

Op zaterdag 25 november 2006 werd het symposium "Fytotherapie bij dieren" gehouden in de vergaderzalen van Dierenpark Amersfoort, een zeer toepasselijke locatie. Het symposium werd geopend met een welkomstwoord van NVF-voorzitter Beukelman, waarna de dagvoorzitter prof. dr Fink-Gremmels (hoogleraar en hoofd van de afdeling Veterinaire Farmacologie, Farmacie en Toxicologie van de faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht) begon met een introductie van de problematiek rond de veterinaire fytotherapie. Zij begon met een korte analyse van de feiten, behoeften, risico's, uitdagingen en oplossingen rond het gebruik van fytotherapeutica bij dieren. Het is een feit dat er een toenemende vraag is naar alternatieven voor het gebruik van antibiotica bij met name landbouwhuisdieren. Deze vraag wordt van twee kanten gestuurd. Enerzijds bestaat er een emotioneel verlangen – al dan niet gedreven door chemofobie – naar duurzame, biologische landbouw waar geen plaats is voor het gebruik van synthetische antibiotica. Anderzijds is er een rationele drijfveer in de zoektocht naar alternatieven, namelijk de wereldwijd toenemende antibiotica-resistentie die de noodzaak tot duurzame landbouw concreet en dringend maakt.

Fytotherapie bij dieren; verslag van het najaars-symposium van de NVF

S. Halkes-Pos

Wat is er nodig om aan de behoefte aan alternatieven te kunnen voldoen? Ten eerste zijn kwalitatief goede producten belangrijk want niet-gestandaardiseerde producten met falende werkzaamheid of mogelijke toxiciteit, werken het vertrouwen in fytotherapeutica tegen. Kwalitatief goede en wetenschappelijk onderbouwde producten ontwikkelen is dus noodzakelijk, maar er mag niet voorbij worden gegaan aan de inter-species- en inter-individuele verschillen van de diersoorten waarvoor de producten bedoeld zijn. Deze verschillen tussen de diverse (landbouw)huisdieren, met ieder hun specifieke farmacokinetiek en biotransformatie vormen een extra uitdaging voor het ontwikkelen van veterinaire fytotherapeutica. Ten slotte dient bij het ontwikkelen van met name producten voor landbouwhuisdieren rekening te worden gehouden met het uiteindelijke doel van het dier, namelijk het produceren van voedsel voor menselijke consumptie. In deze zijn risico-analyses nodig zodat de producten geen risico vormen voor de voedselveiligheid, maar ook kosten-baten analyses zijn bedrijfsmatig zeer belangrijk. Een andere uitdaging heeft niet zozeer met de fytotherapeutische behandeling van dieren op zich te maken maar meer met de houding hiertegenover. Binnen de diergeneeskundige wereld bestaat soms de neiging om alles wat afwijkt van de reguliere behandeling met argus-ogen te bekijken. Van de kant van de eigenaren van (landbouw)huisdieren bestaat er daarentegen vaak een misplaatst vertrouwen in producten waarvan de werkzaamheid niet onderbouwd is. Voor beide uitersten moet gewaakt worden. De oplossing moet komen uit wetenschappelijk, interdisciplinair onderzoek om het kaf van het veterinaire fytotherapeutische koren te scheiden. Een eerste aanzet hiertoe is gegeven door het ministerie van Landbouw, Natuur en

Voedselkwaliteit, dat het project Fyto-V subsidieert (zie het persbericht elders in dit nummer). Dit project, aangewengeld door de belangenvereniging Biologica, beoogt het komende jaar een goede basis te leggen voor wetenschappelijk onderzoek naar en ontwikkeling van fytotherapeutica voor dieren.

FYTOTHERAPEUTICA VOOR DE DIERHOUDERIJ EN DIERGENEESKUNDE: SIMPELWEG COMPLEX

De eerste lezing van de dag door dr. Halkes (wetenschappelijk onderzoeker bij PhytoGeniX BV) begon met een uitleg waarom een goede kwaliteitscontrole van veterinaire fytotherapeutica zo belangrijk is. Fytotherapeutica zijn complex van aard doordat de grondstof voor de bereiding hiervan – de plant – gedurende zijn ontwikkeling en groei allemaal verschillende primaire en secundaire metabolieten maakt. Vooral de samenstelling van de secundaire metabolieten verschilt sterk per plantensoort en is ook binnen dezelfde soort nog sterk afhankelijk van de gebruikte chemotypen of *cultivars*. Daarnaast wordt het inhoudsstoffenprofiel van een plant ook beïnvloed door groeiomstandigheden, zoals bodemgesteldheid, weer- en seizoensveranderingen en andere externe factoren zoals de aanwezigheid van pathogenen. Een zeer relevant voorbeeld werd gegeven aan de hand van het gehalte aan pyrrolizidine-alkaloiden in weiland-gewassen. Deze stoffen zijn de meest gerapporteerde oorzaak van chronisch leverfalen in paarden en koeien. Ook kippen en ratten zijn gevoelig voor pyrrolizidine-alkaloiden terwijl schapen en konijnen voor de schadelijke effecten hiervan resistent zijn. Bij deze soort-afhankelijke verschillen in gevoeligheid spelen het metabolisme van en de detoxificatie-mechanismen voor pyrrolizidine-alkaloiden een rol; gevoelige

Plaats van verzamelen	PA-gehalte		PA-compositie	
	bereik	gemiddelde	vrije base	N-oxide
Canby, OR	0,02-0,70	0,25	68	32
Roseburg, OR	0,17-0,91	0,42	71	29
Tillamook, OR	0,16-0,46	0,29	79	21
Tenino, WA	0,19-0,54	0,39	77	23
Fort Bragg, CA	0,03-0,42	0,21	71	29

Tabel 1. Geografisch bepaalde verschillen in het gehalte aan en de compositie van pyrrolizidine-alkaloïden (PA's) in Jacobskruiskruid (*Senecio jacobaea*). Overgenomen uit Johnson et al. (1985) J. Agric. Food Chem.;33:50-5.

Oplosmiddel	Polariteits-index	Type verbindingen in oplossing
Water	9,0 (hydrofiel, water-oplosbaar)	Bijv. looistoffen, polysacchariden
Methanol	6,6	Bijv. flavonoid-glycosiden
Ethyl acetaat	4,4	Bijv. flavonoid-aglyconen en koffiezuur-derivaten
Dichloor-methaan	3,1	Bijv. terpenoïden
Hexaan	0,0 (lipofiel, vet-oplosbaar)	Bijv. triglyceriden en was-achtige stoffen

Tabel 2: De invloed van de polariteit van het oplosmiddel op het soort inhoudsstoffen dat uit een plant kan worden geïsoleerd. Overgenomen uit de lezing van Halkes.

