

IJzertoediening aan biggen: reguliere injectie-techniek en naaldloze injectie vergeleken

G.P. KIEVIT, L. VAN LEENGOED, A. VAN NES

DEPARTMENT OF FARM ANIMAL HEALTH, UNIVERSITEIT UTRECHT, YALELAAN 7, UTRECHT

praktisch
inzicht

Samenvatting

Naaldloze injectie van ijzer blijkt even effectief als injectie met spuit en naald om ijzergebreksanemie bij biggen te voorkomen. Zowel de groei van biggen als de hematologische parameters blijken voor beide groepen gelijk te zijn, maar significant te verschillen met de controlegroep, die geen ijzer kreeg. De controlegroep ontwikkelde duidelijk een transiënte anemie, die op een leeftijd van veertig dagen weer grotendeels was verdwenen. Blijkbaar nemen biggen gedurende de zoogperiode al snel ijzer op via het voer, zodat een ernstige ijzergebreksanemie in alle gevallen werd voorkomen.

Inleiding

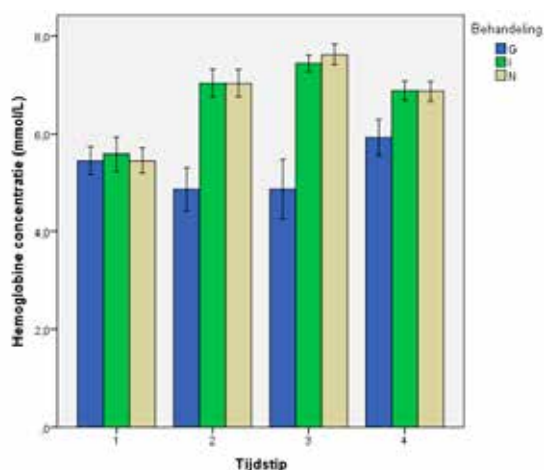
Ijzer is essentieel voor de productie van hemoglobine. Binnen drie weken na de geboorte is het gewicht van biggen met een factor vier toegenomen (2). Biggen worden geboren met een kleine ijzerreserve (plm. 50 mg) en de melk van de zeug bevat onvoldoende ijzer (plm. 0,2 mg/100 ml) om aan de ijzerbehoefte van de big (plm. 10 mg/dag) te voldoen (3, 4). Biggen met onvoldoende ijzervoorziening, ontwikkelen een hypochrome, microcytaire anemie. In de huidige varkenshouderij krijgen biggen als regel een intramusculaire injectie van 200 milligram ijzer op een leeftijd van drie dagen (2). De laatste jaren is de interesse voor naaldloos injecteren

toegenomen, vanwege zowel efficiëntie als veiligheid voor mens als dier. De naaldloze injectie-techniek is inmiddels geaccepteerd als betrouwbaar, nauwkeurig en herhaalbaar en heeft toepassing gevonden voor vaccins, steroïden en farmaca (6). Ook voor het toedienen van ijzerpreparaten is het gebruik van naaldloze technieken beschreven (7).

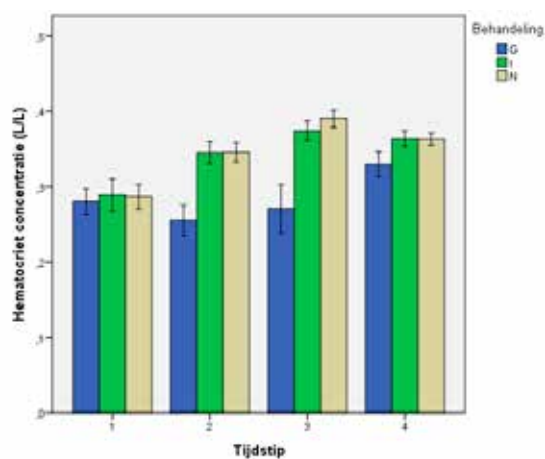
Bij naaldloos injecteren penetreert de injectievloeistof onder hoge druk de dermis. Hoewel grote volumina onder hoge druk aanzienlijke weefselschade kunnen geven, wordt bij kleine volumina de weefselschade gering geacht (6, 7). Een voordeel van naaldloos injecteren is dat het risico van microbiële translocatie gering is, overdracht van infecties door naaldpunctie uitgesloten is en er geen depotvorming onder de huid plaatsvindt (1). Het doel van deze studie is het effect van naaldloos injecteren op anemiepreventie te vergelijken met de reguliere injectie-techniek met spuit en naald.

