



AMGB's en coccidiostatica in pluimveevoeders: Zijn er goede en veilige alternatieve toevoegingsmiddelen?

**E.C.D. van den Ban (ASG), H.J.M. Aarts (RIKILT), M.H. Bokma-Bakker (ASG),
H. Bouwmeester (RIKILT) en A.J.M Jansman (ASG)**



Copyright

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van Animal Sciences Group van Wageningen UR te Lelystad.

Goedgekeurd door het divisiehoofd
Nutrition and Food

Ing. D. Schuhmacher

April 2005

**AMGB's en coccidiostatica
in pluimveevoeders:
Zijn er goede en veilige
alternatieve toevoegingsmiddelen?**

E.C.D. van den Ban (ASG), H.J.M. Aarts (RIKILT), M.H. Bokma-Bakker (ASG), H. Bouwmeester (RIKILT) en A.J.M Jansman (ASG)

April 2005

Samenvatting

De EU stelt een volledig verbod in op het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars (AMGB's) als toevoegingsmiddel in diervoeders per 1 januari 2006. Daarnaast beoogt de EU een totaalverbod (uitfasering) op coccidiostatica (en histomonostatica) als toevoegingsmiddel voor 31 december 2012. Vanwege het aanstaande verbod op AMGB's wordt gezocht naar alternatieven om de verwachte (negatieve) effecten van het verbod op de productiviteit en gezondheid van landbouwhuisdieren tegen te gaan. Er is echter tot nu toe relatief weinig aandacht besteed aan de eventuele risico's van het gebruik van alternatieve additieven ten aanzien van volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productiviteit. Dit rapport richt zich op de veiligheid van alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's en coccidiostatica in pluimveevoeders.

Regelgeving registratie toevoegingsmiddelen

Vanaf oktober 2004 is nieuwe regelgeving van kracht met betrekking tot de registratie van toevoegingsmiddelen in diervoeders (EG 1831/2003). Deze omvat definities en omschrijvingen van procedures voor het toelaten en registreren van voederadditieven. Een deel van de alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's vallen onder deze regelgeving en moeten een toelatingsprocedure ondergaan. Dit geldt voor organische zuren en zouten, enzymen en probiotica. Categorieën als prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën worden niet gezien als toevoegingsmiddel en kunnen worden toegepast als diervoedergrondstof.

AMGB's

Het IKC heeft in 1998 de effecten van het niet of een verminderd gebruik van AMGB's in diervoeders geëvalueerd in een scenariostudie. De verwachtingen zijn dat het inkomen van veehouders daalt, de productiviteit van de dieren vermindert en de productiekosten stijgen. De World Health Organization heeft in 2002 een evaluatie uitgevoerd van de effecten van het niet meer gebruiken van AMGB's sinds 1999 in Denemarken. De conclusie is dat het voor de pluimveevleessector in een situatie vergelijkbaar met Denemarken geen noemenswaardige negatieve effecten heeft. De verschillen tussen beide onderzoeken kunnen mogelijk verklaard worden door het type studie, scenario versus evaluatie, en de maatregelen die de sector heeft genomen, zoals aanpassing van houderijen, management en voerstrategie.

Conclusies t.a.v. alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's

- [_msocom_1#_msocom_1](#) Het gebruik van probiotica kan een bijdrage leveren aan de verbetering van de darmgezondheid van dieren, doch de respons is sterk variabel. Ook de effecten van het gebruik op de groei en de voederconversie zijn sterk variabel en afhankelijk van de aard van het probioticum, de wijze en omstandigheden van toediening. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van probiotica een positieve bijdrage aan voedselveiligheid in relatie tot het voorkomen van pathogenen kan bieden. Hoewel probiotica beschouwd worden als veilige voedingssupplementen moet voorzichtigheid in acht genomen worden als het gaat om zieke mensen of dieren, de vorming van toxinen of het ontstaan van antibioticum resistentie (door overdracht tussen bacteriën).
- Gebruik van enzymen kan de verteerbaarheid van grondstoffen en voeders verbeteren. Afhankelijk van de aard van het enzym kan het gebruik ook invloed hebben op de substraatbeschikbaarheid voor microbiële activiteit in het darmkanaal van vleeskuikens en langs deze weg op de darmgezondheid. Voor zover onderzocht, brengt het gebruik van enzymen in het voer geen gezondheidsrisico's voor mens en dier met zich mee.
- Organische zuren kunnen het aantal pathogenen in pluimvee verlagen. Er zijn verschillende aanwijzingen gevonden dat toepassing van organische zuren de ontwikkeling van zuurresistente

bacteriën in het maagdarmkanaal en / of mest tot gevolg kan hebben. Voor een bepaalde *Salmonella* is dit bovendien in verband gebracht met een verhoogde virulentie. In welke mate deze processen zullen optreden is niet te voorspellen.

