UDA) dat wordt geadviseerd. Tevens wordt in de WI gebruik gemaakt van het KNMvD Formularium Melkvee, versie december 2016 (wijziging april 2019), wanneer bijvoorbeeld een behandeling met antibiotica geïndiceerd is.

## Doelen van de WI

1. het uniformeren en standaardiseren van de vruchtbaarheidsbehandelingen bij melkvee
2. het toepassen vruchtbaarheidsbehandelingen bij melkvee op basis van “best evidence” op basis van wetenschappelijke literatuur, samen met de ingebrachte “expert opinion”
3. het beschrijven van kenmerken op grond waarvan de juiste diagnose kan worden gesteld.
4. gereserveerd gebruik van geplande inseminatieprotocollen (zogeheten ‘Timed Artificial Insemination’ (TAI) protocollen): alleen toegepast bij individuele koeien die de op bedrijfsniveau gedefinieerde grensdatum post partum hebben overschreden. Dit om een verhoogde kans van afvoer van de koe door vruchtbaarheidsproblemen te vermijden.
5. om samen met de veehouder de specifieke koe- en bedrijfsgebonden (risico)factoren (zie stroomschema’s ‘Risicofactoren Vruchtbaarheid’) die van invloed zijn op de vruchtbaarheid-status van het bedrijf in kaart te brengen en op basis hiervan waar nodig managementveranderingen te bespreken. De aanpak streeft naar het optimaliseren van de omgeving van de koe en het verhogen van de kans op het signaleren van een natuurlijke tocht (met of zonder sensoren), zodat de koe op het juiste tijdstip van de tocht wordt (kan worden) geïnsemineerd.

## Diagnostiek

In de WI wordt het stellen van de juiste diagnose door de dierenarts gebaseerd op:

- a) anamnese en historie van de koe,
- b) transrectaal (echografisch) onderzoek waarbij de complete genitaal tractus aan een zorgvuldig onderzoek wordt onderworpen, inclusief het vaststellen van vaginale uitvloeiing en springplek beschadigingen
- c) overige gegevens die beschikbaar zijn, zoals:
  1. progesteron concentraties in bloed/melk (cyclisch/drachtig), of
  2. Pregnancy Associated Glycoprotein (PAG) concentraties in de melk (drachtig).

Men dient zich te realiseren dat het stellen van een diagnose door de dierenarts onder praktijkomstandigheden een momentopname is in de cyclus van de koe. Juist het reproductiesysteem is dynamisch, waardoor er sprake is van continue veranderingen door groei en ontwikkeling van antrale follikels, corpora lutea en cysten op de ovaria. Dit maakt het stellen van de juiste diagnose niet altijd eenvoudig. Kennis en inzicht over de achtergronden van het reproductiesysteem inclusief de ervaring van de dierenarts zijn hierbij van belang.

## Therapie en follow up

### Therapie

In de WI zijn de therapieën onderbouwd en gebaseerd op de ((patho)fysiologische, biologische) achtergronden zoals deze in de wetenschappelijk literatuur zijn beschreven en worden alleen geregistreerde producten toegepast (inclusief de informatie uit de bijsluiters). Bovendien wordt er in de WI een kans op succes van de therapie genoemd, die gebaseerd is op literatuur en een expertschatting van het (te verwachten) effect van de toegepaste therapie.



### Follow up

In de WI wordt na een (in de praktijk wisselende) periode de behandelde koe opnieuw gecontroleerd voor een therapie evaluatie waarbij kan worden vastgesteld dat de koe:

- a. tochtig is gedetecteerd/ geweest,
- b. wel/niet is geïnsemineerd,
- c. cyclisch is en/of drachtig is bevonden,
- d. niet is hersteld van de gediagnostiseerde ontsporing van de cyclus of aandoening van de genitaal tractus.

### Vrijwillige Wacht Periode

Het moment post partum wanneer een veehouder en dierenarts besluiten wanneer een koe in aanmerking komt om weer geïnsemineerd te worden wordt de Vrijwillige Wacht Periode (VWP) genoemd. Deze periode is bedrijfsspecifiek en wordt o.a. bepaald door het niveau van melkproductie en de vruchtbaarheidsdoelstellingen van het bedrijf. Een veehouder kan ook besluiten om voor vaarzen en oudere kalfs koeien verschillende VWP te hanteren. Na de VWP besluit de veehouder in overleg met zijn/haar dierenarts of, en zo ja wanneer, er hormonen worden in gezet om de vruchtbaarheidsdoelstellingen te halen.

Tabel 1. In de WI wordt onderscheid gemaakt in vier periodes post partum en het advies voor interventie-en/of inseminatiebeleid op het melkveebedrijf.

|                 |                                                                                                                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>D0-D50</b>   | Biologische wachttijd, advies niet insemineren; controle involutie uterus en ovariële cycliciteit                                                    |
| <b>D50-Dx*</b>  | Vrijwillige wachtperiode, specifiek voor het bedrijf. Niet insemineren, controle op ovariële cycliciteit; Dx te bepalen door veehouder en dierenarts |
| <b>Dx - Dy</b>  | Insemineren en/of behandelen op basis van een diagnose en na overleg met de veehouder. Dy te bepalen door veehouder en dierenarts.                   |
| <b>&gt;Dy**</b> | Advies; niet afwachten en behandeling instellen op basis van diagnose; het betreft op dit moment de 'open' koeien en/of 'probleem' koeien.           |

\*Dx en Dy worden op individueel bedrijfsniveau vastgesteld e.a. in goede afstemming met de veehouder

\*\*Periode > Dy: analyse en monitoring van het aantal (%) 'open' koeien in deze groep wordt gebruikt om bij de (jaarlijkse) advisering op het rundveebedrijf de preventie van het gebruik het vruchtbaarheidshormonen te bespreken met de veehouder.

## Ovarieel gerelateerde aandoeningen (Referentie 1 t/m

### I. Ware anoestrus

Inactieve/Weinig actieve ovaria (IO/WAO; niet cyclisch/niet tochtig)

#### Definitie.

Onder 'ware anoestrus' wordt verstaan: a. inactieve ovaria (IO; geen/minimale folliculaire activiteit, follikels < 5 mm) en b. weinig actieve ovaria (WAO; folliculair actief (follikels, < 8 mm), niet cyclisch).