Materiaal en methode

Het onderzoek is uitgevoerd bij 72 biggen op het varkensbedrijf van de Universiteit (Tolakker, UU). De proef is met positief advies van de Dier-ethische toetsingscommissie (DEC Universiteit Utrecht) uitgevoerd. In totaal zijn acht tomen in het onderzoek betrokken. Uit iedere toom zijn negen biggen geselecteerd, welke op



Figuur 1. A: Gemiddelde hemoglobineconcentratie (mmol/L),



B: gemiddelde hematocrietconcentratie(L/L) uitgezet tegenover de gemeten tijdstippen. (G: geen injectie, I: injectie met spuit en naald, N: naaldloze injectie). Tijdstippen: dag 3 (t= 1), dag 14 (t= 2), dag 26 (t= 3) en op dag 40 (t= 4).

basis van toeval zijn verdeeld over drie groepen. Een groep kreeg op de derde levensdag een reguliere injectie met spuit en naald (200 mg ijzerdextraan). Een tweede groep kreeg op de derde levensdag een naaldloze injectie (MS Pulse©) met 200 milligram ijzerdextraan. Een derde groep fungeerde als controle en kreeg geen ijzerinjectie. Op dag 3 (t= 1), dag 14 (t= 2), dag 26 (t= 3) en op dag 40 (t= 4) is bij de biggen bloed afgenomen en zijn ze gewogen. Het bloed is volgens standaardmethoden klinisch chemisch en hematologisch geanalyseerd op de volgende parameters: hemoglobinegehalte, hematocriet, serum ijzergehalte, ijzerbindingscapaciteit, ijzerverzadigingspercentage, grootte en morfologie van de erythrocyt. Omdat alle dieren herhaalde malen en onder dezelfde condities zijn bemonsterd en rekening moest worden gehouden met een toomeffect, zijn de data statistisch geanalyseerd met een lineaire regressie volgens een 'mixed model'.

Resultaten

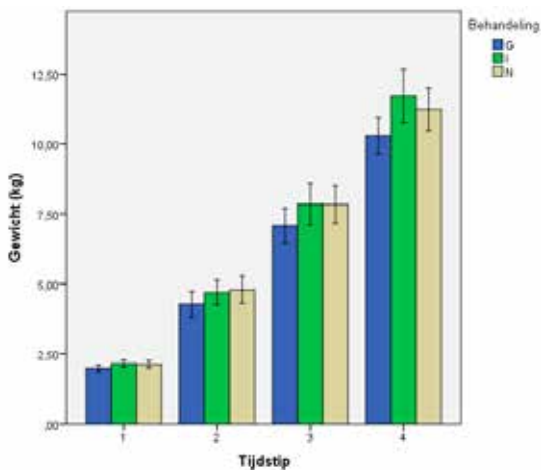
De figuren 1, 2 en 3 tonen de belangrijkste resultaten. Biggen die ijzer toegediend hebben gekregen, laten bij de tweede monsternamen een stijging zien in hemoglobine- en hematocrietconcentratie in vergelijking tot de eerste monsternamen (figuur 1A en figuur 1B). Bij de biggen die geen ijzer hadden ontvangen, werd een daling waargenomen van de gemiddelde hemoglobine- en hematocrietconcentratie. Na dag 26 is een daling te zien van zowel hemoglobine- als hematocrietconcentratie voor de groep injectie en voor de groep naaldloos. Het gewicht van de biggen neemt in de tijd toe bij alle groepen en verschilt niet significant (figuur 2).

Een 'mixed model' is gebruikt voor de statische analyse, zodat ook voor toom is gecorrigeerd. De data zijn omgezet naar een ratio, de referentie is injectie met spuit en naald. In tabel 1 is de ratio van geen ijzer op dag 14, uitgezet tegen de ratio van spuit en naald op dag 14. De ratio is 0,3:1. Dit houdt in dat op dag 14 de ijzerconcentratie van de controlegroep (geen ijzer) significant lager is dan de referentie. Dit is ook te zien op dag 26. Voor de controlegroep is er over de tijd wel een toename te zien van de ratio: de ijzerconcentratie stijgt naarmate de biggen ouder worden. Op dag 3, 14, 26 en dag 40 is de ratio van de naaldloze groep en de referentie rond 1. Dit wil zeggen dat de ijzerconcentratie van de naaldloze groep en de referentie niet significant verschillen.

