



A.C. Beynen
Vobra Special Petfoods

Vetzuurtherapie bij honden met atopische dermatitis

Op groepsniveau is de opname van juiste hoeveelheden gamma-linoleenzuur en/of eicosapentaenzuur werkzaam bij de behandeling van atopische honden. Op individueel niveau wordt aanzienlijke variatie in de anti-pruritische werking waargenomen.

Inleiding

In 1989 meldden twee publicaties dat orale toediening van commerciële vetzuurmengsels effectief is bij sommige honden met atopische dermatitis (1, 2). Het betreft open, niet-gecontroleerd onderzoek met oliepreparaten van teunisbloemzaad en/of koudwater zeevis. Gecapsuleerde visolie verlaagde bij 33 van de 93 patiënten het pruritisch-niveau met meer dan 50%, terwijl 60 honden geringe of geen gevoeligheid toonden (1).

Inmiddels omvat de wetenschappelijke literatuur meerdere vetzuurstudies met dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet. Evenzeer wordt vetzuurtherapie, middels supplementen en diervoeders, algemeen toegepast bij atopische honden. De werkzaamheid is echter omstreden. Namens de 'Task force on canine atopic dermatitis' van de 'American College of Veterinary Dermatology' schreven Olivry et al. (3) in 2001: er is onvoldoende bewijs voor de toepassing van EFAs ('essentiële vetzuren') bij canine atopische dermatitis. Op basis van literatuuronderzoek concludeerden Olivry et al. (4) in 2010: het is nog steeds onduidelijk of EFAs voordelig zijn.

Dit artikel presenteert de literatuurgegevens aangaande vetzuurtherapie van atopische honden. In tegenstelling tot Olivry et al. (3, 4) wordt gesteld dat gamma-linoleenzuur (GLA) en eicosapentaenzuur (EPA), in voldoende hoge doseringen, werkzaam zijn.

Vetzuurstofwisseling

De voeding van mens en dier levert vetzuren, waaronder de meervoudig onverzadigde vetzuren linolzuur en alfa-linoleenzuur. De twee vetzuren zijn essentieel: ze kunnen niet in het lichaam worden gesynthetiseerd en moeten adequaat worden opgenomen om deficiëntie te voorkomen.

De twee essentiële vetzuren fungeren als energiebron, component van membranen en voorloper van verlengde en sterker gedesatureerde vetzuren en eicosanoïden.

Linolzuur, een omega-6 vetzuur, kan enzymatisch worden omgezet in GLA en vervolgens in arachidonzuur. Alfa-linoleenzuur is het primaire omega-3 vetzuur dat kan overgaan in EPA en vervolgens in docosahexaenzuur (DHA). De omzettingen binnen de omega-6 en omega-3 families van vetzuren voltrekken in de lever van de hond (5, 6). GLA, arachidonzuur en EPA zijn uitgangsstoffen voor de synthese van eicosanoïden, die werken als hormoonachtige regulatoren van diverse celfuncties.

Eicosanoïden

Het algemene, vereenvoudigde concept is dat arachidonzuur leidt tot de inflammatoire mediators prostaglandine E₂ (PGE₂) en leukotriëen B₄ (LTB₄). GLA en EPA voeren naar anti-inflammatoire eicosanoïden, respectievelijk PGE₁ en PGE₃ plus LTB₅. Extra linolzuuropname verhoogt via arachidonzuur de productie van PGE₂ en LTB₄. Dietair EPA verhoogt PGE₃ en LTB₅ veel effectiever dan alfa-linoleenzuur. De vetzuureffecten op eicosanoïden zijn ook bij de hond aangetoond (7-13). Opgenomen GLA stimuleert via dihomog-LA de synthese van PGE₁ (14) omdat de omzetting van dihomog-LA in arachidonzuur beperkt is.

Endocrinologisch gezien is het merkwaardig dat substraatvoorziening de hormoon synthese stimuleert, maar opname van GLA en/of EPA brengt onmiskenbaar anti-inflammatoire eicosanoïden teweeg. Hierbij zijn supplementen en voedingrediënten de vetzuurdragers. Relatief rijke bronnen van GLA zijn zaadoliën (7-25 gewichts% GLA) van de teunisbloem, komkommerkruid en zwarte bessen. EPA is aanwezig in vismelan (0,5-1%), visoliën en visolieprepara-



ten (5-50%), krillolie ($\pm 10\%$) en algenoliën (<1-20%). In visolie gaat EPA stevast samen met vergelijkbare of hogere gehalten aan DHA, dat volgens de geaccepteerde metabole paden geen substraat is voor eicosanoidensynthese.