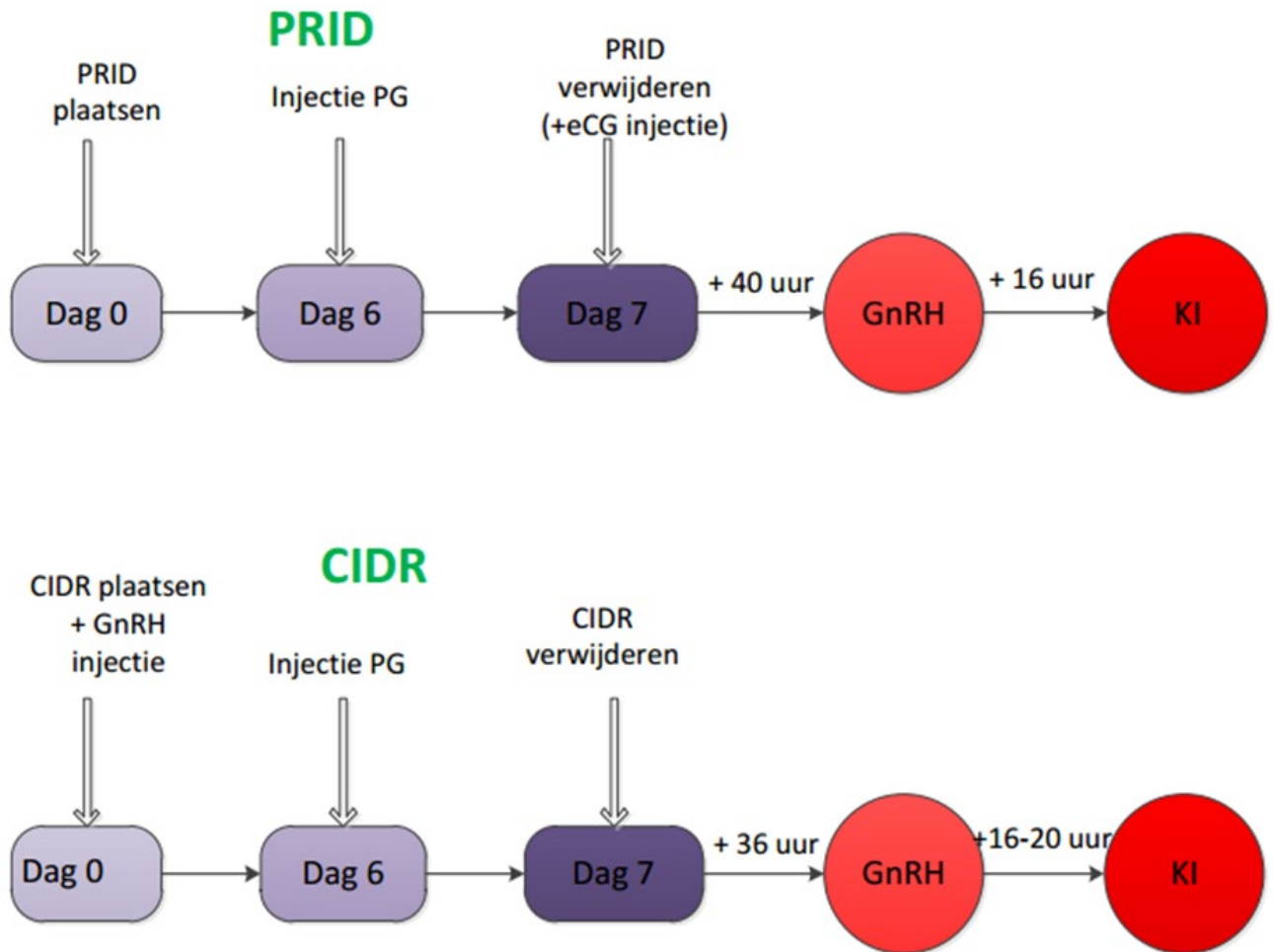
#### Diagnostiek / Kenmerken

1. Geen toniciteit uterus.
2. Geen palpabel CL: niet cyclisch.
3. IO: Geen folliculaire activiteit; kleine (boon grootte) ovaria (follikels < 2mm)
4. WAO: Weinig folliculaire activiteit; relatief kleine ovaria (follikels tot 5-8 mm).
5. Geen duidelijke asymmetrie in de afmeting tussen ovaria.

#### Keuze therapie

- |                    |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Voor Dx:</b> | Afwachten (eventueel onderliggende oorzaak verhelpen)                                                                                                                                      |
| <b>2. Na Dx:</b>   | a. Afwachten is nog steeds optie (in afstemming veehouder)                                                                                                                                 |
|                    | b. <b>PRID:</b> D0 PRID inbrengen<br>D6 PG injectie<br>D7 PRID verwijderen en eCG injectie<br>D7 + 40 uur GnRH,<br>D7 + 56uur inseminatie<br><i>kans dracht 30-60%</i>                     |
|                    | c. <b>CIDR:</b> D0 GnRH injectie + inbrengen CIDR,<br>D6 PG injectie<br>D7 verwijderen CIDR,<br>D7 + 36 uur GnRH injectie,<br>D7 + 52 tot 56 uur inseminatie.<br><i>kans dracht 30-60%</i> |
| <b>3. Na Dy :</b>  | PRID/CIDR schema's (voor de 'open' koeien)                                                                                                                                                 |

## Hormoonschema's Ware Anoestrus



### *Plan van Nazorg en evaluatie.*

Tijd tussen behandeling en controle moet tenminste 7 dagen zijn na KI . vanaf dag 7 is bij een geslaagde interventie een palpabel (echografisch zichtbaar) CL aanwezig (koe is cyclisch).

## II. Sub-oestrus (wel cyclisch/niet tochtig (expressie/detectie))

### Definitie

Onder sub-oestrus wordt verstaan: anoestrische koe die wel cyclisch wordt gediagnostiseerd maar niet tochtig is/wordt gedetecteerd: suboptimale tochtdetectie en/of ten gevolge van suboptimale tochtexpressie.

### Diagnostiek / Kenmerken\*

1. Folliculaire groeigolven en wel/niet aanwezigheid van dominant follikel.
2. Palpabel CL (3-4 cm) tussen dag 7 en 17 (luteale fase van de cyclus) of preovulatoire follikel (folliculaire fase van de cyclus).
3. Verschil in toniciteit uterus afhankelijk van cyclus stadium; sterk tonische uterus + glashelder/draden trekkend tochtstijm: folliculaire fase; niet/minder duidelijk tonische uterus: luteale fase van de cyclus. Toniciteit van de uterus bij RE direct beoordelen
4. Koe voorspellen (schatten) in de cyclus

\*Afhankelijk van cyclusstadium en het moment van RE/Echografie controle

### Therapie

**1. Voor Dx:** Afwachten en optimale tochtdetectie, koe is cyclisch.

**2. Na Dx:**

- a. Afwachten is een optie.
- b. 1x PG injectie + inseminatie op oestrusdetectie.

*kans op oestrus 40-50%*

*kans op dracht 20-25%*

- c. 2x PG injectie interval 12 dagen + inseminatie op oestrusdetectie

*kans op oestrus 40-50%*

*kans op dracht 20-35%*

**3. Na Dy:**

- a. Afwachten is geen optie.
- b. PRID: D0 PRID inbrengen,  
D6 PG injectie,  
D7 PRID verwijderen  
D7 + 40 uur GnRH,  
D7 + 56 uur inseminatie.

*kans op dracht 30-60%*

- c. CIDR: D0 GnRH injectie + inbrengen CIDR,  
D6 PG injectie, D7 verwijderen CIDR,  
D7 + 36 uur GnRH injectie,  
D7 + 52 tot 56 uur inseminatie.

*kans op dracht 30-60%*

- d. 'Korte' OvSynch (CL aanwezig; opstarten luteale fase):

D0 PG injectie  
D0 + 48 uur GnRH injectie  
D0 + 64 uur (na PG injectie) inseminatie