- De huidige gegevens laten zien dat prebiotica invloed kunnen hebben op de kolonisatie van pathogenen in het darmkanaal van vleeskuikens. Ook hier geldt dat de respons sterk afhankelijk is de aard van het prebioticum en de wijze van, en omstandigheden waaronder, toetsing plaatsvindt. Er is nauwelijks wetenschappelijke informatie gevonden over de risico's van prebiotica.
- Kruiden, specerijen en etherische oliën kunnen werkzame stoffen bevatten met een antimicrobiële werking. Over het algemeen is er gebrek aan gegevens over de toxicologie van de werkzame stoffen van kruiden, specerijen en etherische oliën. Toch wordt het risico voor de consument na consumptie van dierlijke producten van behandelde dieren gering geacht bij doseringen als in homeopathische toepassing. Sommige kruiden worden in de voedselbereiding gebruikt (ze zijn geclassificeerd als GRAS - generally recognized as safe) en voor een aantal zijn er normen in producten vastgesteld. Er is één melding van resistentie tegen carvacrol, de werkzame stof uit kruiden als oregano en tijm.

Conclusies t.a.v. alternatieven voor coccidiostatica

- Probiotica kunnen de lokale immuunrespons bij vleeskuikens beïnvloeden zodat de weerstand tegen *Eimeria* verhoogd is en er minder oöcysten worden uitscheiden.
- Verschillende kruidenextracten zijn effectief bevonden tegen bepaalde *Eimeria* stammen.
- Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden over het gebruik van organische zuren, enzymen en prebiotica als alternatief voor coccidiostatica.
- Geen van de genoemde alternatieve toevoegingsmiddelen is effectief genoeg tegen coccidiose binnen het huidige houderijsysteem.
- Vanwege zeer hoge ontwikkelingskosten en verwachte lage baten is het de verwachting dat de farmaceutische industrie weinig of geen nieuwe anti-coccidiose producten zal ontwikkelen.
- Er wordt onderzoek uitgevoerd naar verschillende vaccinatiemethoden tegen coccidiose. Deze kunnen op de langere termijn mogelijkheden bieden voor de vleeskuikensector.

Algemene conclusies

- Pro- en prebiotica kunnen de microbiële balans in het maagdarmkanaal positief beïnvloeden. Andere toevoegingsmiddelen kunnen ook invloed hebben op de microbiële samenstelling van het maagdarmkanaal (positief of negatief). In hoeverre pathogenen in staat zijn zich aan te passen aan een dergelijke veranderde situatie is onduidelijk.
- Veel van de genoemde alternatieve toevoegingsmiddelen zijn van natuurlijke herkomst. Dit feit geeft echter geen garanties dat ze ook daadwerkelijk veilig zijn. Een goede beoordeling van (natuurlijke) stoffen volgens de regelgeving voor toevoegingsmiddelen is wenselijk.
- Organische zuren en zouten, enzymen en probiotica vallen binnen de EG 1831/2003. Aangenomen mag worden dat risicovolle toevoegingsmiddelen, die niet aan de eisen van werking en veiligheid van mens, dier en milieu voldoen, van de markt zullen verdwijnen door deze regeling.
- Er is voor prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën geen regelgeving voor de evaluatie van de werking en de veiligheid voor mens, dier en milieu binnen de EG 1831/2003.
- GMP-bedrijven mogen prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën als toevoegingsmiddel gebruiken. Deze producten hoeven niet in de Databank Risicobeoordeling Voedermiddelen van het Productschap Diervoeder opgenomen te worden tot 1 januari 2006.
- Na 1 januari 2006 vallen prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën onder de GMP-regeling. Voor deze stoffen dienen dan risicobeoordelingen gemaakt te worden ten behoeve van opname in de Databank Risicovolle Voedermiddelen.
- Onderzoek naar de ontwikkeling van resistentie valt niet binnen de regelgeving EG 1831/2003.

Aanbevelingen aan het Ministerie van LNV

- Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van organische zuren in diervoeders resistentie van micro-organismen tot gevolg kan hebben. Resistentievorming is alleen te monitoren in de tijd en wordt daarom niet binnen de registratieprocedure voor toevoegingsmiddelen uitgevoerd. Om de ontwikkeling van eventuele resistentie in de tijd te kunnen volgen verdient het aanbeveling om:
 - Een O-meting van de resistentie van micro-organismen tegen organische zuren uit te voeren op korte termijn (*in vivo*).
 - De resistentie ontwikkeling van micro-organismen tegen organische zuren te monitoren (*in vivo*, vergelijkbaar met MARAN rapportage).
- Er is nog veel onderzoek nodig om de kennis over de risico's op het gebied van volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productiviteit van de alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's te verbeteren. Er is meer kennis nodig over (voor pluimvee):
 - De resistentieontwikkeling en verhoogde virulentie voor organische zuren, probiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën.
 - De mogelijke overdracht van residuen van enzymen, kruiden, specerijen en etherische oliën naar dierlijke producten.
 - De effecten van enzymen, kruiden, specerijen en etherische oliën op diergezondheid.
 - De effecten op productiviteit voor vrijwel alle alternatieve toevoegingsmiddelen.
 - De mate van gebruik van alternatieve toevoegingsmiddelen in diervoeders waaronder doseringen.
- Prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën vallen niet onder de geldende registratieprocedure van toevoegingsmiddelen voor diervoeders. Hiermee is hun status in de diervoeding en in de regelgeving onduidelijk. Daarnaast is de analyse en detectie van deze componenten in diervoeders bijzonder moeilijk. Mogelijke oplossingen zijn:
 - Benoemen waar deze componenten onder vallen en welke toelatingsprocedure gevolgd moet worden.
 - Opstellen analyse- en detectiemethoden.
- Veel van de in dit rapport genoemde toevoegingsmiddelen worden ook in humane voeding gebruikt, vaak geregistreerd met een E-nummer, en dienen als zodanig ook een beoordeling van werking en veiligheidsrisico's te ondergaan. Harmonisatie van beide beoordelingsmethodieken kan leiden tot een verbeterde en efficiëntere procedure.
- Het is gewenst dat de gevolgen voor de Nederlandse sector van het verbod op AMGB's als toevoegingsmiddel en eventueel gebruik van alternatieve toevoegingsmiddelen in kaart gebracht worden, vergelijkbaar met het onderzoek van de WHO in Denemarken. Het advies is om aandacht te besteden aan de volgende onderwerpen: volksgezondheid, diergezondheid, milieu, dierlijke productie en de nationale economie.
- Op dit moment zijn er geen afdoende alternatieve toevoegingsmiddelen tegen coccidiose. Het is dan ook van belang dat er, met het totaalverbod op coccidiostatica als toevoegingsmiddel in het vooruitzicht, tijdig wordt gestart met onderzoek naar alternatieven tegen coccidiose:
 - Wat zijn de risico's voor overdracht van residuen en humane gezondheid van deze alternatieve toevoegingsmiddelen?
 - Wat zijn de te verwachten kosten en baten als er geen effectieve middelen tegen coccidiose komen (o.a. diergezondheid, voedselveiligheid, milieu, economisch)?
 - Resistentievorming van *Eimeria* sp. tegen alternatieve toevoegingsmiddelen dient gemonitord te worden.

