

Dierziektebeleid spot met Darwin

Drs. W.J. van der Weijden, prof.dr.ir. H.F.J. Savelkoul, ir. K.J Hin en dr.ir. J. de Wilt

Het beleid ter beheersing van epidemische dierziekten is tot op zekere hoogte effectief, maar zou op termijn wel eens averechts kunnen werken. Het versterkt de natuurlijke weerstand van veestapels niet, maar verzwakt deze juist.

De vogelpest houdt de laatste jaren flink huis in de wereld. Werd Nederland vorig jaar getroffen door een uitbraak van de H7N7 variant van het aviaire influenzavirus, Noord Amerika zag dit jaar uitbraken van de H7N2 variant, terwijl Azië werd getroffen door de H5N1 en de H5N2 variant. In Nederland bedroegen de kosten 270 miljoen euro, werden 30 miljoen kippen gedood en was de verontwaardiging onder dierenliefhebbers groot. Viel in Nederland één menselijk slachtoffer - een dierenarts - in Azië zijn dat er al meer dan 20. En het gevaar sluimert nog, want recent werd op Nederlandse pluimveebedrijven de laagpathogene vorm van H7N7 aangetroffen en in de wilde fauna - met name bij eenden en ganzen (veelal trekvogels) - sluimeren diverse varianten. Ook van ziekten als varkenspest en MKZ zijn nieuwe uitbraken niet denkbeeldig.

Stel dat er een nieuwe uitbraak komt, wat kunnen we dan doen? De hygiëne drastisch aanscherpen? Dat is op de meeste veebedrijven al gebeurd, maar hygiëne is nauwelijks waterdicht te krijgen. Bovendien hebben we ook te maken met buiten lopende scharrel- en hobbydieren en er bestaat geen maatschappelijk draagvlak voor om dat te verbieden. Na een uitbraak antibiotica toedienen? Die werken alleen tegen bacteriën, en zelfs dat niet altijd, want steeds meer bacteriën worden resistent. Massaal ruimen? Dat kan rekenen op verzet vanuit de bevolking. Vaccinatie dan? Daarvoor geeft de EU sinds kort iets meer ruimte, maar supermarkten weigeren nog altijd te garanderen dat ze producten van gevaccineerde dieren zullen afnemen. Doen ze dat niet, dan draait het alsnog uit op grootschalig ruimen, met alle trauma's van dien. Bovendien is niet tegen elk virus een vaccin beschikbaar, mede omdat virussen snel kunnen veranderen. En de ontwikkeling en productie van een nieuw vaccin vergt te veel tijd vergt om een epidemie te beheersen. Het huidige beleid gaat in de richting van een combinatie van hygiëne, lokaal ruimen en ringvaccinatie, maar ook dat zal dus niet altijd voldoende zijn. Daarom verkeert de hele Nederlandse veehouderij in de gevarenzone.

Wereldwijd groeit de behoefte aan aanvullende strategieën van ziektebeheersing. Een kansrijke en onderbelichte strategie is versterking van de natuurlijke weerstand, het immuunsysteem. Dat systeem bestaat uit algemene en specifieke weerstand (zie kader). De algemene weerstand is de eerste verdedigingslinie van het lichaam. Deze kan worden versterkt door resistente dieren te fokken, door de productie niet te zeer op te jagen, door de dieren niet teveel (maar ook niet te weinig) stress te bezorgen en door ze meer ruwvoer in plaats van krachtvoer te geven. Ruwvoer levert het jonge dier microben die als commensalen de darmflora stimuleren. Dat bevordert de algemene weerstand en kan kolonisatie door pathogene bacteriën zoals Salmonella voorkomen. Maar tegen zeer besmettelijke ziekten zoals MKZ, varkenspest en vogelpest is ook de tweede verdedigingslinie, de specifieke weerstand, nodig. Die wordt geactiveerd door infectie of vaccinatie.