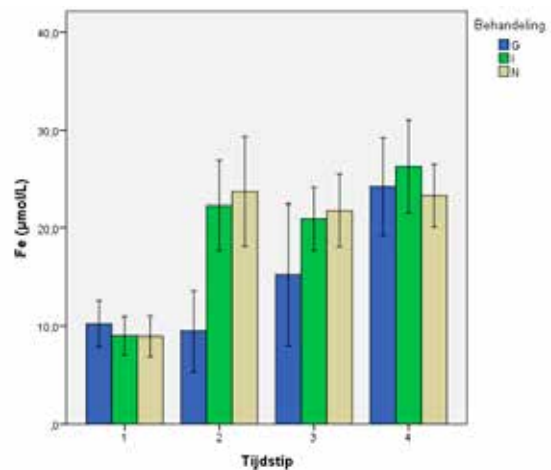
In figuur 3 is te zien dat de serumijzerconcentratie van de groep biggen die geen ijzer heeft gekregen, sterk toeneemt in de tijd. Daarnaast valt op dat de serumijzerconcentratie tussen de referentie-injectie met spuit en naald, niet significant verschilt van de naaldloze toediening. De erythrocyten van de biggen aan wie geen ijzer is toegediend, vertoonden meer anisocytose en polychromasie dan de biggen die wel ijzer hebben gekregen (figuren 4A en 4B).

Discussie

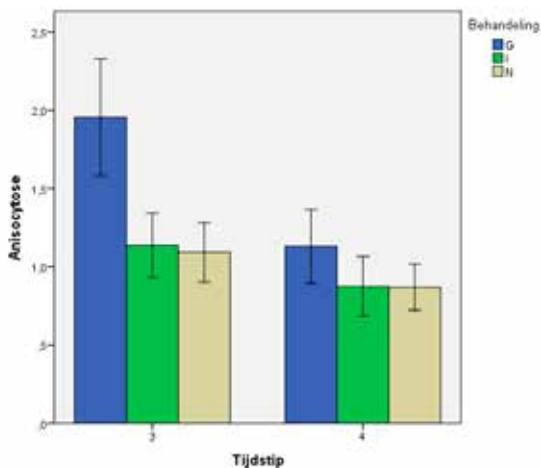
De resultaten van dit onderzoek laten zien dat naaldloos injecteren even effectief is als injectie met spuit en naald om ijzergebreksanemie bij biggen te voorkomen. Figuren 1, 2, 4 en tabel 1 geven aan dat niet alleen de groei van de biggen, maar ook het verloop van de hematologische parameters en de morfologie van de twee injectietechnieken gelijk zijn. Naaldloos injecteren



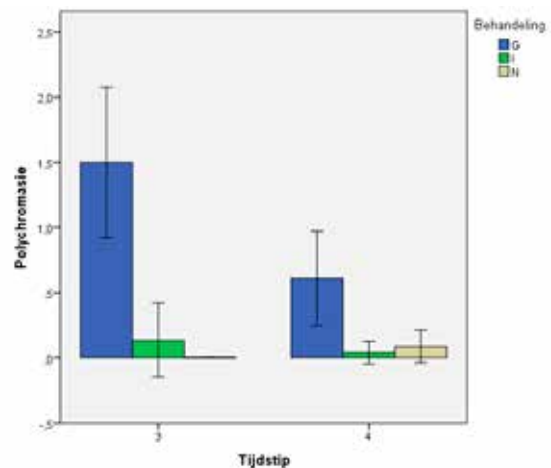
Figuur 2: Gemiddeld gewicht (kg), uitgezet tegenover de gemeten tijdstippen. (G: geen injectie, I: injectie met spuit en naald, N: naaldloze injectie). Tijdstippen: dag 3 (t=1), dag 14 (t=2), dag 26 (t=3) en op dag 40 (t=4).



Figuur 3: Gemiddelde serum ijzerconcentratie, uitgezet tegen de tijd. (G: geen injectie, I: injectie met spuit en naald, N: naaldloze injectie). Tijdstippen: dag 3 (t=1), dag 14 (t=2), dag 26 (t=3) en op dag 40 (t=4).



Figuur 4: A. Gemiddelde score anisocytose per groep.



B. Gemiddelde score polychromasie per groep, op tijdstip 3 en tijdstip 4. Tijdstippen: dag 3 (t=1), dag 14 (t=2), dag 26 (t=3) en op dag 40 (t=4).