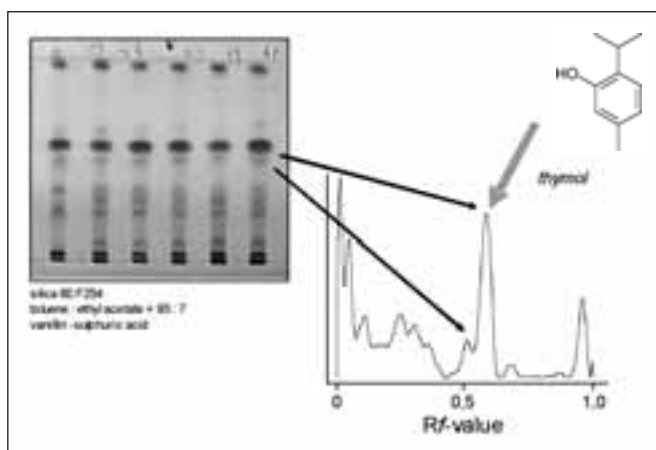
soorten zetten de pyrrolizidine-alkaloïden in de lever om in toxische metabolieten, – de pyrolverbindingen – welke zeer sterk alkylerend zijn. Zo veroorzaken deze pyrolen schade aan het DNA van de cellen, waardoor tumoren en levernecrose optreden. De concentratie aan pyrrolizidine-alkaloïden verschilt echter sterk per plant en blijkt afhankelijk te zijn van geografische herkomst (Tabel 1) en van het seizoen.

Het verschil in thymol- en totale fenolgehalte tussen tijmmonsters (*Thymus vulgaris*) van diverse herkomst werd als tweede voorbeeld van mogelijke oorzaak van variatie tussen diverse fyto-veterinaire producten gegeven (Figuur 1). Zulke verschillen in samenstelling van het gebruikte plantenmateriaal kunnen een verklaring zijn voor de wisselende resultaten van twee recent in Nederland uitgevoerde varkensproeven (zie hieronder). De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van plantenextracten en fytotherapeutica varieert niet alleen

als gevolg van de verschillen in het chemische profiel in het uitgangsmateriaal maar ook het extractieproces is van invloed. De samenstelling van een extract is onder andere afhankelijk van het gebruikte oplosmiddel, waarbij met name de polariteit bepaalt welke soort inhoudsstoffen uit het plantenmateriaal worden geëxtraheerd (Tabel 2). Verder zijn de tijdsduur van de extractie en de temperatuur van belang voor de samenstelling. Dat kleine wijzigingen in de samenstelling van een plantaardig product kunnen leiden tot significante verschillen in werkzaamheid werd uitgelegd aan de hand van een aantal experimenten met looistoffen. Looistoffen zijn plantenstoffen die sterk kunnen binden aan eiwitten. Enerzijds kan dit negatieve gevolgen hebben omdat voeding minder goed verteerd wordt. Anderzijds kan eiwitbinding gunstig zijn als bij een bacteriële infectie toxinen worden gebonden of de darm wordt bedekt met een beschermend laagje. De eiwitbindende eigenschappen van looistoffen blijken echter sterk afhankelijk te zijn van de hoeveelheid laag-moleculaire afbraakproducten van de looistoffen (met name galluszuur). In doseringen van rond de twee procent kan dit galluszuur al een complete remming van het eiwitbindende vermogen van looistoffen bewerkstelligen.

Een ander voorbeeld van de complexiteit van fytotherapeutica heeft te maken met het feit dat diverse, op zichzelf niet-actieve inhoudsstoffen uit een plant de biologische beschikbaarheid van werkzame stoffen kunnen verhogen. Zo beïnvloedt piperine (een inhoudsstof in *Piper*-species) de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen door de activiteit van enzymssystemen in de lever en dunne darm te veranderen waardoor de uiteindelijke concentraties hiervan in het bloed worden verhoogd.

Uit de lezing wordt duidelijk dat de complexe samenstelling van planten en hun producten een goede kwaliteitscontrole noodzakelijk maakt voordat een uitspraak



Figuur 1: Het thymolgehalte in diverse tijmmonsters (*Thymus vulgaris*) verschilt sterk en is afhankelijk van de herkomst van het plantenmateriaal. De intensiteit van de vlekken op de plaat voor dunnelaag-chromatografie (links) is afhankelijk van het thymolgehalte en kan met computerprogramma's worden gekwantificeerd (oppervlak onder de piek; rechts). Afbeelding afkomstig uit de lezing van Halkes.

over de werkzaamheid van een product gedaan kan worden of een vergelijking tussen verschillende producten gemaakt kan worden. Van het uitgangsmateriaal dient tenminste een fingerprint-analyse gemaakt te worden, ook om *batch-to-batch* consistentie te controleren. Waar mogelijk moeten actieve inhoudsstoffen worden gekwantificeerd en gestandaardiseerd. Relevante *in vitro* testen kunnen worden gebruikt om het chemisch profiel van een plant of extract te correleren met de biologische activiteit. Op deze manier is de klinische effectiviteit van een product het beste te voorspellen. Verder dient er rekening te worden gehouden met het feit dat kennis van het gebruik van fytotherapeutica bij mensen door inter-species verschillen niet direct kan worden omgezet of overgezet naar de veterinaire praktijk en dierenhouderij waardoor de effectiviteit van fytotherapeutica apart dient te worden onderzocht in klinische studies met dieren van de juiste doelgroep.

WET- EN REGELGEVING ROND VETERINAIRE FYTOTHERAPIE

De wettelijke kaders die beschikbaar zijn voor het gebruik van kruiden binnen de dierenartsenpraktijk en de veehouderij werden tijdens de lezing van dr. Groot (dierenarts, werkzaam bij het RIKILT) besproken, waarbij ook een vergelijking met de humane wetgeving werd gemaakt. De wetgeving voor zowel humane medicijnen als voor diergeneesmiddelen wordt bijna uitsluitend vanuit de Europese Gemeenschap geregeld. Uitvoering van de regelgeving – met name het verstrekken van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen – loopt via het Europese Bureau voor Geneesmiddelen Beoordeling (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, EMEA) of een van de nationale equivalenten hiervan. In Tabel 3 wordt een verre van volledig overzicht gegeven van de belangrijkste wetten en richtlijnen in dit verband.