Maar wat gebeurt er in de praktijk? Welhaast het tegenovergestelde. Dieren worden gefokt op groeisnelheid, niet of nauwelijks op weerstand tegen ziekten. Bovendien houdt de globaliserende fokkerij steeds minder rekening met regionale verschillen in infectiedruk. Extreem voorbeeld is de pluimveefokkerij, die wordt beheerst door drie wereldspelers. Bovendien moeten dieren topprestaties in productie leveren en dat kan - zoals bij marathonlopers is gebleken - gepaard gaan met een verhoogde vatbaarheid voor infecties. Ook staan ze vaak bloot aan teveel (of juist te weinig) stress. Tegelijkertijd wordt de hygiëne steeds strenger: stallen worden steeds verder geïsoleerd en regelmatig ontsmet. Het verstrekte krachtvoer is vaak arm aan microben, en de microflora van het maagdarmkanaal wordt verzwakt door het toenemende antibioticagebruik. Bovendien worden dieren - door de combinatie van exportbelangen en het non-vaccinatiebeleid van de EU - tegen steeds minder ziekten gevaccineerd. Kortom, de huidige aanpak maakt de natuurlijke weerstand niet sterker, maar zwakker.

Sommige veterinaire experts zijn daar trouwens blij mee, want een sterke weerstand kan ziekten maskeren. Omgekeerd worden ziekten bij een zwakke weerstand eerder manifest, zodat sneller kan worden ingegrepen.

Praktijk en beleid botsen zo met inzichten uit drie biologische disciplines: de ecologie, de immunologie en de evolutiebiologie. De ecologie leert dat in elk milieu, ook de stal, een microflora ontstaat die andere microben uitsluit. Omgekeerd scheidt ontsmetting van de stal ruimte voor andere organismen, waaronder ziekteverwekkers. De immunologie leert dat een dier met zwakke algemene weerstand minder goed in staat is om specifieke weerstand te ontwikkelen. Ook kan het systeem ontregeld raken als het onvoldoende wordt

geconfronteerd met microben. Dan kan het zich gaan keren tegen onschuldige stoffen (allergieën) of zelfs tegen het eigen lichaam (auto-immuunziekten). Bovendien ontstaat dan het risico dat nu nog onschuldige microben zich ontpoppen tot ziekteverwekkers. Dat doet denken aan het risico dat de Indianen liepen na Columbus: zij stierven massaal aan voor hen nieuwe ziekten, waaronder de voor Europeanen weinig schadelijke mazelen en griep.

Wat de evolutiebiologie betreft, die leert dat elke populatie genetische variatie vertoont en blootstaat aan natuurlijke selectie. Dat resulteert in *survival of the fittest*. De huidige selectie werkt anders. Zo wordt aanwezigheid van antistoffen niet gezien als aanwijzing voor een sterke natuurlijke weerstand, maar als een ongewenst handelsrisico. Met de desbetreffend dieren wordt niet doorgefokt. En bij het ruimingsbeleid worden óók de sterke dieren gedood, die de ziekte hebben overleefd. De fokkerij is niet of nauwelijks gericht op versterking van de natuurlijke weerstand of verzwakt deze zelfs. Wordt de weerstand dan verder verzwakt om maskering van ziekten te voorkomen, dan dreigt perverse selectie, resulterend in *survival of the weakest*. Darwin moet zich wel omdraaien in zijn graf.

Momenteel worden hermetisch gesloten veehouderijsystemen getest, waarbij varkens of kippen onder aseptische omstandigheden worden opgevoed zonder ouders, in ontsmette stallen waar zelfs de binnenkomende lucht en het voer worden ontsmet en de mest direct wordt afgevoerd. Deze ultra-hygiëne leidt op korte termijn tot minder ziekten. Maar of dat duurzaam is staat te bezien, want er is te weinig gelegenheid voor de opbouw van een potente en sterk gereguleerde immuniteit.