Aanbevelingen aan de sector (productschappen)

- Er is nog veel onderzoek nodig om de kennis over de werkzaamheid (*in vivo*) en de risico's van de alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's te verbeteren voor pluimvee. Inzicht in het gebruik van alternatieve toevoegingsmiddelen is ook van belang voor de sector (transparantie).
- Op dit moment zijn er geen afdoende alternatieve toevoegingsmiddelen tegen coccidiose. Het is dan ook van belang dat er, met het totaalverbod op coccidiostatica als toevoegingsmiddel in het vooruitzicht, tijdig wordt gestart met onderzoek naar alternatieven tegen coccidiose:
 - In welke mate zijn alternatieve toevoegingsmiddelen effectief tegen coccidiose?
 - Welke combinaties van alternatieve toevoegingsmiddelen en andere maatregelen zijn effectief?
 - Wat zijn de te verwachten kosten en baten als er geen effectieve middelen tegen coccidiose komen (o.a. economisch, diergezondheid, voedselveiligheid, milieu)?

Afkortingen

ADI	Acceptabele dagelijkse inname
AMGB	Antimicrobiële groeibevorderaar
AOS	Agarooligosacchariden
ATR	Acid tolerance response
Ca	Calcium
CNS	Central nervous system
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
EFSA	European Food and Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
EU	Europese Unie
FDA	Food and Drug Administration
FOS	Fructooligosacchariden
GLcS	Glucosyl sucrose
GMO's	Genetisch gemodificeerde organismen
GMP	Good Manufacturing/Managing Practice
GOS	β -Galactooligosacchariden
GRAS	Generally recognized as safe
IM	Isomaltose
IMT	Isomalturose
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
K	Kalium
LD50	Dosering waarbij 50% van de blootgestelde organismen gedood wordt
lg	Lichaamsgewicht
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
mg	Milligram
Mg	Magnesium
MOS	Mannanoligosacchariden
MRL	Maximale residue limiet
Na	Natrium
NOEL	No observed effect level
sp.	Species
STOC	Sucrose thermal oligosaccharide caramel
var.	Variant
XOS	Xylooligosacchariden

Inhoudsopgave

Samenvatting	5
Afkortingen	9
1. Inleiding	11
1.1 Opzet en doel onderzoek.....	11
2. Regelgeving registratie van toevoegingsmiddelen.....	12
2.1 Voorschriften vergunningverlening EG 1831/2003.....	12
2.2 Vergunningverlening	14
3. AMGB's.....	15
3.1 Toegelaten AMGB's.....	15
3.2 Werking van AMGB's	15
3.3 Risico's AMGB's	15
3.3.1 Citaat rapport Gezondheidsraad.....	16
3.3.2 Gevolgen rapport Gezondheidsraad.....	18

1. Inleiding

Tot 1 januari 2006 is het gebruik van slechts enkele groeibevorderende antibiotica (AMGB's) in diervoeders toegestaan. Na deze datum is het gebruik van groeibevorderende antibiotica in diervoeders als toevoegingsmiddel volledig verboden. Groeibevorderende antibiotica worden vooral toegepast in voeders voor biggen, vleesvarkens, vleeskuikens en vleeskalveren.

De afgelopen jaren is er, met het vooruitzicht op een aanstaand volledig verbod op het gebruik van groeibevorderende antibiotica in diervoeders, veel aandacht besteed aan de ontwikkeling en toepassing van alternatieve producten en concepten voor toepassing in diervoeders. Deze producten zijn ontwikkeld om de verwachte (negatieve) effecten van het niet meer gebruiken van groeibevorderende antibiotica op de productiviteit en gezondheid van landbouwhuisdieren tegen te gaan. Er is echter tot nu toe relatief weinig aandacht besteed aan de eventuele risico's van het gebruik van deze alternatieve toevoegingsmiddelen ten aanzien van volksgezondheid, voedselveiligheid en diergezondheid.