Een belangrijk verschil tussen de humane en de veterinaire wetgeving is het uitgangspunt. Bij de humane geneesmiddelen wordt uitgegaan van de veiligheid van de patiënt maar wordt de veiligheid gewogen ten

opzichte van de te verwachten gezondheidsverbetering. Ook telt hier een zekere eigen verantwoordelijkheid van de patiënt mee. Het uitgangspunt bij met name de landbouwhuisdieren is echter altijd de volksgezondheid, dus de veiligheid van producten van dierlijke oorsprong voor de mens. Dit vormt een knelpunt, omdat er daardoor op een aantal punten veel striktere eisen worden gesteld aan de registratie en het gebruik van fytotherapeutica voor dieren dan voor mensen (bijvoorbeeld maximale residu-limieten). Zo is er in de wetgeving voor veterinair gebruik bijvoorbeeld geen ruimte voor bepaalde regelingen die voor de humane fytotherapeutica wel gelden. Een voorbeeld is het gebruik als traditioneel kruidengeneesmiddel bij mensen, waarbij een vereenvoudiging van de registratieprocedure mogelijk is als kan worden aangetoond dat een middel al vele jaren (30 jaar binnen Europa of 15 jaar binnen Europa en minstens 15 jaar daarbuiten) traditioneel wordt toegepast. Een ander voorbeeld is het gebruik van kruidenpreparaten onder de Warenwet, waarbij gezondheidsclaims (die moeten voldoen aan eisen gesteld door de KOAG/KAG keuringsraad) zijn toegestaan.

Toch is er nog wel enige ruimte voor het toepassen van (geneeskrachtige) kruiden binnen de dierhouderij en veterinaire praktijk. Hierbij wordt onderscheid gemaakt op basis van de manier van gebruik en het beoogde doel. Zo kunnen kruiden als een bestanddeel van de weide of als onderdeel van het voer worden ingezet, waarbij er geen specifieke claims mogen worden gevoerd en de kruiden niet mogen voorkomen op een lijst van ongewenste stoffen (Tabel 3). Ook kunnen kruiden worden gebruikt als voederadditief waarbij de meeste kruiden vallen onder de categorie geur- en smaakstoffen, of zoötechnische additieven. Binnen de wetgeving voor voederadditieven geldt echter dat er geen claims mogen worden gevoerd en dat de lijst met de in het kader van artikel 10 van de verordening 1831/2003 toegestane kruiden tijdelijk is. Dit betekent dat al de planten op deze lijst nog moeten worden beoordeeld. Dit zal vanaf 2010 gebeuren door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (*European*

Kruiden toegepast als:	Humaan	Veterinair
Geneesmiddelen	Richtlijn 2001/83/EG Richtlijn 2003/94/EG	Richtlijn 2001/82/EG Richtlijn 2004/28/EG Alleen middelen genoemd in richtlijn 2377/90 over maximum residu-limieten zijn toegestaan
Traditionele kruidengeneesmiddelen Voederadditieven	Richtlijn 2004/24/EG Niet van toepassing	Geen wettelijk kader Richtlijn 70/524 EEC Onder verordening 1831/2003, artikel 10, zijn veel kruiden (tijdelijk) toegestaan Geen wettelijk kader
Supplementen	<i>Common position</i> EC 18/2002 (2002/C90 E/01) Richtlijn 2002/46/EG COM(2003) 0424	
Kruidenmiddel onder de Warenwet Diervoeder, enkelvoudige voeders	Verordening 178/2002 Niet van toepassing	Geen wettelijk kader Kruiden toegestaan als voedermiddel Ongewenste planten en stoffen in richtlijn 2002/32

Tabel 3. Een overzicht van de diverse Europese wetten en richtlijnen voor het gebruik van kruiden. Overgenomen uit de lezing van Groot.

Food Safety Agency, EFSA) op basis van dan ingediende dossiers. Kruiden waarvoor tegen die tijd geen dossiers zijn ingediend, zullen van de lijst worden afgevoerd. Zodra er voor een kruid claims over de therapeutische werking – genezend dan wel ter preventie van ziekte – worden gevoerd, vallen deze onder de Europese richtlijn 2001/82, het communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Dit betekent dat kruiden na een zeer uitgebreid en kostbaar registratieproces kunnen worden ingezet als diergeneesmiddel waarbij medische claims zijn toegestaan. Een van de vereisten bij dit registratieproces is dat alleen middelen die zijn opgenomen in richtlijn 2377/90 betreffende maximale residu-limieten, zijn toegestaan.

Voor alle regelingen geldt dat er een hiaat bestaat tussen de wettelijke kaders en de handhaving waarbij vooral voor het gebruik door landbouwhuisdieren een veel striktere handhaving geldt dan voor gezelschapsdieren. Dit is met name voor de biologische sector een probleem omdat producten van dieren die, vanuit de ideologie, behandeld worden met (niet-geregistreerde) fytotherapeutica, afgekeurd kunnen worden en de producent beboet kan worden. Het gebruik van fytotherapeutica kan dan ook een risico vormen voor de bedrijfsvoering van biologische boeren. Daarom is binnen het eerder genoemde Fyto-V project een deelwerkplan opgenomen dat knelpunten binnen de huidige wetgeving moet signaleren en waar mogelijk hanteerbare oplossingen moet bieden.

PRAKTIJKVOORBEELD: PROBLEMATIEK ONDERVONDEN BIJ HET OP DE MARKT BRENGEN VAN EEN PLANTAAR-DIG VETERINAIR MIDDEL

De wetgeving en praktijk elkaar maar moeizaam naderen, werd ook duidelijk uit de lezing van ir. Van de Winckel (kruidenteler). Van de Winckel begon in 1982 zijn bedrijf – Marleen Kruiden – met als doel het telen en verwerken van hoogwaardige medicinale planten met gebruik van duurzame (biologische) productiemethoden. De kruiden zijn voornamelijk bestemd voor verwerking in fytotherapeutische en homeopathische producten. Naast landerijen voor de teelt van kruiden beschikt het bedrijf ook over een droogruimte en de faciliteiten voor het maken van extracten.

Deze lezing ging over de problematiek rond de productie en registratie van een fytotherapeutisch product voor landbouwhuisdieren. Dit middel is een gemengd kruidenextract en wordt vanaf 1998 volgens een vast recept in opdracht geproduceerd. De afzet vindt voornamelijk plaats binnen de gangbare melkveehouderij. Volgens Van de Winckel is de wetgeving voor deze producten een doolhof. Voor de eindgebruikers – de melkveehouders – is het belangrijk dat een product dat aan het vee gegeven wordt afkomstig is van GMP⁺-gecertificeerde producenten. Dit omdat er anders door de inspectie vraagtekens bij de kwaliteit van de melk gezet worden, wat weer kan leiden tot boetes. Het kostte echter erg veel moeite om zijn bedrijf GMP⁺-gecertificeerd te krijgen. Het grootste probleem bestond uit het gegeven dat zijn fytotherapeutisch product niet goed binnen de huidige wettelijke kaders in te passen was. Het was immers geen diergeneesmiddel,