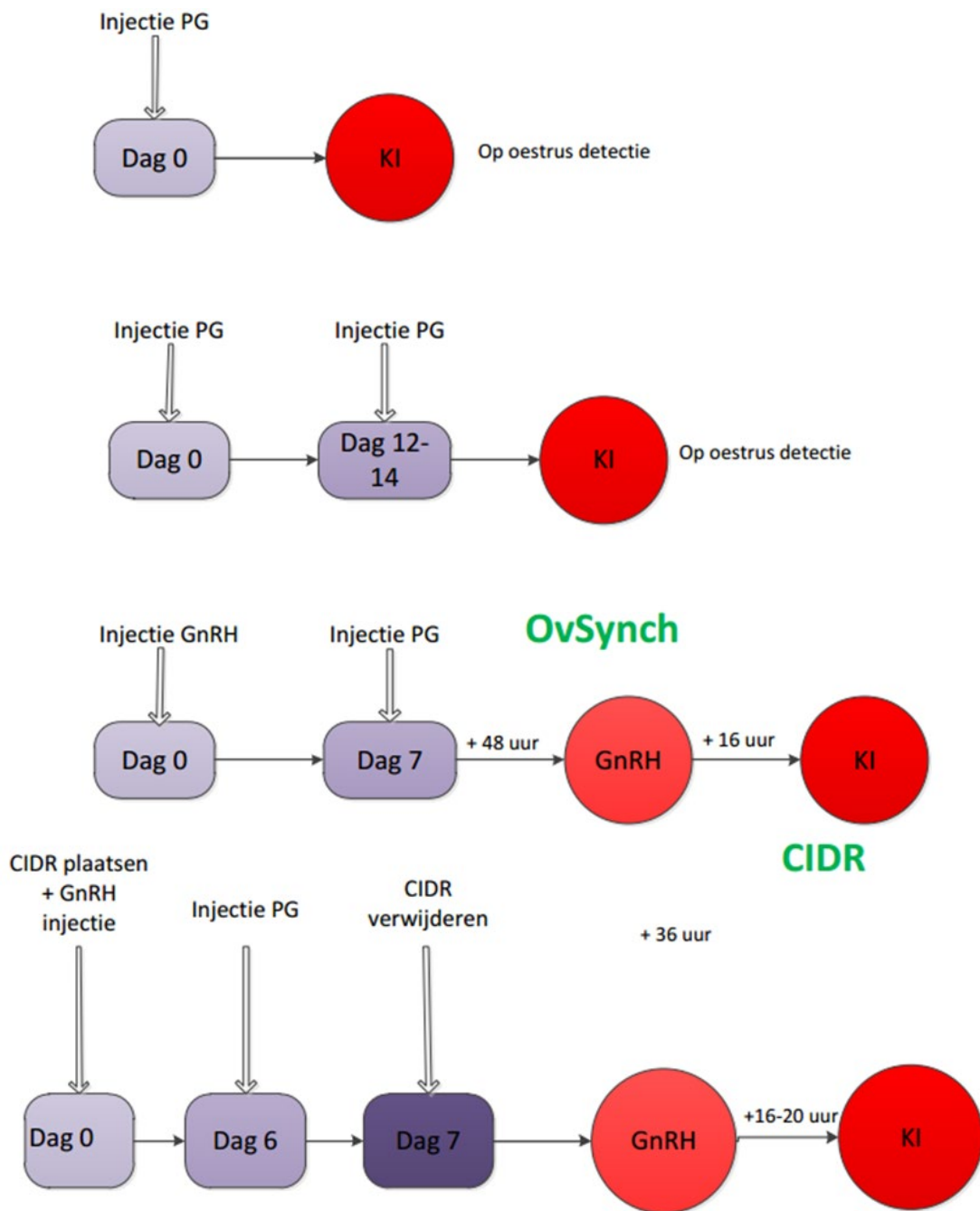
*kans op dracht 30-60%*

- e. OvSynch\*: D0 GnRH injectie, (bij PreOvSynch 7-8 dagen na tocht\*)  
D7 PG injectie,  
D7 + 48 uur GnRH injectie,  
D7 + 64 uur inseminatie.

*kans op dracht is 30-60%*

\*PreOvSynch: eventueel combineren met presynchronisatie: 2 maal PG injectie met 12 dagen interval voorafgaand aan de OvSynch

## Hormoonschema's Sub-oestrus



### Nazorg en evaluatie

Controleer of koe tochtig is geworden en is geïnsemineerd binnen 21 dagen na de behandeling

### III. Cysteuze ovaria (niet cyclisch/anoestrus-continue tochtig (nymfomaan))

#### Definitie

Cysteuze ovaria (Cystic Ovarian Disease) is een pathologische ontsporing waarbij sprake is van de aanwezigheid van een (of meerdere) grote ovariële cysten (antrale follikel(s) > 20-25 mm in afwezigheid van een palpabel CL. Ovariële cysten zijn in te delen in twee categorieën: (multi-) folliculaire (oestrogeen actief/geen progesteron productie) en luteale cysten (progesteron productie).

#### Diagnostiek / Kenmerken

1. Afwezigheid palpabel CL.
2. Geen toniciteit uterus.
3. Folliculaire cyste<sup>1,2</sup>: mono-folliculaire cyste (diameter > 25 mm) of een multi-folliculaire cyste (verschillende follikels >20 mm).
4. Luteale cysten<sup>3</sup>: cyste groter dan 25 mm met een geluteïniseerde wand van 3-6 mm en mogelijke aanwezigheid van intraluminale trabekels bij echografisch onderzoek (+ geen 'ovulatieplek').
5. Bij nyfomanie: 'bandeloos', 'inzakken' van de ligamenten sacro-tuberales

#### Opmerkingen:

1. De aanwezigheid van een palpabel/echografisch zichtbaar folliculaire cyste samen met een palpabel/echografisch zichtbaar CL betekent: de koe is cyclisch.
2. Bij voorkeur een folliculaire cyste niet actief 'wegknippen' ivm het risico op vergroeiingen maar (transvaginaal) punteren
3. De koe wordt behandeld als een suboestrus koe. Een goede/juiste diagnose (met echografie!) is van belang. Bij twijfel behandelen als folliculaire cyste. Niet (transvaginaal) punteren i.v.m. risico op bloedingen en is tevens niet zinvol omdat een luteale cyste progesteron produceert.

#### Therapie van folliculaire cyste

##### 1. Voor Dx:

Advies is om dieren te behandelen (ondanks hoge 'self curing rate' van cysten in deze fase post partum) omdat het op tijd post partum hervatten van de cycliciteit voor D50 de kans op dracht na inseminatie verhoogd. Na Dx is het advies om direct na de behandeling te insemineren op oestrus detectie.

- a. Cyste(n) punctie heeft de voorkeur<sup>1</sup>; binnen 21 dagen in oestrus
- b. Cyste(n) punctie + GnRH injectie: binnen 21 dagen in oestrus.
- c. GnRH injectie: binnen 21 dagen in oestrus.
- d. GnRH + PG injectie, interval 7-10 dagen: binnen 6 dagen in oestrus.\*\*

*\*\*kans op dracht 20-25%*

*Kans op oestrus is bij al deze therapieën tussen de 40-95%.*

1. Uit de literatuur is niet een eenduidige voorkeur uit te spreken. Echter in het kader van restrictief hormoongebruik kan cyste punctie de voorkeur hebben.

##### 2. NA Dx: zie advies van 'voor Dx'

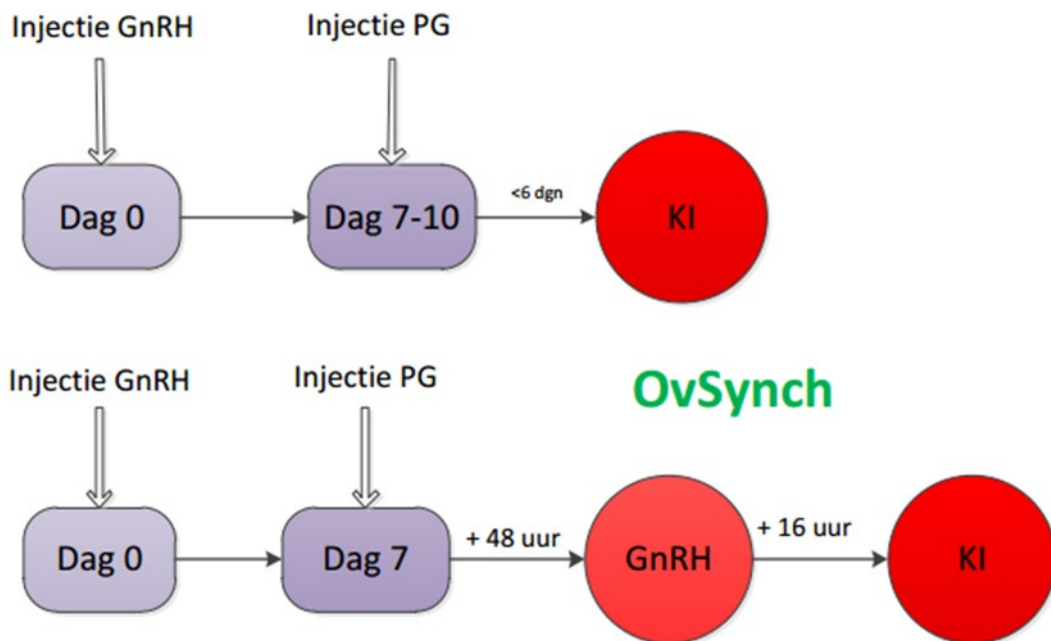
### 3. Na Dy: "open" dieren behandelen + geplande inseminatie