In de studie wordt tevens aandacht besteed aan coccidiostatica in pluimveevoeders en eventuele alternatieven, waarvan het gebruik in diervoeders ook ter discussie staat. Coccidiostatica worden vooral toegepast in voeders voor vleeskuikens, opfokhennen en kalkoenen.

1.1 Opzet en doel onderzoek

Het onderhavige rapport richt zich op de veiligheid van alternatieve toevoegingsmiddelen van groeibevorderende antibiotica en coccidiostatica in pluimveevoeders. Een aanzienlijk deel van de resultaten is echter ook van toepassing en toepasbaar op de varkenssector.

De risico's van de toepassing en het gebruik van therapeutische antibiotica in (pluimvee)voeders valt buiten het bestek van deze studie evenals maatregelen als houderij management, voerproductie en in-ovo behandelingen.

In dit rapport is een inventarisatie gemaakt van de thans nog toegestane groeibevorderende antibiotica en coccidiostatica en van de potentiële of bestaande alternatieve toevoegingsmiddelen voor deze producten. Verder is een beschrijving gegeven van de kwalitatieve risico's van het gebruik van genoemde producten ten aanzien van volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productiviteit.

Vanwege de noodzaak tot prioritering is er slechts beperkte aandacht besteed aan de genoemde risico's in een situatie waarin er geen adequate alternatieven zijn voor de groeibevorderende antibiotica en coccidiostatica.

De studie is uitgevoerd in het kader van het LNV programma 414 "Maatschappelijk verantwoorde veehouderij".

2. Regelgeving registratie van toevoegingsmiddelen

Vanaf 18 oktober 2004 is een EU verordening voor toevoegingsmiddelen in diervoeding in werking getreden waarbij aan antibiotica bevattende toevoegingsmiddelen in het voer geen vergunning wordt verleend, tenzij het om een coccidiostaticum of een histomonostaticum gaat.

De voorschriften vervangen de oude verordening bekend onder richtlijn 70/524/EEG [1]. De voorschriften gelden voor alle EU landen zonder enige beperking of aanvulling door individuele landen. Nieuwe landen die lid worden van de EU zullen ook deze voorschriften moeten volgen. De in 2002 opgerichte European Food and Safety Authority (EFSA) is de verantwoordelijke organisatie voor uitvoering van de registratie van toevoegingsmiddelen in diervoeding.

De soorten toevoegingsmiddelen en voorschriften voor vergunningverlening staan beschreven in EG nr. 1831/2003 [2] en zijn hieronder beknopt aangegeven.

2.1 Voorschriften vergunningverlening EG 1831/2003

Een toevoegingsmiddel, dat geen antibioticum is, kan een vergunning krijgen wanneer is aangetoond dat het voldoet aan de bij A genoemde drie voorschriften en het ten minste één van de bij B genoemde kenmerken heeft.

A: Het toevoegingsmiddel mag:

- geen ongunstige gevolgen hebben voor de diergezondheid, de menselijke gezondheid of het milieu.
- niet zodanig worden gepresenteerd dat de gebruiker kan worden misleid.
- de consument niet schaden door afbreuk te doen aan de bijzondere kenmerken van de dierlijke producten of de consument misleiden voor wat betreft de bijzondere kenmerken van de dierlijke producten.

B: Het toevoegingsmiddel moet in elk geval één van de volgende eigenschappen of werking hebben:

- de eigenschappen van diervoeder gunstig beïnvloeden.
- de eigenschappen van dierlijke producten gunstig beïnvloeden.
- de kleuren van siervissen en -vogels gunstig beïnvloeden.
- voldoen aan de voedingsbehoeften van dieren.
- het milieueffect van de dierlijke productie gunstig beïnvloeden.
- de dierlijke productie, prestaties of welzijn gunstig beïnvloeden, vooral door in te werken op de maag- en darmflora of op de verteerbaarheid van de diervoeders.
- een coccidiostatische of histomonostatische werking teweeg te brengen.

Een toevoegingsmiddel wordt op basis van zijn functies en eigenschappen ingedeeld in één of meer van de volgende categorieën:

1. technologische toevoegingsmiddelen: stoffen die om technologische redenen aan een diervoeder worden toegevoegd.
2. sensorielle toevoegingsmiddelen: stoffen waardoor de organoleptische eigenschappen van een diervoeder of de visuele kenmerken van de van dieren afkomstige producten voor humane consumptie worden verbeterd of veranderd.
3. nutritionele toevoegingsmiddelen.
4. zoötechnische toevoegingsmiddelen: toevoegingsmiddelen die worden gebruikt om de prestatie van dieren die zich in goede gezondheid bevinden te verbeteren of om het milieu gunstig te beïnvloeden.
5. coccidiostatica en histomonostatica.