geen diervoeder en ook binnen de voederadditieven was er geen plaats voor dit product volgens het Productschap Diervoeders. Om een GMP⁺-certificering voor een bedrijf te kunnen krijgen, dient echter de categorie waarin het product valt te worden benoemd. Aangezien aan die eis niet kon worden voldaan, betekende dit dat er geen GMP⁺-certificering mogelijk was alhoewel het bedrijf en het productieproces wel aan de gestelde regels voldeden. Omdat er in de Europese Unie onlangs binnen de wetgeving betreffende diervoederadditieven een lijst is toegevoegd met (tijdelijk) toegestane kruiden (zie hierboven) en hierop ook de door hem in het product verwerkte planten voorkomen, kon het betreffende product alsnog ingedeeld worden in een categorie. Hiermee bleek GMP⁺-certificering geen enkel probleem meer en is het bedrijf sinds 8 november 2006 dan ook door het productschap erkend als GMP⁺-producent van diervoeders en voederadditieven. Het verhaal van Van de Winckel geeft duidelijk het hiaat tussen praktijk en wetgeving weer. Het zou al een hoop onduidelijkheid en rompslomp voorkomen als in de wetgeving een eigen categorie voor traditionele diergeneesmiddelen wordt ingevoerd. Dit advies kon Van de Winckel uit eigen ervaring geven omdat zijn bedrijf ook enige tijd in Tasmanië gevestigd is geweest. In dit land is GMP⁺-certificering ook verplicht maar is er in de wet wel een eigen categorie van traditioneel geneesmiddel beschreven. Het verkrijgen van de benodigde papieren was in Tasmanië daarom geen enkel probleem.

MOGELIJKHEDEN VAN KRUIDEN IN GRASLAND VOOR DE GEZONDHEID VAN HERKAUWERS OP EEN VEEBEDRIJF

Naast directe supplementie van (medicinale) planten, kunnen kruiden ook op een wat minder directe manier aan herkauwers worden aangeboden via een aangepaste samenstelling van het grasland. Ir Van Eekeren (onderzoeker bij het Louis Bolk Instituut) sprak hierover in zijn lezing. Op twee manieren kunnen kruiden in de wei voorkomen, als bestaande (on)kruiden of door het specifiek inzaaien van kruiden. Dit laatste kan in de vorm van een kruidentuin, als stroken monocultuur in of langs een grasperceel, of als een mengsel van gras, klaver en kruiden. De laatste manier heeft de voorkeur omdat dit het meest praktisch is, met name wat betreft arbeidsintensief onderhoud (onkruid wieden).

Van Eekeren heeft onderzocht in hoeverre het inzaaien van kruiden interessant kan zijn voor de biologische geitenhouderij, waarbij vooral gekeken is naar een mengsel van Engels raaigras, klaver, cichorei en smalle weegbree. Het inzaaien van kruiden in een grasperceel heeft meerdere doelen. Zo kan het inzaaien van kruiden bijdragen aan een meer gevarieerd, natuurlijker grasland wat het imago van het product weer kan verbeteren. Een andere reden is het optimaal benutten van beschikbare mineralen. Cichorei bijvoorbeeld kan uit diepere bodemlagen stikstof opnemen dan Engels raaigras. Ook is het mogelijk om via kruiden invloed op de gewasproductie uit te oefenen. Weegbree is bijvoorbeeld beter droogte-resistent dan Engels raaigras en dit heeft tijdens droge zomers een positieve invloed op de gewasproductie. Verder wordt getracht met kruiden de voedselopname en smaak van het vlees te beïnvloeden

zodat de productie en productkwaliteit worden verbeterd.

Een belangrijk doel van het inzaaien van kruiden in met name de biologische landbouw is echter het verhogen van het vitamine- en mineralengehalte van het voer. Binnen de biologische landbouw is het namelijk mogelijk dat er binnenkort een verbod komt op het toedienen van synthetische vitaminen. Dit zou voor de sector een concreet probleem betekenen omdat bij melkvee vaak vitamine E- maar ook mineralentekorten (zoals koper), optreden. Over het nut van het inzaaien van kruiden in het grasland in dit verband, zijn inmiddels wat veelbelovende onderzoeksgegevens beschikbaar. Zo blijkt grasland waarin mengsels van gras, witte klaver, cichorei en smalle weegbree zijn ingezaaid significant te verschillen in het gehalte aan koper en zink ten opzichte van een grasland met een monocultuur van Engels raaigras. Ook is het effect van het rantsoen onderzocht op de bloedconcentraties van mineralen; begrazing op 100% cichorei gaf hierbij een significante stijging van het kopergehalte in het bloed. Het optreden van een kopertekort bij biologische melkgeiten zou – ervan uitgaande dat alle voedingsstoffen worden opgenomen – hiermee kunnen worden voorkomen als de weide wordt ingezaaid met een mengsel van 40% cichorei.

Het inzaaien van kruiden in een grasland geeft tevens de mogelijkheid de diergezondheid te beïnvloeden. Uit onderzoek bij lammetjes van schapen blijkt dat er bij het grazen op 100% cichorei een reductie van het aantal wormeitjes in de mest wordt gevonden. Dit effect zou enerzijds verklaard kunnen worden uit de aanwezigheid van anti-parasitair werkende inhoudsstoffen in de cichorei maar kan anderzijds ook berusten op de groeiwijze van cichorei; deze plant groeit veel hoger dan Engels raaigras waardoor de larven van de wormen niet tot in de toppen van de plant kunnen komen en de besmettingsdruk verminderd wordt. Uit deze eerste resultaten blijkt dat het inzaaien van een grasland met een mengsel van gras en kruiden in plaats van een monocultuur op meerdere manieren een positief effect kan hebben. Nader onderzoek bij melkgeiten, doeldieren waarbij wormbesmettingen met name een probleem vormen binnen de biologische veehouderij is noodzakelijk. Zo zal onderzocht moeten worden in hoeverre de resultaten door te trekken zijn naar het gebruik door geiten in een wei met 20-40% cichorei of als het cichorei als droge brok gevoerd wordt.