Vetzuursuppletie

Voor de kwalificatie van vetzuursuppletie bij atopische dermatitis is dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek vereist. Door blindering wordt vooringenomenheid bij de symptoombeoordeling uitgesloten. Een placebo-behandeling kwantificeert of corrigeert eventuele tijds-effecten. Olivry et al. (3, 4) zien suppletiestudies zonder gestandaardiseerde basisvoeding als tekortschietend. Echter, tussen-dier variatie in de vetzuurachtergrond heeft op groepsniveau weinig invloed. De individuele verschillen

middelen uit, daarbij de vergelijkbaarheid van de groepsgemiddelden vergrotend. Dit zal echter niet binnen elk onderzoek gebeuren (15).

De hoeveelheden GLA en EPA in reguliere hondenvoeders variëren van niet detecteerbaar tot respectievelijk 25 en 150 mg per MJ metaboliseerbare voerenergie (15, 16). De spreidingsbreedte is een referentie voor de grootte van vetzuursuppletie. Tabel 1 geeft een overzicht van de doseringen en effecten op pruritis in zeven dubbelblinde, placebogecontroleerde suppletieonderzoeken. De gegevens zijn onvoldoende voor het construeren van dosis-respons relaties en het beoordelen van mogelijk synergisme tussen GLA en EPA, maar ze geven een goede indruk van de werkzaamheid van vetzuursuppletie. ►

Auteurs	Basisscore	Behandeling			Scoreverandering	
		Placebo	GLA, mg/MJ	EPA, mg/MJ	Placebo	Test
Scarff en Lloyd, 1992 (17)	5,3	olijfolie	57	0	^	-0,3
Noli en Scarpella, 2002 (18)	6,5	suikersiroop	69	0	-0,3	-0,4
Sture en Lloyd, 1995 (19)	?	olijfolie	43	22	^	+2,0
Harvey, 1999 (20)	4,5	olijfolie	88	9	-0,6	-1,4
	"	"	176	18	-0,6	-1,5
Campbell et al., 2005 (21)	5,3	olijfolie	21	118	-0,8	-2,1
Logas en Kunkle, 1994 (22)	6,8	maisolie	0	166	^	-1,6
Mueller et al., 2004 (23)	7,5*	minerale olie	0	210	-0,3	-2,5

Tabel 1: Effect van vetzuursuppletie op de pruritisscore van honden met atopische dermatitis.

De pruritisscores passen bij een 0-10 schaal. Scoreverandering: +, verergering; -, verbetering. Behandelingsduur, 4 - 10 weken; 7 - 30 honden per behandeling. Dosering berekend voor een hond van 21 kg met energieopname van 5 MJ/dag. *Pruritisscore als een vierde van de totaalscore. ^ Geen gekwantificeerd placeboeffect vanwege wisselschema.

Auteurs	Pruritisscore	Suppletie	GLA, mg/MJ	EPA, mg/MJ	Scoreverandering
Bond en Lloyd, 1993 (31)	1,6	Startolie	82	15	0,0
	"	Test 1	103	0	-0,4
	"	Test 2	0	18	+0,5
Paterson, 1995 (32)	1,6	Startolie	^	^	0,0
	"	Olijfolie	0	0	+2,5

Tabel 2: Effect van vetzuursuppletiewijziging op de pruritisscore van honden met goed gecontroleerde atopische dermatitis. Zie Tabel 1 voor toelichting. Behandelingsduur, 8 of 12 weken; 9 tot 16 honden per behandeling. ^ Hoeveelheid onbekend.

► Werkzaamheid

Jeuk, als gevolg van primaire allergische processen, is een goede indicator van de ernst van atopische dermatitis. Aldus berust de werkzaamheid van vetzuursuppletie op het verloop van pruritusscores. Op een schaal van 0 tot 10 voor de ernst van pruritis was de gemiddelde uitgangsscore 6,0 en waren de gemiddelde placebo- en vetzuureffecten dalingen van 0,5 en 1,0 (Tabel 1). Dit onderschrijft dat suppletiestudies zonder placebo (23-26), of alleen met een farmacon als positieve controle (27), niet bruikbaar zijn ter beoordeling van het vetzuureffect.