Binnen iedere categorie toevoegingsmiddelen worden verschillende functionele groepen onderscheiden:

Ad 1. De categorie 'technologische toevoegingsmiddelen' omvat de volgende functionele groepen:

- conserveermiddelen: stoffen of eventueel micro-organismen, die voedermiddelen beschermen tegen bederf door micro-organismen of metabolieten daarvan.
- antioxidanten: stoffen die de houdbaarheid van diervoeders en voedermiddelen verlengen door deze te beschermen tegen bederf door oxidatie.
- emulgatoren: stoffen die een homogene menging van twee of meer onmengbare fasen in een diervoeder mogelijk maken of in stand houden.
- stabilisatoren: stoffen die het mogelijk maken de fysisch-chemische toestand van een diervoeder te handhaven.
- verdikkingsmiddelen: stoffen die de viscositeit van een diervoeder vergroten.
- geleermiddelen: stoffen die een diervoeder vorm geven door de vorming van een gel.
- bindmiddelen: stoffen die de neiging van deeltjes van diervoeders om aan elkaar te kleven, vergroten.
- stoffen ter bestrijding van radionucleïde contaminatie: stoffen die de absorptie van radionucleïden tegengaan of de afscheiding ervan bevorderen.
- antiklontermiddelen: stoffen die de neiging van afzonderlijke deeltjes om aan elkaar te kleven, verkleinen.
- zuurteregelaars: stoffen die de pH van een diervoeder regelen.
- inkuiltoevoegingsmiddelen: stoffen, met inbegrip van enzymen of micro-organismen, bedoeld om te worden verwerkt in voedermiddelen om de productie van kuilvoeder te verbeteren.
- denatureermiddelen: stoffen aan de hand waarvan, als zij bij de vervaardiging van verwerkte diervoeders worden gebruikt, de oorsprong van een specifiek levensmiddel of voedermiddel kan worden achterhaald.

Ad 2. De categorie 'sensoriële toevoegingsmiddelen' omvat de volgende functionele groepen:

- kleurstoffen:
 - stoffen die aan een diervoeder kleur geven of daaraan kleur teruggeven.
 - stoffen die bij toediening aan dieren aan een levensmiddel van dierlijke oorsprong kleur geven.
 - stoffen die een gunstig effect hebben op de kleur van siervissen of -vogels.
- aromatische stoffen: stoffen die de diervoeders waaraan zij zijn toegevoegd geuriger of smakelijker maken.

Ad 3. De categorie 'nutritionele toevoegingsmiddelen' omvat de volgende functionele groepen:

- vitamines, pro-vitamines en chemisch duidelijk omschreven stoffen met een gelijkaardige werking.
- verbindingen van sporenelementen.
- aminozuren, de zouten en de analogen daarvan.
- ureum en zijn derivaten.

Ad 4. De categorie 'zoötechnische toevoegingsmiddelen' omvat de volgende functionele groepen:

- verteringsbevorderaars: stoffen die bij toediening aan dieren de verteerbaarheid van de voeding vergroten doordat zij op bepaalde voedermiddelen werken.
- darmflorastabilisatoren: micro-organismen of andere, chemisch gedefinieerde stoffen, die bij toediening aan dieren een gunstig effect op de darmflora hebben.
- stoffen met een gunstig effect op het milieu.
- andere zoötechnische toevoegingsmiddelen.

2.2 Vergunningverlening

Met meer oog voor veiligheid en gezondheid in Europa is de EFSA opgericht. Deze organisatie is nu verantwoordelijk voor de registratie van toevoegingsmiddelen voor de diervoeding.

De nieuwe procedure voor de registratie van nieuwe toevoegingsmiddelen voor diervoeders bestaat uit de volgende stappen:

- Aanvrager van een vergunning of diens vertegenwoordiger moet in de EU zijn gevestigd.
- Aanvrager dient een dossier rechtstreeks in bij een van de EFSA commissies betrokken bij de beoordeling van het dossier m.b.t. toelating van een veevoederadditief. Aanvrager verklaart schriftelijk dat het 3 monsters van het toevoegingsmiddel heeft verzonden naar het communautaire referentielaboratorium.
- Binnen 15 dagen na inzending bevestigt de EFSA de ontvangst van het dossier en wordt een samenvatting van de aanvraag openbaar gemaakt. Deze samenvatting bevat geen informatie welke de commissie als vertrouwelijk beschouwt. Daarnaast wordt een kopie van het dossier ter beschikking gesteld aan alle afzonderlijke lidstaten.
- De commissie geeft haar beoordeling binnen 6 maanden indien er geen nadere vragen zijn. Indien dit wel het geval is wordt de beoordelingstermijn verlengd met de duur van een vraag en antwoord periode.
- Een belangrijk deel van de beoordeling is ook gericht op de beoordeling van de risico's van het gebruik voor mens dier en milieu.
- Indien de EFSA het dossier positief beoordeelt, wordt het gezonden naar de Europese Commissie. Deze heeft 3 maanden tijd om haar oordeel te geven. Haar beoordeling zal gericht zijn op 'risk management'.
- Producten die GMO's bevatten moeten deze route ook volgen, maar moeten daarnaast nog een specifieke beoordeling als GMO ondergaan [3].