CHRONISCHE OBSTRUCTIE VAN DE LUCHTWEGEN BIJ HET PAARD ALS MODEL VOOR HET TESTEN VAN FYTOTHERAPEUTISCHE PREPARATEN

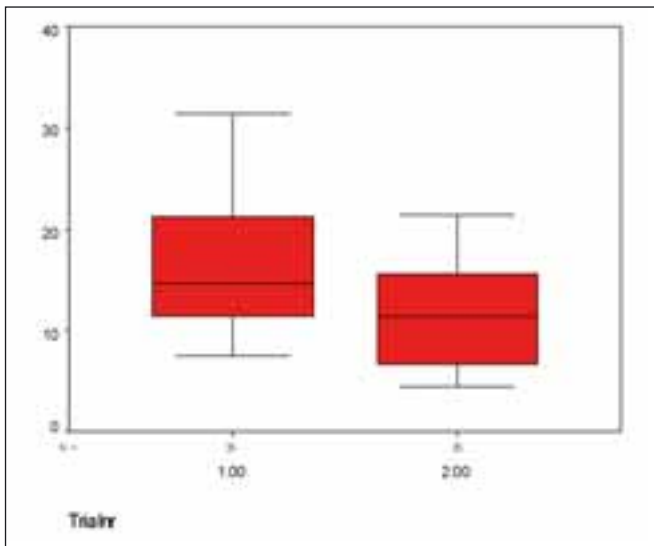
Chronische obstructie van de luchtwegen (*recurrent airway obstruction*, RAO) is een bij paarden vaak voorkomende aandoening die veel gelijkenis vertoont met astma bij de mens. Deze aandoening kenmerkt zich door bronchospasmen, toegenomen slijmproductie en pathologische veranderingen van de bronchi. Hierdoor verdikt de wand in de luchtwegen en moet het paard extra zijn best doen om adem te kunnen halen. Vooral het uitademen gaat gepaard met pompen, omdat het paard druk moet opbouwen om de lucht langs de verdikte luchtwegen naar buiten te persen. Dit kost veel energie en is zeer vermoeiend voor het paard. De oorzaak van deze aandoening is overgevoeligheid van de

luchtwegen voor met name stof. Met name stoffig hooi met veel schimmelsporen en een slecht stalklimaat (gebrekkige ventilatie) roepen de symptomen op en daarom kennen ze deze aandoening bijvoorbeeld niet in Nieuw-Zeeland omdat de paarden daar altijd buiten lopen. De gebruikelijke therapie bestaat uit het toedienen van β 2-agonisten – als pufjes of als poeder (clenbuterol, merknaam Ventipulmin) – tegen bronchospasmen. Nadeel van deze middelen is dat er gewenning optreedt. Bij verergering van de symptomen bestaat de volgende stap uit het toedienen van corticosteroiden, die echter veel nare bijwerkingen hebben voor het paard. Prof. dr. Van den Hoven (hoogleraar voor paardenwetenschappen en interne ziekten bij het paard, Veterinaire Universiteit van Wenen, Oostenrijk) heeft daarom onderzocht of door behandeling met bepaalde fytotherapeutische alternatieven, afkomstig uit de humane therapie, de symptomen van RAO kunnen worden verbeterd. Het doel van het onderzoek is te komen tot een effectieve standaardbehandeling met een fytotherapeuticum, waarbij alleen tijdens acute crisis-situaties (tijdelijke opvlamming van de symptomen) β 2-agonisten of cortisol worden toegediend.

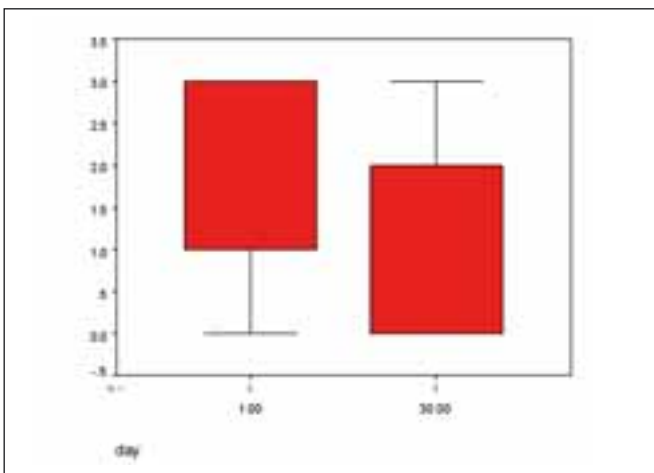
Op basis van het farmacologisch profiel van de verwerkte kruiden en de klinische ervaringen bij de mens zijn in Wenen enkele fytotherapeutische bereidingen gebaseerd op gentiaan, zuring, sleutelbloem, vlier, verbena en tijm onderzocht. Gekeken is naar de anti-inflammatoire activiteit, modulatie van de slijmproductie in de luchtwegen, de *in vitro* en *in vivo* antivirale activiteit van deze bereidingen. Dit laatste aspect werd onderzocht omdat virusinfecties van de luchtwegen een verergering geven van de RAO-klachten en een vermindering van de ernst van de doorgemaakte infectie zo dus het verergeren van de benauwdheid kan tegengaan. Inmiddels zijn er twee kleine *pilot*-studies uitgevoerd met Bronchipret en Sinupret (respectievelijk een product dat extracten van tijm- en sleutelbloem en een product dat extracten van gentiaan, zuring, sleutelbloem, vlier en verbena bevat; beide van de fabrikant Bionorica). De eerste was een longitudinale studie bij vijf paarden waarbij als klinische parameters celtellin-



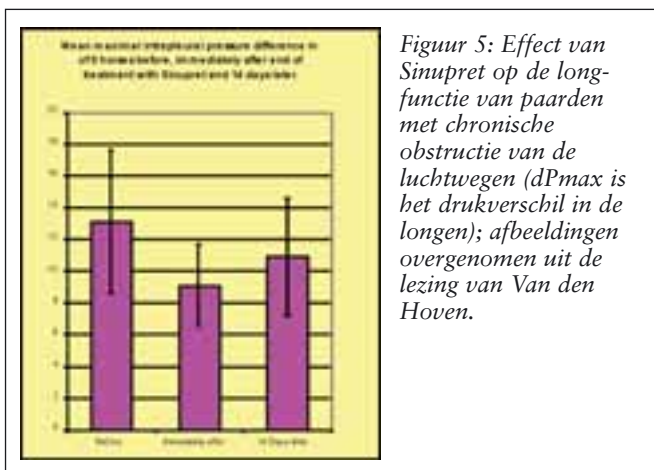
Figuur 2: Twee foto's van de opstelling voor het meten van de longfunctie bij paarden; afbeeldingen overgenomen uit de lezing van Van den Hoven.



Figuur 3: Effect van Bronchipret op de longfunctie van paarden met chronische obstructie van de luchtwegen (dPmax is het drukverschil in de longen); afbeeldingen overgenomen uit de lezing van Van den Hoven.



Figuur 4: Effect van Bronchipret op het hoesten bij paarden met chronische obstructie van de luchtwegen; afbeeldingen overgenomen uit de lezing van Van den Hoven.