Versterking van de algemene weerstand is hard nodig, maar volstaat zoals gezegd niet bij zeer besmettelijke ziekten als MKZ en varkenspest. Is zij voor deze ziekten irrelevant, zoals een recent advies van de Raad voor Dierenaangelegenheden en de Raad voor het Landelijk gebied stelt? Nee, want een sterke algemene weerstand kan het effect van vaccinatie vergroten (Zinkernagel 2003). Ook kan zij de verspreiding van ziekten vertragen. Zij werkt namelijk al na enkele uren, specifieke weerstand pas na enkele dagen. Wellicht kunnen zo bij sommige uitbraken kostbare dagen worden gewonnen die nodig zijn om vaccinatie (of ruiming) te organiseren. Blijft het risico van de maskerende werking. Maar dat is te ondervangen met verklikkerdieren en in de toekomst wellicht met verfijnde monitortechnieken.

Er zijn nog twee andere belangrijke redenen om de algemene weerstand te versterken. Ten eerste worden - als gevolg van het toenemende medicinale gebruik van antibiotica - steeds vaker

resistente bacteriestammen in de veehouderij aangetroffen. Dat proces gaat sneller dan er nieuwe antibiotica op de markt komen. Daardoor raken we ook in de strijd tegen pathogene bacteriën wapens kwijt. Dat is niet alleen riskant voor de diergezondheid, maar ook voor de volksgezondheid, want het betreft ook verwekkers van zoönosen (dierziekten die ook voor de mens pathogeen zijn) als Salmonella en Campylobacter. Des te belangrijker wordt versterking van de natuurlijke weerstand. Ten tweede bestaat er in de samenleving steeds meer kritiek op de kunstmatige leefomstandigheden van dieren in de intensieve veehouderij. Er gaan stemmen op voor meer natuurlijke, open houderijsystemen waarin dieren meer natuurlijk gedrag kunnen vertonen. Daarin is het hygiëneregime per definitie minder streng en de infectiedruk hoger, dus is een sterke natuurlijke weerstand van extra belang.

Het huidige dierziektebeleid stuit op kritiek uit de samenleving, botst met inzichten uit de biologie en leidt tot verzwakking van veestapels. Er zijn onderzoek, experimenten en debat nodig over een aanpak die de natuurlijke weerstand versterkt. Zo'n aanpak met zich uitstrekken van fokkerij tot hygiëne, van voeding tot antibioticagebruik en van veterinaire beleid tot handelsbeleid.

Referenties

1. Dempsey PW, Vaidya SA, and Cheng G. The art of war: innate and adaptive immune responses. Cell Mol. Life Sci. 2003; 60: 2604-21.
2. Herrath M. von, and Homann D. Introducing baselines for therapeutic use of regulatory T cells and cytokines in autoimmunity. Trends Immunol. 2003; 24: 540-5.
3. Macpherson AJ & Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. Science 2004 ; 303: 1662-5.
4. Maxwell JR, Rossi RJ, McSorley SJ, and Vella AT T cell clonal conditioning: a phase occurring early after antigen presentation but before clonal expansion is impacted by Toll-like receptor stimulation. J. Immunol. 2004; 172: 248-59.
5. Raad voor het Landelijk gebied en Raad voor Dierenaangelegenheden 2003. Dierziektebeleid met draagvlak - Advies over de bestrijding van zeer besmettelijke dierziekten. Amersfoort/Den Haag.
6. Zinkernagel RM. On natural and artificial vaccinations. Annu. Rev. Immunol. 2003; 21: 515-46.

Wouter van der Weijden is milieubioloog en Kees-Jaap Hin is zoötechnicus bij het Centrum voor Landbouw en Milieu, Huub Savelkoul is hoogleraar Celbiologie en Immunologie aan de Wageningen Universiteit en Jan de Wilt is landbouwkundige bij het Innovatienetwerk Groene Ruimte en Agrocluster.

Natuurlijke weerstand

Dieren hebben een groot aantal mechanismen om zich te beschermen tegen binnendringende micro-organismen, virussen, parasieten en stoffen. De immunologie maakt onderscheid tussen aangeboren weerstand en specifieke weerstand.