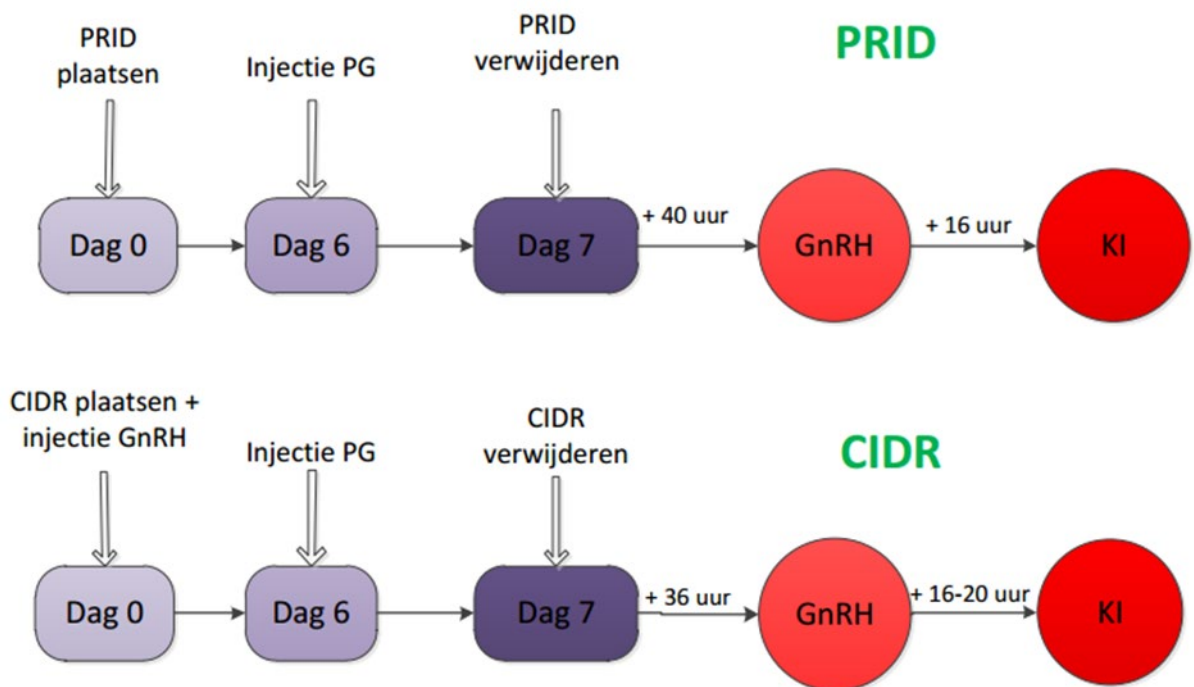
- a. PRID\*: D0 PRID inbrengen,  
D6 PG injectie,  
D7 PRID verwijderen  
D7 + 40 uur GnRH,  
D7 + 56 uur inseminatie. kans op dracht 30-60%
- b. CIDR\*: D0 GnRH injectie + inbrengen CIDR,  
D6 PG injectie,  
D7 CIDR verwijderen,  
D7 + 36 uur GnRH injectie,  
D7 + 52 tot 56 uur inseminatie. kans op dracht 30-60%
- c. OvSynch\*: D0 GnRH injectie,  
D7 PG injectie,  
D7 + 48 uur GnRH injectie,  
D7 + 64 uur inseminatie. kans op dracht 30-60%

\*a, b en c kunnen gecombineerd worden met cyste(n) punctie uitgevoerd bij de start van de behandeling

NB: De kans op dracht bij PRID/CIDR/OvSynch is 30-60% omdat je gebruik maakt van geplande inseminatie en direct de dieren therapeutisch behandelt.

### Hormoonschema's Cysteuze Ovaria





#### *Plan van nazorg en evaluatie.*

Afhankelijk van de gekozen therapie kun je een koe weer in oestrus verwachten met een maximum van 1 cycluslengte (gemiddeld 21 dagen). Focus moet liggen op het controleren van de aanwezigheid van een CL (koe is weer in cyclus) of een geluteïniseerde cyste. Bij een recidief kan opnieuw voor de primaire of een van de alternatieve therapieën gekozen worden.



#### IV. Herhaalde (regelmatige) opbrekers (cyclisch, tochtig, niet drachtig na KI)

##### Definitie

‘Herhaalde Opbrekers’ (Repeat Breeder Cows) zijn dieren die regelmatig cyclisch zijn iedere 3 weken en goed detecteerbare tochtigheid vertonen, maar na 3 of meer uitgevoerde inseminaties nog niet drachtig verklaard zijn.

##### Diagnostiek / Kenmerken

1. Regelmatig cyclisch en tochtig.
2. Op basis van tochtigheid 3 of meer keer geïnsemineerd.
3. Geen (zichtbaar) klinische afwijkingen\*.

\* De ‘herhaalde opbreker’ vertoont geen zichtbare klinische verschijnselen terwijl er in de genitaal tractus wel anatomisch-functionele afwijkingen aanwezig kunnen zijn, bijv. geblokkeerde eileiders, vergroeiingen van/met de bursa ovarica, hydrosalpinx. Er kan sprake zijn van een subklinische endometritis (verhoogde ontstekingsactiviteit in de uterus die alleen kan worden vastgesteld via de cyto-brush techniek) en een verhoogd risico op vroegembryonale sterfte.

Intermezzo.

Pathofysiologisch kan er verder sprake zijn van (een combinatie van):

- a. Te lage Progesteron (P4) concentraties tijdens de cyclus voorafgaande aan de oestrus waarin wordt geïnsemineerd → verlaagde kans op dracht → regelmatig terugkomen.
- b. Vertraagde luteolyse/daling van P4 → vertraagde ontwikkeling Preovulatoire Follikel (POF)/Oestradiol (E2)productie → vertraagde LH piek → intrafolliculaire veroudering ‘eicel’ → gedaalde kans op dracht (regel: verminderde eicelkwaliteit – verminderde embryokwaliteit) → regelmatig terugkomen
- c. Verminderde POF kwaliteit → verminderde Corpus luteum (CL) kwaliteit → onvoldoende P4 productie tijdens vroeg embryonale ontwikkeling (0-14 post KI) → onvoldoende embryonale elongatie → onvoldoende INF-t productie door embryo → onvoldoende signaal maternale herkenning (= < dag 17 van de cyclus = voor moment van PGF2a release/luteolyse) → verhoogd risico vroeg embryonale sterfte (= sterfte van het embryo voor dag 17 van de cyclus) → regelmatig terugkomen.

##### Therapie

1. **Voor Dx:** niet van toepassing
2. **Na Dx:** na 3<sup>e</sup> niet-succesvolle inseminatie behandelen
  - a. Ovulatie-inductie: GnRH injectie op moment van staande tocht.
  - b. Luteale/CL ondersteuning:
    - i. GnRH injectie op 5 dagen post KI\*
    - ii. PRID/CIDR device inbrengen op dag 4/5 na KI\*
  - c. Combinatie van a en b.

*Kans op dracht 30-50%*

*T.o.v. controle groep (niet behandelde) stijging van dracht met 5-15%*

\* Noot voor KI a, b en c.: sperma andere stier (ras) gebruiken

### 3. Na Dy: 'open' dieren altijd behandelen

- a. Gelijke behandeling als 'na Dx'.
- b. PRID (*PRID Synch*):
  - D0 PRID inbrengen
  - D6 PG injectie,
  - D7 PRID verwijderen
  - D7 + 40 uur GnRH,
  - D7 + 56 uur inseminatie.
- c. CIDR (*CIDR Synch*):
  - D0 GnRH injectie + inbrengen CIDR,
  - D6 PG injectie,
  - D7 verwijderen CIDR,
  - D7 + 36 uur GnRH injectie,
  - D7 + 52 tot 56 uur inseminatie
- d. 'Korte' OvSynch (CL aanwezig):
  - D0 PG injectie
  - D0 + 48 uur GnRH injectie
  - D0 + 64 uur (na PG injectie) inseminatie
- e. OvSynch\*: D0 GnRH injectie (bij PreOvSynch 7-8 dagen na tocht\*),
  - D7 PG injectie,
  - D7 + 48 uur GnRH injectie,
  - D7 + 64 uur inseminatie.

\*PreOvSynch: combineren met presynchronisatie 2 maal PG injectie met 12 dagen interval voorafgaand aan de OvSynch (GnRH injectie D7 na tocht)

- f. 'Laatste kans' embryo laten plaatsen (Embryo Transplantatie (ET) 7 dagen de tocht; eventueel in combinatie met GnRH injectie op dag 2-3 voor ET (= dag 4-5 na tocht) voor ondersteuning CL (verhoging van progesteron).

*Kans op dracht 50%*

#### *Plan van nazorg en evaluatie*

Controleer op succesvolle dracht; bij geen succes is afvoer het enige en laatste advies.

## Uterus gerelateerde aandoeningen

### I. Acute metritis \*

\* Referentie formularium melkvee december 2016

#### Definitie

Tot 3 weken na de partus wordt gesproken van een acute metritis, vooral veroorzaakt door E.Coli. Deze ontsteking in de uterus kan in combinatie voorkomen met/het gevolg zijn van een Retentio secundinarum.