Figuur 5: Effect van Sinupret op de longfunctie van paarden met chronische obstructie van de luchtwegen (dPmax is het drukverschil in de longen); afbeeldingen overgenomen uit de lezing van Van den Hoven.

gen in de broncho-alveolaire vloeistof werden uitgevoerd, diverse bloedwaarden werden bepaald en de nierfunctie werd getest. Hoesten, benauwdheid en gedrag werden geobserveerd en de longmechanica werd gemeten. Voor het meten van de longfunctie is een hele opstelling vereist, waarbij een sonde via de neus van

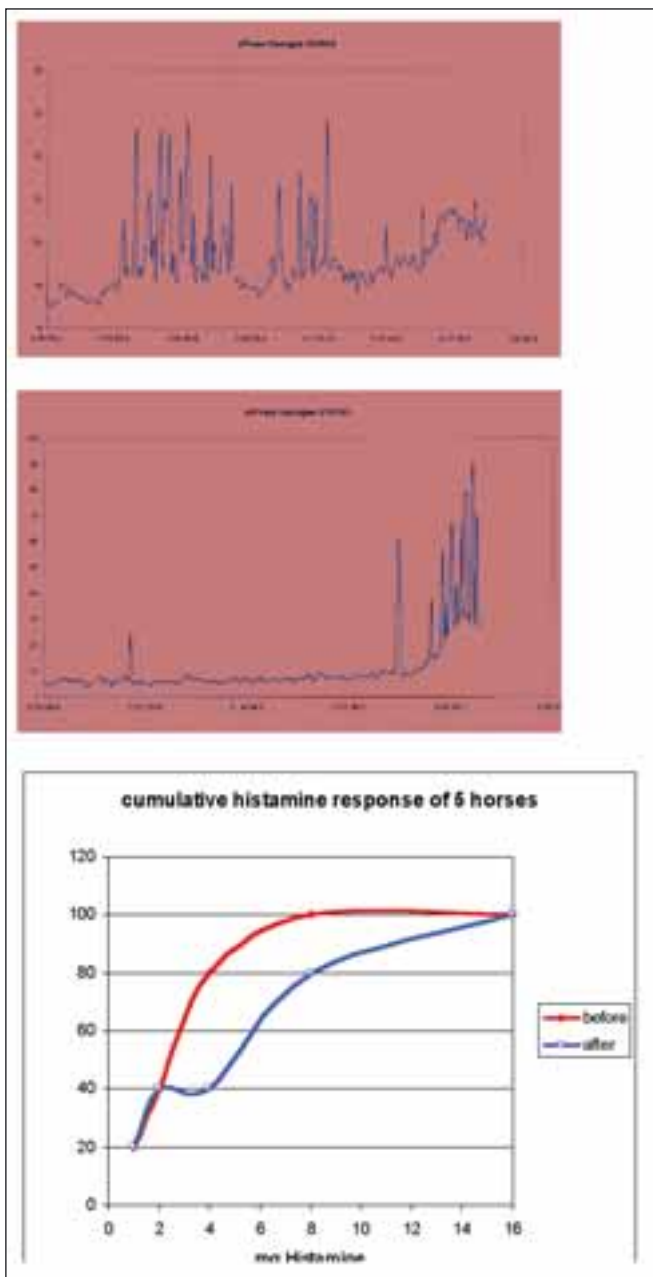
het paard wordt ingebracht zodat de drukverschillen (dPmax) in de borstkas goed te kwantificeren zijn (Figuur 2). Als het paard door de behandeling beter wordt, zal de dPmax omlaag gaan omdat het dier minder hard hoeft te pompen om uit te kunnen ademen. De tweede studie was iets anders van opzet. Dit was een zogenaamde *cross-over* studie bij negen paarden (15 tabletten Sinupret, tweemaal daags gedurende twee weken) en hierin werd, naast het meten van de bovengenoemde parameters, ook een histamine-provocatietest uitgevoerd. De effecten van de behandeling op enkele parameters staan weergegeven in figuren 3-6. De resultaten van deze kleine *pilot*-studies laten een (niet significante) verbetering zien voor beide behandelingen. Naar aanleiding van de gevonden resultaten is een begin gemaakt met een observationele, vergelijkende studie waarbij beide producten worden vergeleken met een product dat groot hoefblad (*Petasitis hybridus*) bevat en het reguliere geneesmiddel Ventipulmin. Een probleem van klinisch effectiviteitsonderzoek bij paarden blijft echter de kostbaarheid hiervan; zeker als er grote groepen paarden nodig zijn, lopen de kosten van de dieren en hun onderhoud snel op.

KLINISCH ONDERZOEK MET FYTOTHERAPEUTICA BIJ KLEINE HUISDIEREN

Tijdens de lezing van dr. Frater-Schröder (onderzoeker en consultant van Bogar AG) werden van een drietal studies naar de werkzaamheid van fytotherapeutica bij kleine huisdieren kort de resultaten gepresenteerd. De eerste twee studies (Reichling *et al.* (2004) Dtsch. Tierärztl. Wschr.;111:408-14 en Reichling *et al.* (2004) Schweiz. Arch. Tierheilk.;146:71-9) zijn in een eerder nummer van dit tijdschrift (NTvF 2005;18(3):17-20) reeds uitgebreid beschreven en worden in dit verslag niet verder besproken. In de derde studie (Reichling *et al.* (2006) Schweiz. Arch. Tierheilk.;148:257-63) werd het effect onderzocht van een supplement dat *Ginkgo biloba* extract bevat op de geriatrische conditie van 42 oudere honden. Voor het onderzoek moest er eerst een score-lijst ontwikkeld worden door de onderzoekers, omdat deze voor geriatrische aandoeningen bij honden nog niet bestond. Met de ontwikkelde score-lijst konden een aantal klinische symptomen worden gekwantificeerd die een maat geven voor de geriatrische conditie van de hond, zoals desoriëntatie in de onmiddellijke omgeving, veranderingen in de slaap-waak cyclus, zindelijkheid, gedragsveranderingen ten opzichte van de gezinsleden, algemeen gedrag van de hond en algemene fysieke conditie. Het meest opvallende resultaat was dat na de behandeling met ginkgo gedurende een periode van 56 dagen 36% van de honden (15 van de 42) symptomvrij waren, tegen 0% aan het begin van de proefperiode. De totale score gaf een significante reductie ($p=0,0002$) van de ernst van de geriatrische conditie. Tijdens de lezing werd niet duidelijk in hoeverre dit positieve resultaat daadwerkelijk het gevolg is van de ginkgo-behandeling of dat bijvoorbeeld toegenomen aandacht van de eigenaar aan zijn oudere hond een goede invloed heeft in dit opzicht.