Tabel 1 laat zien dat vetzuursuppletie de ernst van pruritis kan reduceren. Een GLA-dosering van ongeveer 100 mg/MJ lijkt nodig voor verbetering van pruritis op groepsniveau. Deze hoeveelheid is viermaal hoger dan de maximale opname met reguliere voeders. EPA lijkt eveneens effectief bij een dosering van 100 mg/MJ, waarmee de maximale basisopname met tweederde deel wordt verhoogd. Bij 100 mg/MJ bedragen de gemiddelde effecten van GLA en EPA ongeveer 1,5 verbetering op een tienpuntsschaal.

In het onderzoek van Mueller et al. (22) verlaagde een dosering van 200 mg lijnzaadolie per kg lichaamsgewicht de pruritisscore met 1,8 eenheden. De suppletie komt overeen met 462 mg alfa-linoleenzuur/MJ (22), bij een verwachte, gemiddelde basisopname van 150 mg/MJ (15, 16). De reproduceerbaarheid van het effect van lijnzaadolie is voorsnog onbekend. In een kleinschalig onderzoek had geconjugerd linolzuur (302 mg CLA/MJ) geen effect bij atopische honden (28).

Suppletiestop

Bij atopische honden, wier symptomen onder controle waren door vetzuursuppletie als enige anti-inflammatoire therapie, werd de toediening gecontinueerd of gewijzigd binnen een dubbel- (29) of enkelblinde (30) context. Acht weken na vervanging van suppletie (59 mg GLA + 30 mg EPA/MJ) door placebo (olijfolie) waren 8 van de 10 honden verslechterd, terwijl bij continuering 9 van de 11 honden onveranderd bleven (29). Bij honden met een gemiddelde pruritisscore van 3,1 werd het supplement (65 mg GLA + 33 mg EPA/MJ) al dan niet gewijzigd in een geconcentreerder preparaat, met behoud van suppletieniveau (66 mg

GLA + 12 mg EPA/MJ). Na 16 weken waren zowel bij continuering als wijziging 5 van de 14 honden achteruit gegaan (30).

Tabel 2 illustreert dat symptoomcontrole door extra GLA (van 82 naar 103 mg/MJ) verbeterde en door stoppen met GLA afnam. Van 32 atopische honden met lage pruritisscore, door behandeling met antihistaminica plus vetzuur-supplement, kreeg de helft olijfolie, terwijl de andere helft doorging met het vetzuur-supplement (32). Verstrekking van olijfolie leidde tot een forse verhoging van de pruritisscore (Tabel 2). De eigenaren wisten niet dat de olijfoliecapsules als placebo fungeerden, maar het is onduidelijk of de pruritisgraad blind werd gescoord (32).

Vetzuren en prednisolon

Vetzuursuppletie heeft mogelijk een prednisolonsparend effect bij honden met atopische dermatitis. In een open studie reduceerde een vetzuur-supplement bij 8 van de 11 honden de hoeveelheid prednisolon die nodig was voor bevredigende symptoomcontrole (33). In het dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek van Sævik et al. (34) kregen 57 atopische honden gedurende 12 weken hetzelfde voeder (23 mg GLA + 3 mg EPA/MJ), prednisolontabletten en een placebo (middelketen vetzuren) of vetzuur-supplement (42 mg GLA + 4 mg EPA/MJ). De initiële prednisolondosering werd ingesteld door de onderzoeker. Wijziging van de dosering was wiskundig bepaald door de pruritisscore, die de eigenaren dagelijks registreerden. Direct na de start daalde de gemiddelde prednisolongift sterk in beide groepen. Na 6 weken werd de gemiddelde dosering toenemend lager in de vetzuurgroep (n=28), vergeleken met de placebogroep (n=29). Gezien de geringe vetzuur-suppletie wijst dit op synergisme tussen de vetzuren en prednisolon.