#### Diagnostiek / Kenmerken

1. Er is sprake van Retentio secundinarum als de nageboorte niet binnen 12 uur na de partus is afgekomen.
2. Er is sprake van een acute metritis (alle lagen van de baarmoeder zijn ontstoken) wanneer de koe:
  - a. klinisch ziek is met koorts (temperatuur > 39° C),
  - b. een afwijkende-stinkende (vaak waterdunne) roodbruine uitvloeiing toont, en
  - c. er een sterk vertraagde uterus involutie wordt gediagnostiseerd.

#### Therapie

1. Intra-uterien: 1<sup>e</sup> keus: (Oxy)tetracycline (6-8 gram: cascade regeling!)
2. Parenteraal : 1<sup>e</sup> keus: (Oxy)tetracycline (voorkeur), Tylosine (niet werkzaam bij gram-)  
2<sup>e</sup> keus: Procainebenzylpenicilline/neomycine (voorkeur) Ampicilline, Procainebenzylpenicilline/dihydrostreptomycine

NSAID's en vloeistoftherapie zijn geïndiceerd om het algemeen zieke dier te ondersteunen. De behandeling kan invloed hebben op het welzijn van het dier op korte termijn, echter de positieve invloed van de behandeling op latere fertiliteit is niet onomstotelijk bewezen. Uit recente literatuur is gebleken dat de uterus tot 7 dagen postpartum oxytocine receptoren bevat.

#### Overwegingen:

- Met betrekking tot het niet klinisch zieke dier met een retentio secundinarum is er geen wetenschappelijke onderbouwing voor de toediening van antibiotica.
- Bij een ernstig ziek dier wordt de voorkeur gegeven aan een bactericide middel (parenteraal). TMP/S is geregistreerd voor deze indicatie, maar is niet opgenomen in bovenstaande lijst in verband met de verminderde werkzaamheid in geval van anaerobe omstandigheden en/of necrose en pusvorming.
- De leukocytenactiviteit wordt geremd door intra-uterien gebruik van (oxy)tetracycline en de duur van de retentio secundinarum neemt toe.
- Er bestaat resistentie tegen tetracyclinen en ook neemt de resistentie van E. coli tegen ampicilline toe (GD monitoring).

#### Plan van nazorg en evaluatie

Indien bij controle na 14 dagen geen effect wordt vastgesteld kan de behandeling worden herhaald.

## II. Chronische endometritis en pyometra\*

\* Referentie formularium melkvee december 2016

### Definitie.

Chronische endometritis en Pyometra (persisterend CL) treden op vanaf 14-21 dagen na afkalven. Bij deze baarmoederontstekingen worden vaak menginfecties van verschillende bacteriën aangetroffen, met name *Trueperella Pyogenes*.

### Diagnostiek / Kenmerken

- a. Chronische endometritis: ontsteking in de uterus vanaf 14 dagen post partum waarbij sprake is van een niet algemeen zieke koe met een muco-purulente/purulente uitvloeiing; er kan sprake zijn van een 'niet-cyclische' (geen palpabel CL) en 'cyclische witvuiler' (wel palpabel CL aanwezig)
- b. Pyometra: koe die (langdurig) niet-tochtig wordt gezien en waarbij sprake is van een uterus gevuld met pus in de aanwezigheid van een persisterend CL. De uterus fluctueert en kan (in de tijd) variëren van grootte (gemiddeld ter grootte van een 6-10 weken 'dracht')

### Therapie

1. Aanwezigheid CL : behandeling met PG. Aanvulling op het formularium melkvee december 2016: 2 x PG met 12 dagen tussentijd.
2. Afwezigheid CL: afwachten of intra- uteriene behandeling met Metricure®.<sup>1</sup>
3. In geval van onvoldoende resultaat of recidief zie 1.

*1. Intra-uterien geen 1<sup>e</sup> keus middel beschikbaar. In de literatuur is beschreven dat het intra-uteriene gebruik van Benzathinecefapirine (2<sup>e</sup> keus) een positief effect had op de vruchtbaarheidskengetallen van koeien. Dit effect was alleen meetbaar bij behandeling van chronische endometritis op meer dan 26 dagen postpartum en bovendien niet significant verschillend van de behandeling met PG .*

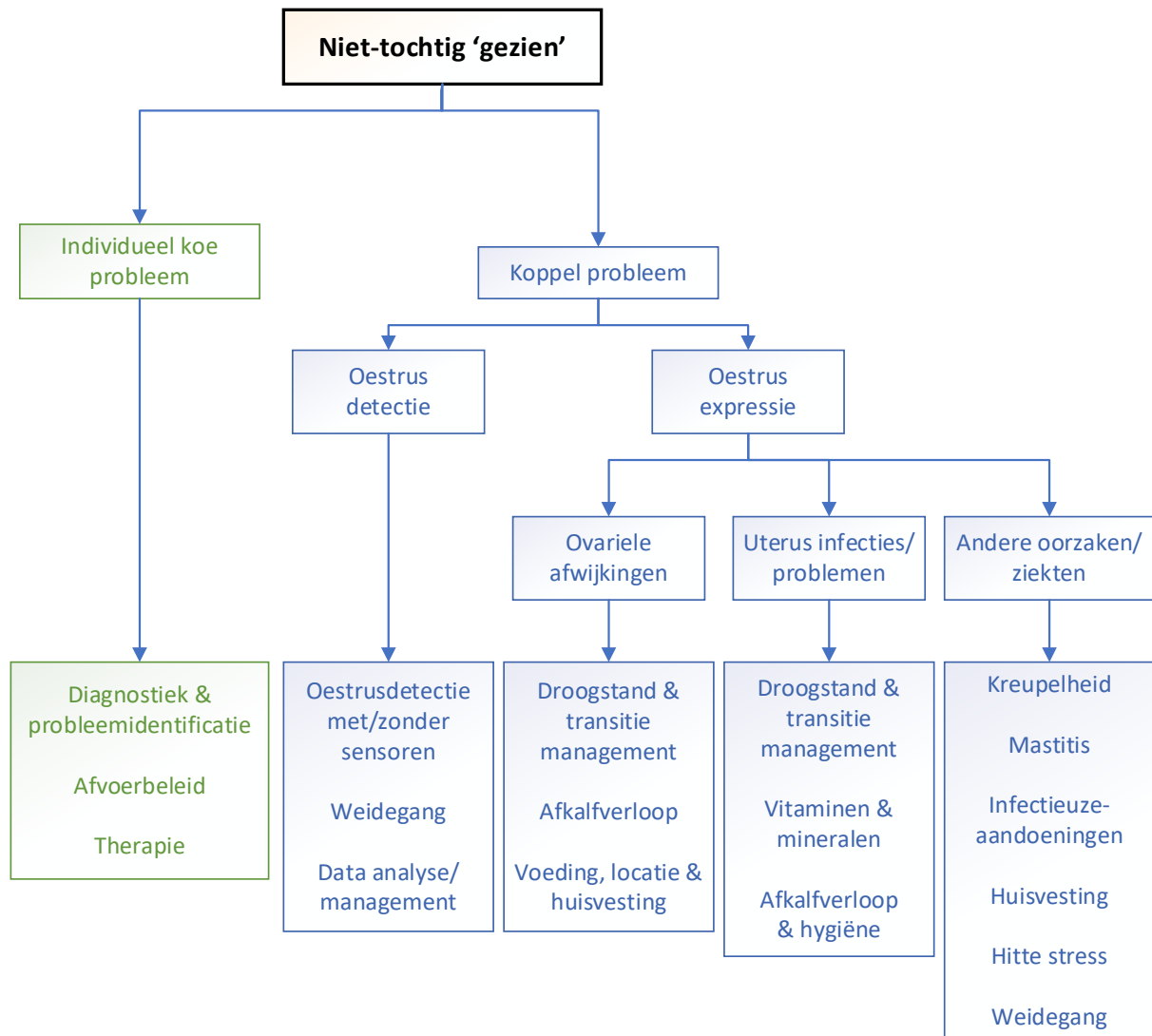
### Plan van nazorg en evaluatie

10-14 dagen na behandeling moet de behandeling geëvalueerd worden met behulp van RE/ transrectale echografie controle. Bij onvoldoende resultaat (en wederom persisterend CL) moet de PG behandeling herhaald worden.