In vitro EN *in vivo* ONDERZOEK MET FYTOTHERAPEUTICA TEN BEHOEVE VAN DE BIOLOGISCHE VARKENSHOUDERIJ

Vanuit de biologische varkenshouderij is de vraag naar



Figuur 6: Effect van Sinupret in de histamine-provocatietest bij paarden met chronische obstructie van de luchtwegen (dPmax is het drukverschil in de longen). Voor behandeling geven lage concentraties histamine al een sterke stijging van de druk in de longen (boven). Na behandeling is de gevoeligheid voor histamine veel minder groot (midden en onder); afbeeldingen overgenomen uit de lezing van Van den Hoven.

alternatieven voor antimicrobiële groeibevorderaars sterk toegenomen, met name sinds deze laatste sinds 1 januari van dit jaar niet meer zijn toegestaan in diervoeders. Ook voor zowel in de biologische varkenssector als in de reguliere sector veel voorkomende aandoeningen als wormbesmettingen, hoesten en diarree bij varkens worden alternatieven voor de allopathische middelen gezocht. Met subsidies vanuit het ministerie voor Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, de Europese Unie, het Productschap Diervoeders en financiering door individuele bedrijven worden er binnen de *Animal Science Group* (ASG) diverse vormen van onderzoek gedaan, zoals literatuuronderzoek, *in vitro* en *in vivo* onderzoek en praktijk onderzoek. Hierover werd door dr. Jongbloed (ASG, Wageningen

Universiteit) verslag gedaan.

Zo zijn er in 2003 testen uitgevoerd met een kruidenmengsel (citroenmelisse, tijm en rode zonnehoed) als alternatief voor allopathische anti-wormmiddelen. Doseringen van 1% tot 5% van dit kruidenmengsel in het voer zijn getest bij individueel gehuisveste dieren. In deze proef werd bij de dosering van 5% een vermindering van het aantal wormen en een betere groei van de varkens gevonden. In 2004 is vervolgens eenzelfde kruidenmengsel (met een dosering van 3% in het voer) onder praktijkomstandigheden getest maar de resultaten van deze proef vielen helaas negatief uit. Of dit het gevolg was van de proefopzet (de bij deze proef onderzochte scharrelvarkens lopen veel buiten waardoor er mogelijk door te veel wormen in de wei een te hoge besmettingsdruk is), de kwaliteit van het gebruikte kruidenmengsel (deze was niet gestandaardiseerd) of de gebruikte dosering (3% in plaats van de eerder effectief gebleken dosering van 5%) blijft onduidelijk. Met nieuw onderzoek, uit te voeren in 2007, wordt gehoopt hierover definitief uitsluitsel te krijgen.

Naast deze experimenten met betrekking tot worminfecties bij varkens, verricht de ASG ook nog onderzoek naar alternatieve middelen voor de behandeling van hoest bij varkens en naar het voorkomen van (spoen)diarree bij biggen ten gevolge van besmettingen met *E. coli*. Voor het laatste onderzoek is de ASG betrokken bij een Europees project *Safewastes*, waarin nieuwe gebruikstoepassingen voor biologische restproducten na technologische behandeling in voeders voor vee en mens wordt onderzocht. Doel van het door Jongbloed besproken onderzoek is het aanbieden van alternatieve aanhechtingsplaatsen (via een voercomponent) voor pathogene enterobacteriën die concurreren met de fysiologische hechtingsplaatsen op darmepitheelcellen. Hierdoor kunnen de bacteriën niet in de darm hechten en makkelijker worden uitgescheiden in de mest waardoor ze minder belastend zijn voor het dier. Uit *in vitro* onderzoek zijn inmiddels een aantal veelbelovende producten (in verband met eventuele patentaanvragen niet verder met naam genoemd) gekomen die verder worden onderzocht in een bij de ASG uit te



Origanum vulgare L. (wilde marjolein)



Thymus vulgaris L. (tijm)

voeren praktijkproef.

Uit de lezing van Jongbloed kwam naar voren dat om te voldoen aan de vraag naar alternatieven voor allopathische middelen vanuit zowel de reguliere als de biologische varkenssector nog veel onderzoek nodig is. Hierbij geldt dat er in het buitenland (vooral Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland) momenteel meer kennis voorhanden is en onderzoek wordt uitgevoerd. Samenwerking met onderzoekers uit deze landen zou dus gestimuleerd moeten worden. Hierbij zou de nadruk moeten liggen op verificatie van de geclaimde gezondheidseffecten zoals die nu worden gedaan voor veel producten. *In vitro* onderzoek maakt hierbij een goede voorselectie mogelijk, maar onderzoek bij het doeldier – zowel in de vorm van gestandaardiseerde proefopzetten met nauw omschreven variabelen onder gecontroleerde condities als ook door middel van proeven onder praktijkomstandigheden binnen de varkenshouderij – blijft noodzakelijk.

WERKINGSMECHANISME EN EFFECTIVITEIT VAN DIERVOEDER-ADDITIEVEN OP BASIS VAN OREGANO-OLIE

Binnen de varkens- en pluimveehouderij wordt al langere tijd een product op basis van oregano-olie (Ropadiar) als voederadditief gebruikt. Ir Smink (Feed Innovation Services, adviseur van onder meer Ropapharm International) presenteerde in zijn lezing de rationale achter het gebruik van oregano-olie en de resultaten van inmiddels uitgevoerd onderzoek. Het werkingsmechanisme van oregano-olie is gebaseerd op diverse actieve componenten waaronder carvacrol, p-cymeen en thymol. Belangrijke eigenschappen van oregano-olie als diervoeder-additief zijn de geur en de smaak (verbeteren de voedselopname), de antibacteriële en antiparasitaire werking, het preventieve effect op schimmelmicrobiële groei, de anti-oxidant activiteit, en het immuunmodulerende (stimulerende) effect.

De antibacteriële effecten van de oregano-olie en de afzonderlijke inhoudsstoffen carvacrol en thymol zijn in verschillende *in vitro* onderzoeken aangetoond. *In vivo* is het antibacteriële effect van oregano-olie gemeten

aan de hand van de gasproductie in de feces van biggen, waarbij er minder gasvorming optrad bij de met oregano-olie behandelde groep dan in de controle-groep. Bij vissen is een antiparasitair effect gemeten; gekweekte vissen waarbij aan het water een verdunning van oregano-olie is toegevoegd, hebben minder tot geen ecto-parasieten op de huid. Voor vleeskuikens zijn meerdere onderzoeken uitgevoerd naar de technische opbrengst, afgezet tegen de kosten, waaruit blijkt dat het zinvol is om oregano-olie als voederadditief toe te dienen. Ook bij varkens zijn er meerdere onderzoeken geweest naar de vleesopbrengst en effecten op diarree bij speenbiggen. Ook uit deze studies bleken gunstige effecten. Het op oregano-olie gebaseerde voederadditief blijkt in de diverse kort gepresenteerde onderzoeken dus een duidelijke therapeutische werking te hebben. Het product is in Nederland echter nog niet geregistreerd vanwege de kostbare procedure. In andere landen, waaronder Frankrijk en verscheidene Oost-Europese landen, is het product echter al langer in gebruik als traditioneel product.