Dieetvoeders

Idealiter wordt de werkzaamheid van een vetzuurverrijkt (dieet)voeder beoordeeld door vergelijking met eenzelfde voeder dat in plaats van het supplement een placebo bevat: de vetzuursamenstelling is dan de enige voedingsvariabele. Dergelijke voedervergelijkingen zijn niet bij atopische honden uitgevoerd. Als op één na beste benadering, zijn in dubbelblinde onderzoeken de vetzuuropnames voor

Auteurs	Basisscore	Voeder	GLA, mg/MJ	EPA, mg/MJ	Scoreverandering
Baddaky-Taugbøl et al., 2005 (15)	5,2	Habitueel	2	12	+0,2
	6,8	Test	60	578	-2,3
Glos et al., 2008 (35)	6,6	A	0	82	-2,6
	3,2	B	0	72	-0,9
	8,1	C	0	69	-3,4
	4,2	D	0	<8	0,0

Tabel 3: Invloed van voedingsvetzuren op de pruritisscore bij honden met atopische dermatitis. Zie Tabel 1 voor toelichting. Behandeldingsduur, 8 of 10 weken; 12 tot 15 honden per behandeling.

“Bij het waarnemen van responders en nonresponders zijn de relatieve bijdragen van constitutie en fluctuerend klachtenbeloop vooralsnog onbekend...”

verschillende voeders vergeleken (15, 35). Ander voedingsonderzoek bij atopische honden was ongecontroleerd (36) of open (37), dan wel met onbekende opname van GLA en EPA (38, 39). Bij honden met pruritische aandoeningen, die geschikte proefvoerders kregen en wekelijks werden gewassen met boorzuurbevattende shampoo, was de diagnose atopie niet gesteld (10).

Een vergelijking van habituele en dieetvoeding was op specifieke wijze geblindeerd (15). Alle honden kregen dagelijks een placebocapsule. De eigenaren werd meege-deeld dat de capsule en/of testvoeder de placebo of actieve behandeling kon zijn. Bovendien mocht een eigenaar de behandelingstoewijzing van zijn/haar hond niet delen met de beoordelend dierenarts. Wanneer atopische honden van hun gebruikelijke voeding overgingen naar het vetzuurverrijkte dieetvoeder daalde de gemiddelde score voor pruritis met ruim twee eenheden, oftewel met 34% (Tabel 3). Gezien de onderzoeken in Tabel 1 was de toename in EPA grotendeels verantwoordelijk voor het gunstig effect. De mate van atopische dermatitis van de controlehonden op hun habituele voeding veranderde nauwelijks.

In een dubbelblind onderzoek met atopische honden zijn vier voeders vergeleken: een regulier droogvoeder en drie commerciële dieetvoerders met atopische dermatitis als indicatie (35). De gemiddelde pruritisscore daalde aanzienlijk bij de honden die de dieetvoerders (A, B en C) hadden geconsumeerd (Tabel 3). Bij verstrekking van het reguliere voeder (D) bleef de mate van pruritis onveranderd. De habituele EPA-opname van de honden is onbekend, de uitgangsscores verschilden per groep, het reguliere voeder was arm aan EPA en er waren meerdere voedingsvariabelen.

Hoe dan ook, de resultaten in Tabellen 1 en 2 wijzen beide op een relevant, anti-pruritisch effect van EPA bij ongeveer 100 mg/MJ.

Responders en nonresponders

Dit artikel beschrijft de effecten van vetzuurtherapie op groepsniveau. Het is duidelijk dat GLA en EPA, in geschikte hoeveelheden, de gemiddelde ernst van pruritis reduceren. In de veterinaire praktijk is de werkzaamheid bij individuele patiënten ook belangrijk. Twee publicaties adresseren het fenomeen van responders en nonresponders (15, 37). In de klassieke interventie van Miller et al. (1), met alleen vetzuurtherapie, was symptoomcontrole mogelijk bij slechts 18% van de atopische honden.

Atopische honden verschillen immuunfysiologisch op meerdere punten van gezonde honden (40). Binnen patiënten is er ongetwijfeld variatie die de gevoeligheid voor vetzuurtherapie beïnvloedt. Bij het waarnemen van responders en nonresponders zijn de relatieve bijdragen van constitutie en fluctuerend klachtenbeloop vooralsnog onbekend. Ter verkrijging van inzicht is herhaalde vetzuursuppletie bij dezelfde atopische honden nodig. ■

Voor beschikbare informatie over dit artikel: www.dier-en-arts.nl > Tijdschrift Online of scan de onderstaande QR-code