## Bijlage risicofactoren

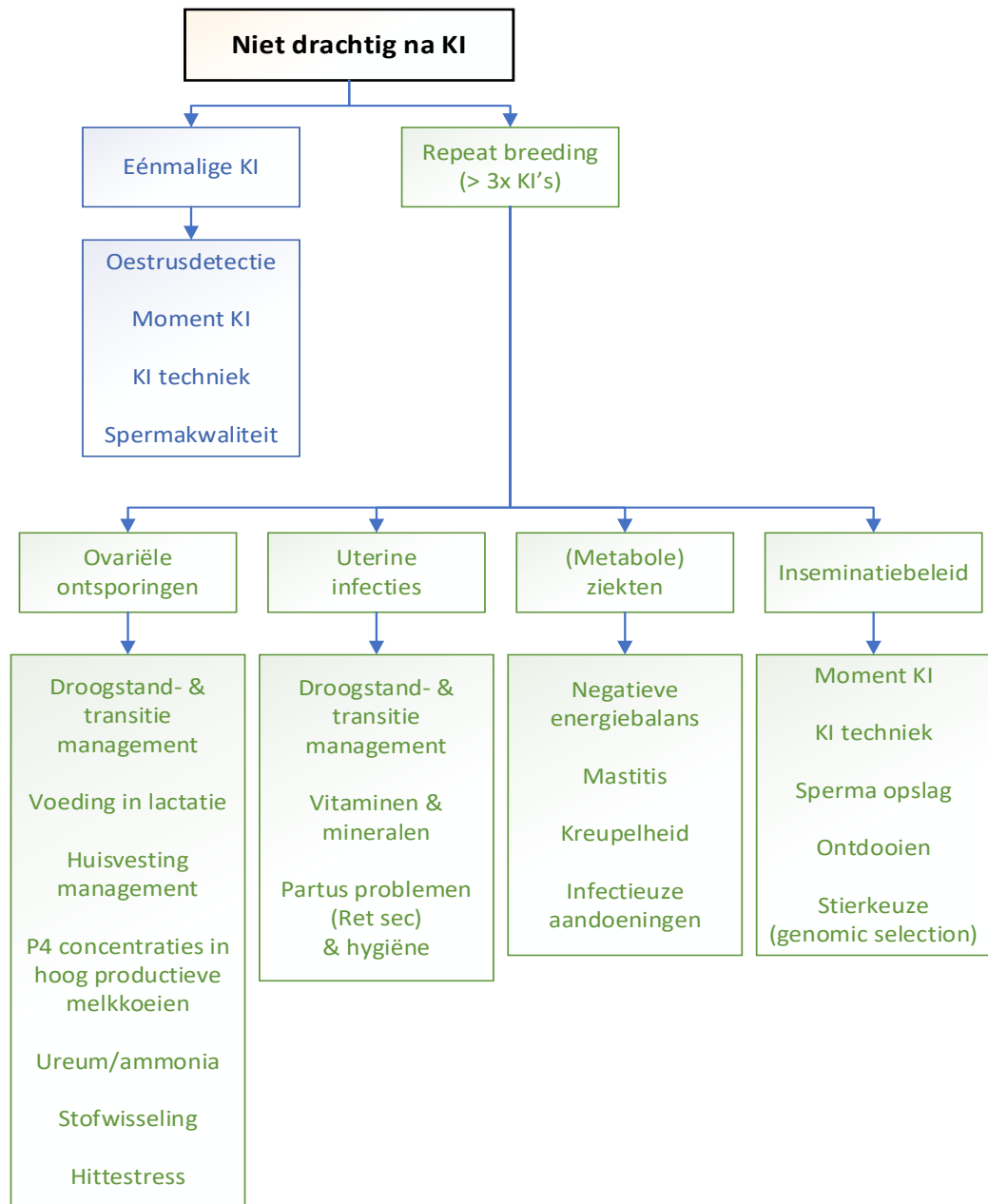
Risicofactoren voor verminderde vruchtbaarheid zijn veelal hetzelfde en meestal niet specifiek voor een bepaalde aandoening. Daarom is ervoor gekozen om deze niet per aandoening uit te werken maar in algemenere stroomschema's te zetten (Niet tochtig gezien / Niet drachtig na KI). Dit zal sneller naar de juiste risicofactoren leiden. Voor degene die graag verdieping willen is er een literatuurlijst toegevoegd.

Stroomschema 1.: risicofactoren NIET-tochtig 'gezien'



Overgenomen en aangepast van "Expertis Fertility" / MSD

Stroomschema 2.: risicofactoren NIET-drachtig na KI'



Overgenomen en aangepast van "Expertis Fertility" / MSD

## Referenties

### I. Ovarieel gerelateerde aandoeningen

#### A. Ware anoestrus/suboestrus

Borchardt S, Haimerl P, Heuwieser W. Effect of insemination after estrous detection on pregnancy per artificial insemination and pregnancy loss in a presynch-ovsynch protocol: A meta-analysis. *J Dairy Sci.* 2016;99(3):2248-2256.

Bijker I, Christley RM, Smith RF, Dobson H. Effect of signs of oestrus, disease stressors and cow activity on pregnancy rate following artificial insemination. *Veterinary Record*; 2015; doi: 10.1136/vr.102776.

Crowe MA, Diskin MG and Williams EJ. Parturition to resumption of ovarian cyclicity: comparative aspects of beef and dairy cows. *Animal* 2014;; 8:s1: 40–53.

McDougall S. Effects of treatment of anestrus dairy cows with gonadotropin-releasing hormone, prostaglandin, and progesterone. *J Dairy Sci.* 2010;93(5):1944-1959.

Peter AT, Vos PL, Ambrose DJ. Postpartum anestrus in dairy cattle. *Theriogenology.* 2009;71(9):1333-1342.

Pursley JR, Martins JPN, Wright C, Stewart ND. Compared to dinoprost tromethamine, cloprostenol sodium increased rates of estrus detection, conception and pregnancy in lactating dairy cows on a large commercial dairy. *Theriogenology.* 2012; 78:823–829.

Santos JEP, Bisinotto RS, Ribeiro ES. Mechanisms underlying reduced fertility in anovular dairy cows. *Theriogenology.* 2016; 86:254-262.

Stevenson JS, Phatak AP. Rates of luteolysis and pregnancy in dairy cows after treatment with cloprostenol or dinoprost. *Theriogenology.* 2010; 73:1127–1138.

Stevenson JS and Lamb GC. Contrasting effects of progesterone on fertility of dairy and beef cows. *J. Dairy Sci.* 2016; 99:5951–5964.

Walsh SW, Williams EJ, Evans AC. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Anim Reprod Sci.* 2011;123(3-4):127-138.

Wiltbank MC, Gumen A, Sartori R. Physiological classification of anovulatory conditions in cattle. *Theriogenology.* 2002;57(1):21-52.

Wiltbank MC, Souza AH, Carvalho PD, Cunha AP, Giordano JO, Fricke PM, Baez GM and Diskin MG. Physiological and practical effects of progesterone on reproduction in dairy cattle. *Animal* 2014; 8:70–81

#### B. Ovariele cysten

Amiridis. Comparison of aspiration and hormonal therapy for the treatment of ovarian cysts in cows. *Acta Vet Hung.* 2009;57(4):521-529.

Annalisa R, Debora C, Maddalena M, Giuseppe M, Massimo S, Luigi SR. Epidural vs intramuscular administration of leirelin, a GnRH analogue, for the resolution of follicular cysts in dairy cows. *Anim Reprod Sci.* 2011;126(1):19-22.