Enkele belangrijke kenmerken van de nieuwe verordening zijn [2]:

- De toevoegingsmiddelen zijn uitgebreider gecategoriseerd, waardoor een product minder snel als ruwe grondstof (waarvoor geen uitgebreide registratieprocedure nodig is) kan worden gebruikt.
- De verordening omvat een veiligheidsbeoordeling via EU procedure ter bescherming van de gezondheid van mens en dier en van het milieu (lid 4 blz. L268/29).
- De vergunningen voor toevoegingsmiddelen moeten op gezette tijden worden herzien. Een vergunning wordt verleend voor beperkte duur (lid 21 blz. L268/30), standaard is 10 jaar (punt 8 blz. L268/35).
- Voor toevoegingsmiddelen (niet antibiotica bevattend) waarvoor al een vergunning is verleend volgens de oude voorschriften [1] geldt dat een nieuwe aanvraag volgens de nieuwe voorschriften dient te worden ingediend:
 - uiterlijk 1 jaar voor het verstrijken van de huidige vergunning met beperkte geldigheidsduur.
 - uiterlijk 7 jaar na inwerkingtreding van de nieuwe verordening indien de huidige vergunning is verleend zonder tijdsbeperking of krachtens richtlijn 82/471/EEG [4].
- De wetenschappelijke en andere gegevens die benodigd zijn voor het dossier van de aanvraag mogen gedurende 10 jaar vanaf de datum van vergunningverlening niet ten behoeve van andere aanvragers worden gebruikt, tenzij die andere aanvragen met de eerdere aanvrager is overeengekomen dat die gegevens wel mogen worden gebruikt (art. 20 blz. L268/38).

3. AMGB's

3.1 Toegelaten AMGB's

De op dit moment in Nederland nog toegelaten groeibevorderende antibiotica zijn [5]:

- Avilamycine (biggen, vleesvarkens, vleeskuikens, kalkoenen) E717.
- Flavofosfolipol (leghennen, kalkoenen, vleeskuikens, biggen, varkens, kalveren, mestrunderen, konijnen) E712.
- Salinomycine natrium (biggen, vleesvarkens) E716.
- Monensin natrium (mestrunderen) E714.

Voorgaande betekent dat er thans in pluimveevoerders nog twee antibiotica als groeibevorderaar zijn toegestaan. Vanaf 1 januari 2006 zijn alle antibiotica als toevoegingsmiddel in diervoeder verboden en mogen antibiotica alleen nog curatief gebruikt worden.

3.2 Werking van AMGB's

Groeibevorderende antibiotica in diervoeders hebben een invloed op de microbiële activiteit in het maag-darmkanaal van landbouwhuisdieren. Het werkingsmechanisme van dit gebruik van antibiotica is complex van aard. Dit hangt samen met de complexe rol die de microflora speelt als onderdeel van een scala aan mechanismen, welke onder andere betrokken zijn bij de afweer en verdediging van het dier [6]. Gaskins *et al.* (2002) geven een samenvatting van de fysiologische, nutritionele en metabole effecten van het gebruik van groeibevorderende antibiotica in varkens. Vergelijkbare effecten kunnen ook bij vleeskuikens worden verondersteld. Ten minste vier mechanismen worden verondersteld een rol te spelen ten aanzien van de praktische effecten van gebruik van AMGB's in voeders [6]:

- Verlaging van subklinische infecties.
- Verlaging van de productie van microbiële metabolieten (o.a. ammoniak, toxische aminen, aromatische fenolen en gedeconjugeerde galzouten), welke een negatief effect kunnen hebben op de lokale stofwisseling in het verteringskanaal of op het systemische metabolisme.
- Vermindering van het gebruik van nutriënten door de microflora in het verteringskanaal.
- Verhoogde absorptie en benutting van nutriënten door vermindering van nutriëntmetabolisme in het weefsel van het verteringskanaal. Dit hangt ondermeer samen met een dunnere darmwand en een geringere massa van het darmweefsel van bij gebruik van AMGB's in het voer ten opzichte van de situatie waarin AMGB's niet worden toegepast.

In de praktijk heeft het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar invloed op de zoötechnische prestaties (verbetering van de groei en voederconversie in de range van 0 tot maximaal 5%) en een invloed op de gezondheidsstatus van dieren. Beide effecten kunnen sterk variëren en zijn onder meer afhankelijk van bedrijfsomstandigheden.

3.3 Risico's AMGB's

In 1998 heeft de Gezondheidsraad op verzoek van het Ministerie van LNV een rapport uitgebracht over de risico's van AMGB's voor de volksgezondheid [7]. Aangezien dit rapport de problematiek goed beschrijft, is het hoofdstuk 'Samenvatting, conclusies en aanbevelingen' hier integraal overgenomen.

3.3.1 Citaat rapport Gezondheidsraad

Kan het gebruik van antibiotica als groeibevorderaar in de dierhouderij leiden tot het ontstaan van bacteriële resistentie bij de mens? Deze vraag wordt de laatste jaren met steeds grotere nadruk opgeworpen. Weliswaar zijn hierover veel wetenschappelijke publicaties verschenen, maar een duidelijk antwoord lijkt nog te ontbreken.