Aangeboren (*innate*) of algemene weerstand wordt geleverd door een breed scala van factoren:

- de huid
- slijmvliezen
- de hoestreflex
- chemische factoren, zoals maagzuur en uitgescheiden vetzuren
- koorts en acute fase eiwitten
- interferons en andere cytokines uitgescheiden door leukocyten
- serumproteïnen, zoals het enzym lysozym, polyaminen en kininen
- fagocyten, zoals granulocyten en macrofagen

Specifieke (*acquired*) weerstand werkt aanvullend en ontstaat pas na contact met antigenen, en wel door activering van lymfocyten en synthese van eiwitten, zoals cytokinen en antistoffen. Dit is het systeem waarop bij de mens het HIV-virus aangrijpt.

Het wordt steeds duidelijker dat er geen scherpe grens bestaat tussen beide systemen. Want anders dan de naam suggereert is het aangeboren systeem noch geheel aangeboren noch specifiek. Het systeem wordt namelijk beïnvloed door omgevingsfactoren, zoals huisvesting, stress, infectie-druk, parasieten en voeding. Ook kan het binnendringende infectieuze agentia onderscheiden. Deze herkenning vindt niet plaats op het detailniveau van een eiwitstructuur, maar meer op patroonherkenning. Vooral dendritische cellen en macrofagen zijn tot een dergelijke herkenning in staat. Dergelijke cellen liggen op strategische plaatsen, zoals in de huid en in de slijmvliezen van darm en luchtwegen. Het systeem onderscheidt gram-positieve (bijv. *Staphylococcus aureus*) van gram-negatieve (bijv. *E. coli*) bacteriën en het herkent bacterieel DNA en zelfs viruseiwitten met behulp van een geconserveerd receptor herkenningssysteem (de TOLL receptoren). Het systeem reageert niet erg efficiënt, maar wel snel (binnen minuten tot uren). Het kan dus tijdswinst opleveren om de zeer specifieke immuunrespons te ontwikkelen die weliswaar trager op gang komt (dagen), maar veel specifiek en sterker is en de kenmerkende geheugenvorming (over maanden en zelfs jaren) vertoont.

Voor de opbouw van een sterk werkzame immuniteit is volgens recente inzichten een repeterende stimulatie (het liefst een sub-klinische infectie door parasitaire wormen of mycobacteriële besmetting) nodig op de jonge leeftijd. Het bij de geboorte nog niet volledig uitgerijpte immuunsysteem krijgt dan de gelegenheid om zich krachtig te ontwikkelen met grote consequenties voor de ziekte weerstand van het individu voor de rest van zijn leven. Maternale immuniteit bij pasgeborenen reduceert ziektegevoeligheid en is essentieel om een sterke beschermende immuniteit op te bouwen door de immuunrespons beter te laten functioneren. Als consequentie daarvan zal de effectiviteit van vaccinatiestrategieën worden verhoogd wanneer deze worden uitgevoerd onder omstandigheden van beschermende maternale immuniteit.

De vorming van regulatoire T cellen (de "regelneven" van het immuunsysteem) en de rol die afwezigheid of verminderde functie van deze cellen speelt bij ziekten en vatbaarheid voor ziekten, staat momenteel in het brandpunt van de belangstelling. Deze regulatoire T cellen blijken voor te komen als natuurlijk voorkomende populaties en als induceerbare populaties en vertonen dus bij een virusinfectie een specificiteit voor dat virus. Bij de vorming en activatie van deze cellen blijken bovengenoemde TOLL receptoren een rol te spelen. Dit betekent dat het natuurlijke weerstandssysteem via TOLL receptoren gekoppeld is aan het antigeen-specifieke immuunsysteem en aan de inductie van antigeen-specifieke regulatoire T cellen, die beslissen over de start, de hoogte en het type immuunrespons dat een individu kan maken als bescherming tegen infecties.

De term natuurlijke weerstand wordt soms alleen gebruikt voor de algemene weerstand, soms voor het totaal van beide systemen.