- Crane MB, Melendez P, Bartolome J, de Vries A, Risco C, Archbald LF. Association between milk production and treatment response of ovarian cysts in lactating dairy cows using the ovsynch protocol. *Theriogenology*. 2006;66(5):1243-1248.
- Gaebler E, Eigenmann U, Bruckmaier R, Bleul U. Schicksal frühzeitig post partum auftretender ovarialzysten ohne und nach behandlung mit PRID/PGF oder PRID/PGF eCG. *Tierärztliche Praxis Großtiere*. 2015;43(6):331-339.
- Grado-Ahuir JA, Aad PY, Spicer LJ. New insights into the pathogenesis of cystic follicles in cattle: Microarray analysis of gene expression in granulosa cells. *J Anim Sci*. 2011;89(6):1769-1786.
- Iwakuma A, Suzuki Y, Haneishi T, Kajisa M, Kamimura S. Efficacy of intravaginal progesterone administration combined with prostaglandin f(2alpha) for cystic ovarian disease in japanese black cows. *J Vet Med Sci*. 2008;70(10):1077-1083.
- Jeengar K, Chaudhary V, Kumar A, Raiya S, Gaur M, Purohit G. Ovarian cysts in dairy cows: Old and new concepts for definition, diagnosis and therapy. *Animal Reproduction*. 2014;11(2):63-73.
- Kesler D, Elmore R, Brown E, Garverick H. Gonadotropin releasing hormone treatment of dairy cows with ovarian cysts. I. gross ovarian morphology and endocrinology. *Theriogenology*. 1981;16(2):207-217.
- Lopez-Gatius F, Lopez-Bejar M. Reproductive performance of dairy cows with ovarian cysts after different GnRH and cloprostenol treatments. *Theriogenology*. 2002;58(7):1337-1348.
- Lüttgenau J, Purschke S, Tsousis G, Bruckmaier RM, Bollwein H. Body condition loss and increased serum levels of nonesterified fatty acids enhance progesterone levels at estrus and reduce estrous activity and insemination rates in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 2016; 85:656-663.
- Mollo A, Stradaoli G, Gloria A, Cairoli F. Efficacy of different ovarian cysts treatments (GnRH, hCG and PRID) in dairy cows. *J Anim Vet Adv*. 2012;21:4058-4063.
- Monnoyer S, Guyonnet J, Toutain P. A preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic approach to determine a dose of GnRH, for treatment of ovarian follicular cyst in cattle. *J Vet Pharmacol Ther*. 2004;27(6):527-535.
- Ortega HH, Marelli BE, Rey F, et al. Molecular aspects of bovine cystic ovarian disease pathogenesis. *Reproduction*. 2015;149(6)
- Osawa T., T.Nakao T., M.Kimura M., K.Kaneko K., H.Takagi H., Moriyoshi, Kawata K., Fertirelin and buserelin compared by LH release, milk progesterone and subsequent reproductive performance in dairy cows treated for follicular cysts *Theriogenology* Volume 44, Issue 6, 15 October 1995, Pages 835-847
- Palomar M, Acosta J, Salvetti N, et al. Treatment of cystic ovarian disease with naloxone in high production dairy cows. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008;31(2):184-186.
- Probo M, Comin A, Mollo A, Cairoli F, Stradaoli G, Veronesi MC. Reproductive performance of dairy cows with luteal or follicular ovarian cysts after treatment with buserelin. *Anim Reprod Sci*. 2011;127(3):135-139.
- Rizzo A, Minoia G, Trisolini C, et al. Reactive oxygen species (ROS): Involvement in bovine follicular cysts etiopathogenesis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(4):631-635.
- Rizzo A, Piccinno M, Lacitignola L, D'Onghia G, D'Onghia GF, Sciorsci RL. Application of an innovative technique for unilateral ovariectomy in dairy cows. *Vet Rec*. 2016;179(18):463.



Roth Z, Biran D, Lavon Y, Dafni I, Yakobi S, Braw-Tal R. Endocrine milieu and developmental dynamics of ovarian cysts and persistent follicles in postpartum dairy cows. *J Dairy Sci.* 2012;95(4):1729-1737.

Vanholder T, Opsomer G, de Kruif A. Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: A review. *Reprod Nutr Dev.* 2006;46(2):105-119.

### C. Repeat breeder cow

Alnimer MA, Shamoun AI. Treatment with hCG 4 or 6 days after TAI to improve pregnancy outcomes in repeat-breeding dairy cows. *Anim Reprod Sci.* 2015;157:63-70.

Båge R, Gustafsson H, Larsson B, Forsberg M, Rodriguez-Martinez H. Repeat breeding in dairy heifers: Follicular dynamics and estrous cycle characteristics in relation to sexual hormone patterns. *Theriogenology.* 2002;57(9):2257-2269.

Bhat FA, Bhattacharyya HK, Hussain SA. White side test: A simple and rapid test for evaluation of nonspecific bacterial genital infections of repeat breeding cattle. *Vet Res Forum.* 2014;5(3):177-180.

Ferreira RM, Chiaratti MR, Macabelli CH, et al. The infertility of repeat-breeder cows during summer is associated with decreased mitochondrial DNA and increased expression of mitochondrial and apoptotic genes in oocytes. *Biol Reprod.* 2016;94(3):66.

Ginther OJ, Beg MA. Stimulation of a pulse of LH and reduction in PRL concentration by a physiologic dose of GnRH before, during, and after luteolysis in heifers. *Anim Reprod Sc.* 2012; 133:52-62.

Gustafsson H, Emanuelson U. Characterisation of the repeat breeding syndrome in swedish dairy cattle. *Acta Vet Scand.* 2002;43(2):115-125.

Guzel S, Tanriverdi M. Comparison of serum leptin, glucose, total cholesterol and total protein levels in fertile and repeat breeder cows. *Revista Brasileira de Zootecnia.* 2014;43(12):643-647.

Iga K, Takenouchi N, Shimizu M, Hirao Y. Possibility of diagnosing uterine function in cows. *Japan Agricultural Research Quarterly: JARQ.* 2016;50(2):115-119.

Kalita D, Barua K, Goswami R, Saikia D, Dutta R. Evaluation of micromineral status and ovarian hormonal profile and their interrelation in normal cyclings and repeat breeding cows. *Indian J Anim Res.* 2015;49(6):798-801.

Katagiri S. A new approach to repeat breeding in cows: Treatments targeting the endometrial growth factor-cytokine network. *The Thai Journal of Veterinary Medicine.* 2011;41:51.

Katagiri S, Moriyoshi M, Yanagawa Y. Endometrial epidermal growth factor profile and its abnormalities in dairy cows. *Journal of Reproduction and Development.* 2016;62(5):465-470.

Mellado M, Flores J, de Santiago A, et al. Extended lactation in high-yielding holstein cows: Characterization of milk yield and risk factors for lactations > 450 days. *Livestock Science.* 2016;189:50-55.

Moss N, Lean IJ, Reid SW, Hodgson DR. Risk factors for repeat-breeder syndrome in new south wales dairy cows. *Prev Vet Med.* 2002;54(2):91-103.

M.H. Parra MH, Crowe MA, Lonergan P, Evans ACO, Rizos D, Diskin M. Effect of exogenous progesterone supplementation in the early luteal phase post-insemination on pregnancy per artificial insemination in Holstein-Friesian cows. *Animal Reproduction Science* 2105; 150:7–14.

Pothmann H, Prunner I, Wagener K, et al. The prevalence of subclinical endometritis and intrauterine infections in repeat breeder cows. *Theriogenology*. 2015;83(8):1249-1253.

Pascottini OB, Hostens M, Dini P, Vandepitte J, Ducatelle R, Opsomer G. Comparison between cytology and histopathology to evaluate subclinical endometritis in dairy cows *Theriogenology* 2016; 86:1550-56.

Sahoo JK, Das SK, Sethy K, et al. Comparative evaluation of hormonal protocol on the performance of crossbred cattle. *Trop Anim Health Prod*. 2017;49(2):259-263.

Selvaraju S, Agarwal SK, Karche SD, Srivastava SK, Majumdar AC, Shanker U. Fertility responses and hormonal profiles in repeat breeding cows treated with insulin. *Anim Reprod Sci*. 2002;73(3-4):141-149.

Sood P, Zachut M, Dube H, Moallem U. Behavioral and hormonal pattern of repeat breeder cows around estrus. *Reproduction*. 2015;149(6):545-554.

Takatsu K, Kuse M, Yoshioka S, Acosta T. Expression of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in bovine endometrium throughout the luteal phase: Effects of EGF on prostaglandin production in endometrial cells. *Animal Reproduction*. 2015;12(2):328-335.

Wagener K, Christoph Gabler C, Drillich M. A review of the ongoing discussion about definition, diagnosis and pathomechanism of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology* 2017; 94: 21-30.