Het Wetenschappelijk Comité voor Diervoeding van de Europese Commissie bracht in juli 1996 een rapport uit over avoparcine, een veel gebruikte antimicrobiële groeibevorderaar (AMGB). Avoparcine is verwant aan vancomycine, het enige thans nog beschikbare antibioticum dat effectief is bij de behandeling van patiënten met infecties van methicillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Resistentie tegen vancomycine doet zich al voor bij een andere verwekker van ziekenhuisinfecties: *Enterococcus* sp. Hoewel het comité meende dat er geen sluitend wetenschappelijk bewijs was voor de vorming van resistentie van voor de mens pathogene bacteriën als gevolg van het gebruik van avoparcine als groeibevorderaar bij landbouwhuisdieren, achtte het de aanwijzingen in die richting ook niet voldoende weerlegd. Mede op grond van deze conclusie heeft de Europese Commissie het gebruik van avoparcine als groeibevorderaar in de EU tot 1999 verboden.

De Minister van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij heeft, mede namens de Staatssecretaris voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de Gezondheidsraad in juli 1997 advies gevraagd over de gezondheidsrisico's van het gebruik van antimicrobiële groeibevorderaars in de dierhouderij. In het voorliggende advies geeft een ter beantwoording van deze vraag ingestelde commissie van de Raad een beknopt overzicht van hetgeen bekend is over resistentieontwikkeling bij de mens, in het bijzonder tegen de antibiotica die, behalve als antimicrobiële groeibevorderaar, ook als geneesmiddel worden gebruikt.

Bevindingen

Antimicrobiële groeibevorderaars worden in Nederland in ruime mate in de dierhouderij gebruikt. Het vóórkomen van resistentie tegen deze antibiotica in de darmflora van de behandelde landbouwhuisdieren staat met dit gebruik in verband. Deze bacteriële resistentie is niet alleen aangetroffen bij mensen die met deze dieren in direct contact staan, maar ook bij gezonde stedelingen.

De ontwikkeling van antibioticumresistentie bij mensen heeft belangrijke risico's voor de volksgezondheid. Het resistentieprobleem in ziekenhuizen wordt voornamelijk veroorzaakt door het therapeutische gebruik van antibiotica bij de behandeling van daar verblijvende patiënten. De oorzaak van resistentieontwikkeling in de algemene bevolking is echter minder duidelijk. Wel is duidelijk dat deze oorzaak niet alleen kan liggen in het therapeutische gebruik van antibiotica in de medische praktijk. Omdat overdracht van resistente bacteriën van dier naar mens mogelijk is, draagt het gebruik van antimicrobiële middelen in de dierhouderij, waaronder groeibevorderaars, bij aan het resistentieprobleem bij de mens.

De toepassing van antimicrobiële groeibevorderaars in de dierhouderij levert een aanzienlijke bijdrage aan het totale gebruik van antibiotica in Nederland. Het is duidelijk dat het gebruik van verscheidene antibiotica, zoals avoparcine, bacitracine, tylosine, carbadox en olaquinox, als AMGB in de dierhouderij leidt tot resistentie tegen deze middelen bij dieren. Eveneens is duidelijk dat zowel resistente voor de mens pathogene bacteriën (*Salmonella* sp., *Campylobacter* sp.) als resistente commensale bacteriën (*E. coli* en enterokokken) uit de darmflora van landbouwhuisdieren de mens kunnen besmetten. De mogelijkheid van overdracht van resistentiegenen van bacteriën van landbouwhuisdieren naar voor de mens pathogene micro-organismen, waardoor resistente pathogenen ontstaan, is aannemelijk gemaakt, zowel in laboratorium- als in veldonderzoek. De gegevens over de prevalentie van vancomycineresistente *Enterococcus* sp. (VRE) geven sterke aanwijzingen dat de zogeheten van A-resistentiegenen, die zijn aangetoond in enterokokken bij de mens in de algemene bevolking, afkomstig kunnen zijn uit de dierpopulatie. De relatieve bijdrage van het reservoir aan resistentiegenen bij dieren aan de prevalentie van resistente micro-organismen bij de mens is echter nog niet bekend.

Bacteriële resistentie tegen antibiotica die als groeibevorderaar worden gebruikt én als therapeuticum

(al dan niet in de vorm van een structuuranaloog) in de geneeskunde, zoals de glycopeptiden en de MLS-antibiotica, komt niet alleen voor in ziekenhuizen maar ook in de algemene bevolking. Infecties van resistente bacteriën veroorzaken een sterke toename van het aantal complicaties, een langere ziekteduur, therapiefalen en een hoger sterfterisico tot gevolg. Dit gaat gepaard met een verhoging van de kosten voor medische zorg. In Nederland is het resistentievraagstuk op dit moment nog beheersbaar, maar ontwikkelingen in andere delen van Europa en in de Verenigde Staten zijn verontrustend. Zo heeft men in de Verenigde Staten grote problemen met de bestrijding van ziekenhuisinfecties van multiresistente, ook vancomycineresistente, enterokokken. Als de vancomycineresistentie wordt overgedragen op de MRSA-bacterie, hetgeen de commissie zeker niet uitgesloten acht, ontstaat een zeer ernstige situatie voor de volksgezondheid. De commissie concludeert dat het verschijnsel van bacteriële resistentie tegen antibiotica een niet te veronachtzamen risico betekent voor de volksgezondheid dat om spoedig te nemen maatregelen vraagt. Hoewel de kennis over de bijdrage van het AMGB-gebruik aan de ernst van het probleem nog niet volledig is, meent zij dat met betrekking tot dit gebruik concrete maatregelen gerechtvaardigd en noodzakelijk zijn.