van jonge biggen staat erg in de belangstelling omdat het risico op iatrogene overdracht van infecties minder is. De groep die geen ijzer ontving, vertoonde een grotere daling van de hemoglobineconcentratie en de hematocriet dan de overige twee groepen, zoals te zien is in figuur 1. De hemoglobinespiegel stijgt wel naarmate de biggen ouder worden. Op dag 14 is een daling te zien van de gemiddelde ijzerconcentratie, maar op dag 26 en dag 40 is de ijzerconcentratie al gestegen. De biggen nemen ijzer op via het voer, waardoor op een leeftijd van veertig dagen hun hemoglobineconcentratie nauwelijks meer verschilt van beide groepen die wel ijzer kregen toegediend. De biggen zijn ook in staat ijzer op te nemen uit de directe omgeving, zoals door coprofagie, maar dit blijkt onvoldoende om eenzelfde toename

van de hemoglobineconcentratie te laten zien als bij de biggen die wel ijzer hebben ontvangen. Het is dus essentieel voor een big om tijdens de zoogperiode over voldoende ijzer te beschikken. Figuur 4 laat anisocytose en polychromasie zien en wat opvalt is dat dit op 26 dagen leeftijd bij alle biggen wordt gezien. De schaal geeft de gemiddelde score aan van afwijkende bloedcellen. De anisocytose wordt meer gezien bij de biggen die geen ijzer ontvingen. Dit beeld is ook bij de polychromasie te zien. Op dag 40 is een daling te zien voor de anisocytose en polychromasie voor de geen ijzer groep. Toch wordt het op dag 40 nog steeds waargenomen, wat een indicatie is dat de controlegroep langere tijd nodig heeft om de foetale erythrocyten te vervangen en nog hypochrome erythrocyten bezit, wat wijst op een eerder ijzergebrek.

Tabel 1: Effect van leeftijd en behandeling op serumijzer. De 'estimate' geeft de ratio weer tussen gemiddelde serumijzerwaarden van controle (geen ijzer) of naaldloos en de standaardinjectie met ijzer. Verschillen tussen groepen zijn significant wanneer $P < 0,05$.

Parameter	Estimate	Significantie
Behandeling x leeftijd		
Geen ijzer 3 dagen	1.08	0.579
Geen ijzer 14 dagen	0.34	0.000
Geen ijzer 26 dagen	0.41	0.000
Geen ijzer 40 dagen	0.80	0.170
Naaldloos	0.93	0.631

Als richtlijn wordt aangegeven dat 200 milligram ijzer per big wordt geïnjecteerd op drie dagen leeftijd. Dit artikel laat zien dat biggen die geen ijzer ontvangen, wel ijzer opnemen uit de omgeving of via de voeding tijdens de zoogperiodes. Door de huidige biggenvoeding nemen zuigende biggen ook reeds ijzer op, zodat extreme ijzergebreksanemie nauwelijks meer voorkomt. De extra ijzertoeiening per injectie kan nadelig zijn voor de ijzerreductie in plasma, die tijdens een infectie optreedt als een beschermend mechanisme. Daarom is overmatige ijzertoeiening niet zonder risico en kan er zelfs sprake zijn van een overdosering en dus een toxische ijzerdosering (5). Ijzergehalten in plasma vormen dan ook geen goede maat voor de ijzerstatus van biggen, doordat zij ook gerelateerd zijn aan het aan- of afwezig zijn van een acute fasereactie ten gevolge van infecties. Vanuit ziektekundig perspectief zou het daarom wenselijk zijn na te gaan of 100 milligram ijzer, in plaats van 200 milligram, niet reeds voldoende is voor biggen. Sommige auteurs geven aan dat een dosis aan biggen van 2 maal 40 milligram ijzerdextraan ter behandeling van anemie voldoende effectief is en het risico op toxische effecten sterk reduceert (3). In dit onderzoek blijken de hematologische en ijzerparameters voor naaldloos injecteren gelijk aan injectie met spuit en naald en is geen verschil in effectiviteit waargenomen. ●

Referenties

1. Chase, C.C.L., Daniels, C.S., et al.. Needle-free injection technology in swine: Progress toward vaccine efficacy and pork quality. *Journal of Swine Health and Production*, 2008;16(5): 254-261.
2. Goff, J.P., Iron. In: W.O. REECE, ed, *Dukes'*

physiology of domestic animals. twelfth edn. pp. 591-592

3. Lipinski, P., Starzyński, R.R. et al, Benefits and risks of iron supplementation in anemic neonatal pigs. *The American Journal of Pathology*, 2010;177(3):1233-1243.
4. Chaney, C.H., Barnhart, C.E.. Effect of iron supplementation of sow rations on the prevention of baby pig anemia. *J Nutr*, 1963;81:187-192.
5. Lia, M., Yin, Q., et al. Effect of different iron loads on serum and tissue biochemical parameters and liver hepcidin mRNA abundance of neonatal piglets. *Arch Anim Nutr*. 2010; 65(6):477-85.
6. Garg, T. An evolutionary approach in development of needle free injection technologies. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2012;4, Suppl 1:590-596.
7. Almond GW, Roberts JD. Assessment of a needleless injection device for iron dextran administration to piglets. *IPVS Proc*. 2004:618.