Wagener K, Pothmann H, Prunner I, Peter S, Erber R, Aurich C, Drillich M, Gabler C Endometrial mRNA expression of selected pro-inflammatory factors and mucins in repeat breeder cows with and without subclinical endometritis. *Theriogenology* 2017; 90:237-244.

Yan L, Robinson R, Shi Z, Mann G. Efficacy of progesterone supplementation during early pregnancy in cows: A meta-analysis. *Theriogenology* 2016; 85:1390-1398.

#### D. OvSynch/FTAI

Bisinotto RS, Pansani MB, Castro LO, et al. Effect of progesterone supplementation on fertility responses of lactating dairy cows with corpus luteum at the initiation of the ovsynch protocol. *Theriogenology*. 2015;83(2):257-265.

Bisinotto RS, Lean IJ, Thatcher WW, Santos JE. Meta-analysis of progesterone supplementation during timed artificial insemination programs in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2015;98(4):2472-2487.

Bryan M, Bó G, Mapletoft R, Emslie F. The use of equine chorionic gonadotropin in the treatment of anestrous dairy cows in gonadotropin-releasing hormone/progesterone protocols of 6 or 7 days. *J Dairy Sci*. 2013;96(1):122-131.

Carvalho PD, Wiltbank MC, Fricke PM. Manipulation of progesterone to increase ovulatory response to the first GnRH treatment of an ovsynch protocol in lactating dairy cows receiving first timed artificial insemination. *J Dairy Sci*. 2015;98(12):8800-8813.

Colazo MG, Behrouzi A, Ambrose DJ, Mapletoft RJ. Diameter of the ovulatory follicle at timed artificial insemination as a predictor of pregnancy status in lactating dairy cows subjected to GnRH-based protocols. *Theriogenology*. 2015;84(3):377-383.

Dirandeh E. Starting ovsynch protocol on day 6 of first postpartum estrous cycle increased fertility in dairy cows by affecting ovarian response during heat stress. *Anim Reprod Sci*. 2014;149(3-4):135-140.

Picard-Hagen N, Lhermie G, Florentin S, Merle D, Frein P, Gayraud V. Effect of gonadorelin, lecorelin, and buserelin on LH surge, ovulation, and progesterone in cattle. *Theriogenology*. 2015;84(2):177-183.

Poock SE, Lamberson WR, Lucy MC. Effect of different gonadorelin (GnRH) products used for the first or resynchronized timed artificial insemination on pregnancy rates in postpartum dairy cows. *Theriogenology*. 2015;84(4):504-508.

Richardson BN, Hill SL, Stevenson JS, Djira GD, Perry GA. Expression of estrus before fixed-time AI affects conception rates and factors that impact expression of estrus and the repeatability of expression of estrus in sequential breeding seasons. *Anim Reprod Sci*. 2016;166:133-140.

Wiltbank MC, Pursley JR. The cow as an induced ovulator: Timed AI after synchronization of ovulation. *Theriogenology*. 2014;81(1):170-185.

## II. Uterus gerelateerde aandoeningen

### A. Retained Fetal Membranes & Acute Metritis

Armengol R, Fraile L. Comparison of two treatment strategies for cows with metritis in high-risk lactating dairy cows. *Theriogenology*. 2015;83(8):1344-1351.

Beagley J, Whitman K, Baptiste KE, Scherzer J. Physiology and treatment of retained fetal membranes in cattle. *Journal of veterinary internal medicine*. 2010;24(2):261-268.

Benedictus L, Jorritsma R, Knijn HM, Vos PLAM, Koets AP. Chemotactic activity of cotyledons for mononuclear leukocytes related to occurrence of retained placenta in dexamethasone induced parturition in cattle. *Theriogenology* 2011; 76:802–809

Goshen T, Shpigiel NY. Evaluation of intrauterine antibiotic treatment of clinical metritis and retained fetal membranes in dairy cows. *Theriogenology*. 2006;66(9):2210-2218.

Guard C. Retained placenta: Causes and treatments. *Advances in Dairy Technology*. 1999;11:81.

Haimerl P, Arlt S, Borchardt B, Heuwieser W. Antibiotic treatment of metritis in dairy cows-A meta-analysis J Dairy Sci 2017 May;100(5):3783-3795.

Jemal JY. A review on retention of placenta in dairy cattles. *International Journal of Veterinary Science*. 2016;5(4):200-207.

Miller B, Lodge J. Postpartum oxytocin treatment for prevention of retained placentas. *Theriogenology*. 1984;22(4):385-388.

Toni PF, Vincenti L, Ricci A, Schukken YH. Postpartum uterine diseases and their impacts on conception and days open in dairy herds in Italy. *Theriogenology*. 2015;84:1206-14

### B. Endometritis

Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG. Bovine medicine: Diseases and husbandry of cattle, page 524-525. *John Wiley & Sons*; 2008.

Bicalho MLS, Lima FS, Machado VS, Meira Jr EB, Ganda EK, Foditsch C, Bicalho RC, Gilbert RO. Associations among *Trueperella pyogenes*, endometritis diagnosis, and pregnancy outcomes in dairy cows. *Theriogenology* 2015; 85:267-274

Carneiro L, Cronin J, Sheldon M. Mechanisms linking bacterial infections of the bovine endometrium to disease and infertility (invited review) <http://dx.doi.org/10.1016/j.repbio.2015.12.002>

Haimeri P, Heuwieser W and S. Arlt S. Therapy of bovine endometritis with prostaglandin F2 $\alpha$ : A meta-analysis. *J. Dairy Sci.* 2014;96:2973–2987

Hartmann D, Rohkohl J, Merbach S, Heilkenbrinker T, Klindworth H, Schoon H, Hoedemaker M  
Prevalence of cervicitis in dairy cows and its effect on reproduction. *Theriogenology* 2016; 85:247-253

LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, et al. The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2002; 85(9):2237-2249.

LeBlanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, et al. Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2002;85(9):2223-2236.

LeBlanc SJ. Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review. *Vet J.* 2008;176(1):102-114.

LeBlanc SJ. Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Animal.* 2014;8 Suppl 1:54-63.

Lefebvre RC, DMV, PhD\*, Stock AE Therapeutic Efficiency of Antibiotics and Prostaglandin F2 $\alpha$  in Postpartum Dairy Cows with Clinical Endometritis: An Evidence-Based Evaluation. *Vet Clin Food Anim* 2012; 28:79-96

Pyorala S, Taponen J, Katila T. Use of antimicrobials in the treatment of reproductive diseases in cattle and horses. *Reprod Domest Anim.* 2014;49 Suppl 3:16-26.

Scenzi O. Diagnosis and treatment of post partum uterine abnormalitis in the cow. *Lucrări Științifice - vol. 53, Seria Zootehnie.* 2014;1-8

Scenzi O. Recent Possibilities for Diagnosis and Treatment of Post Parturient Uterine Diseases in Dairy Cow  
*Reprod Med Genet* 2016 ;Volume 4:1-7; <http://dx.doi.org/10.4172/2375-4508.1000170>

### C. Pyometra

Borchardt S, Ludwig S, and Heuwieser W. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of prostaglandin F2 $\alpha$  to treat purulent vaginal discharge in lactating dairy cows *J. Dairy Sci.* 2018; 101:11403–11412.

Gilbert, R BVSc, MMedVet, DACT, MRCVS, Professor, Reproductive Medicine, Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University. Pyometra in large animals.  
<http://www.msdsvetmanual.com/reproductive-system/metritis-in-large-animals/pyometra-in-large-animals>.

Gustafsson B, Bäckström G, Edqvist L. Treatment of bovin pyometra with prostaglandin F2 $\alpha$ : An evaluation of a field study. *Theriogenology.* 1976;6(1):45-50.

Karstrup CC, Pedersen HG, Jensen TK, Agerholm JS. Bacterial invasion of the uterus and oviducts in bovine pyometra. *Theriogenology.* 2017;93:93-98.

Vesterby Knudsen LR, Christensen Karstrup C, Gervi Pedersen H, Steen Agerholm J, Kare Jensen T, Klitgaard K. Revisiting bovine pyometra—New insights into the disease using a culture-independent deep sequencing approach. *Veterinary Microbiology* 2015;175:319–324