PRAKTIJKONDERZOEK MET VOEDINGSGERELATEERDE KRUIDEN; oprichting en activiteiten van de NVF-STUDIEGROEP DIER EN KRUID

In de laatste lezing van het symposium door drs. Kleijer-Ligtenberg en drs. Van Asseldonk werd kort het ontstaan en de activiteiten van de NVF-studiegroep Dier en Kruid besproken. Kleijer-Ligtenberg (afgestudeerd als dierenarts in de richting Landbouwhuisdieren) liep in de praktijk aan tegen twee problemen. Enerzijds kon zij sommige dieren met gezondheidsklachten niet helpen met reguliere middelen. Anderzijds worstelde zij met het oneigenlijk gebruik van antibiotica binnen de veehouderij. Wat betreft het eerste probleem, bleken in de praktijk slecht behandelbare dieren met vage klachten vaak een verminderde leverfunctie als onderliggende oorzaak te hebben. Deze leverfunctie kon niet worden verbeterd met reguliere geneesmiddelen. Vanuit persoonlijke interesse is zij op zoek gegaan naar de mogelijkheid om in dergelijke gevallen kruiden toe te passen. In een Oostenrijks onderzoek vond zij dat mariadistel een beschermend en herstellend effect op de lever had. Praktische informatie over de toepassing van dit kruid (verkrijgbaarheid, dosering, enzovoort) bleek echter minder voorhanden. Op zoek naar meer informatie kwam de sprekerster via internet terecht bij de NVF, met de vraag of het mogelijk zou zijn om binnen deze vereniging het een en ander te doen specifiek voor dieren. Uiteindelijk heeft dit geresulteerd in de oprichting van de studiegroep Dier en Kruid op 1 april 2003 die inmiddels is uitgegroeid tot een gemêleerd gezelschap van dierenartsen, biologen, farmaceuten, natuurgeneeskundigen en andere geïnteresseerden. Het netwerk rolt zich nog steeds uit en er is ook veel belangstelling getoond vanuit de landbouwsector en de dierenartsenpraktijk.

Ondertussen is het in Nederland zo dat er zowel door eigenaren van huisdieren maar ook door veehouders al kruiden worden gebruikt maar dat het ontbreekt aan voldoende kennis over en onderzoek naar het verantwoord toepassen van fytotherapeutica. Er is met name behoefte aan wetenschappelijke onderbouwing zodat de toepassing van medicinale planten niet alleen geschiedt op basis van ervaringsverhalen. De studiegroep pro-

beert hieraan een bijdrage te leveren door het bundelen en uitwisselen van kennis en informatie. Hierbij staat niet alleen het toedienen van kruiden als preventief of curatief geneesmiddel voor dieren in de belangstelling, er is ook interesse voor het toepassen van kruiden als voedingsmiddel of supplement. Daarnaast is er aandacht voor bijvoorbeeld de wettelijke aspecten van het gebruik van medicinale planten, de problematiek van de complexiteit (en de noodzaak tot kwaliteitscontrole), mogelijke bijwerkingen, en de milieu- en diervriendelijkheid van de behandeling.

Ter illustratie van wat de studiegroep al heeft opgepakt, vertelde Van Asseldonk vervolgens over de in 2005 uitgevoerde proef bij varkens (Kruiden in de Kraamstal). Deze proef is opgezet naar aanleiding van een cursus over fytotherapie die door de twee sprekers, samen met nog een ander lid van de studiegroep, was gehouden voor biologische varkenshouders. Doel van het onderzoek was het inzetten van kruiden bij speendiarree (voor een uitgebreide beschrijving van het project wordt verwezen naar de website van het IEZ; www.etnobotanie.nl). Tijdens de lezing werd vooral een toelichting gegeven op de lessen die tijdens deze proef zijn geleerd. In de eerste plaats maakte de uitgevoerde proef duidelijk dat er een verschil bestaat tussen wat de praktijk nodig heeft en wat de wetenschap op dit gebied te bieden heeft. Zo is voor de veehouder de werkzaamheid in relatie tot de kosten het belangrijkste, terwijl voor de wetenschapper een incidenteel resultaat niet telt maar de herhaalbaarheid voorop staat. Verder blijkt de praktijk van de veehouderij grillig met iedere keer weer andere omstandigheden terwijl de wetenschapper meestal werkt in een constante, min of meer ideale maar altijd kostbare, experimentele opzet. Zolang er wederzijds respect is voor dit verschil tussen praktijk en wetenschap is samenwerking echter heel goed mogelijk gebleken en is er zeker toekomst voor het ontwikkelen van fytotherapeutica die toepasbaar zijn in de praktijk van de veehouderij. Ten slotte kwamen in de lezing van Van Asseldonk nog

een aantal toekomstige aandachtsgebieden naar voren. Zo bestaat er vanuit de praktijk de behoefte aan alternatieven voor antibiotica in het voer waarbij er vooral aandacht moet zijn voor een *multi-target* benadering in plaats van een één op één vervanging. Ook werd benadrukt dat er twee kanten aan het gebruik van kruiden kunnen zitten. Kruiden kunnen veel goed doen, mits op het goede moment gegeven en in de goede hoeveelheid. Continu gebruik en/of overdosering en/of onwetendheid kunnen daarentegen verkeerd uitpakken. Knoflook werd in dit verband genoemd als voorbeeld omdat het een dosis-afhankelijk effect heeft. Zo is een dosering van 10 mg/kg per dag niet voldoende voor een antibiologisch effect maar zorgt dit wel voor activatie van de spijsvertering en een stimulatie van de schildklierfunctie. Indien een antibiotische werking wordt gewenst, is een dosering hoger dan 100 mg/kg/per dag nodig. Deze hoge dosering kan als ongewenste nevenwerking echter juist een remming van de schildklierfunctie en bloedverdunding geven. Het is dus belangrijk om te weten welke kruiden en hoeveel kruiden er al standaard in het voer verwerkt worden om het effect van verdere suppletie te kunnen inschatten. Om hiervan een inschatting te kunnen maken, is het nodig dat er meer transparantie komt, dat voor iedereen toegankelijke en betrouwbare informatie voorhanden is en dat er kwalitatief goede en veilige producten met bewezen werkzaamheid beschikbaar zijn. Een zeer positieve ontwikkeling in deze is dat de biologische sector het voortouw heeft genomen en zelf het benodigde onderzoek aanstuurt. Dit heeft onder andere geresulteerd in het nieuwe, door het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit gesubsidiëerde, project Fyto-V.

AUTEURSGEGEVENS:

Drs. S. (Sigyn) Halkes-Pos studeerde farmacie en specialiseerde zich in de farmacognosie en fytotherapie. Na haar opleiding was zij werkzaam als medewerker van de Commissie Toetsing Fytotherapeutica. Verder is zij lid van de Studiegroep Dier en Kruid van de NVE.