Maatregelen

Maatregelen ter inperking van risico's voor de volksgezondheid moeten zich in de zienswijze van de commissie richten op een effectieve vermindering van de kans op resistentieontwikkeling voor middelen die als therapeutica bij mens en dier worden of zullen worden toegepast, én op een reductie van de totale resistentiegenenpool in het biotisch milieu. Met het oog op de volksgezondheid geeft de commissie met betrekking tot het gebruik van AMGB's de volgende maatregelen in overweging:

- Een zo spoedig mogelijke beëindiging van het gebruik van de middelen die leiden tot resistentie tegen antibiotica die op dit moment worden toegepast bij de behandeling van patiënten met bacteriële infecties en daaraan verwante antibiotica. Het betreft de antimicrobiële groeibevorderaars avoparcine, tylosine en spiramycine. Deze aanbeveling geldt ook voor de AMGB's die verwant zijn aan antibiotica welke op termijn beschikbaar zullen komen voor toepassing bij de mens en waarvoor kruisresistentie bestaat (virginiamycine, avilamycine en bacitracine).
- Op de langere termijn beëindiging van het gebruik van alle antimicrobiële middelen als groeibevorderaar in de dierhouderij. De commissie denkt hier aan een termijn van drie jaar. Aangeraden wordt te bevorderen dat in deze periode verder onderzoek wordt gedaan naar de gevolgen voor de diergezondheid en naar de mogelijkheden van het gebruik van alternatieven zoals pro- en prebiotica, organische zuren en enzymen.
- Het opzetten van een surveillancenetwerk, bij voorkeur op EU-niveau, om de ontwikkeling van antibioticumresistentie te signaleren door het controleren van bacteriën afkomstig van mens en dier en van producten uit de voedselketen. Het is essentieel dat de uitkomsten van een dergelijke resistentiesurveillance kunnen worden gekoppeld aan betrouwbare gegevens over het gebruik van antibiotica bij mens en dier. Daarom moet worden bevorderd dat de verbruiksgegevens van deze middelen adequaat en op toegankelijke wijze worden geregistreerd.

Tenslotte wijst de commissie op de noodzaak het therapeutisch gebruik van antibiotica bij de mens en het therapeutisch en preventief gebruik bij het dier kritisch te (blijven) volgen en waar mogelijk te beperken. Gezien het internationale handelsverkeer is het wenselijk dat de maatregelen gericht op het terugdringen van bacteriële resistentieontwikkeling als gevolg van AMGB-gebruik niet beperkt blijven tot Nederland. Terwille van een optimale doeltreffendheid moeten dergelijke maatregelen in internationaal verband, en tenminste op het niveau van de Europese Unie worden genomen. (einde citaat rapport [7]).

3.3.2 Gevolgen rapport Gezondheidsraad

De aanbevelingen van het rapport hebben ertoe geleid dat het gebruik van dié AMGB's, die verwantschap hadden met humaan gebruikte antibiotica, in 1999 is verboden (het verbod op het gebruik van avoparcine was om deze reden overigens al in 1997 ingevoerd). Daarnaast zijn de AMGB's olaquinox en carbadox vanaf 1998 vanwege toxicologische, niet-resistentie, risico's verboden. In tabel 1 is de risicofactor - humane toepassing of toxicologische risico's - per AMGB gespecificeerd [8].

Tabel 1. Specificatie van de risicofactor per AMGB

AMGB	Risicofactor
Avoparcine	Verwantschap met vancomycine, dat een humane toepassing heeft
Tylosine	Verwantschap met erythromycine, dat een humane toepassing heeft
Spiramycine	Heeft ook een humane toepassing
Zink-bacitracine	Heeft ook een humane toepassing
Carbadox	Toxicologische risico's
Olaquinox	Toxicologische risico's

De meeste AMGB's werken niet tegen Gramnegatieve enterobacteriën, zodat de ontwikkeling van resistente bacteriën in deze categorie door het gebruik van deze AMGB's dus niet gestimuleerd wordt [9].

Het stoppen met het gebruik van AMGB's, die verwantschap hebben met humaan toegepaste antibiotica, resulteerde in een daling van het aantal resistente bacteriën bij zowel dieren als mensen. Het aantal vancomycine resistente *Enterococci* was in 1999 (3 jaar na het verbod op de AMGB avoparcine) ten opzichte van de peiling in 1997 gehalveerd bij zowel varkens (van 34 naar 17%) als mensen (van 12 naar 6%) [10].

De AMGB's die nu nog zijn toegelaten hebben dus geen verwantschap met humaan toegepaste antibiotica. Het is daarom de vraag of de problematiek van (kruis-)resistentie voor deze AMGB's nog relevant is. Flavomycine blijkt juist de hoeveelheid multiresistente *E. coli* bacteriën in het maagdarmkanaal van vleesvarkens te onderdrukken [11]. Ondanks dat er nog geen volledig bewijs is van de schadelijkheid van deze AMGB's, heeft de Europese Unie het voorzorgsprincipe gehanteerd, resulterend in een volledig verbod op AMGB's per 1 januari 2006 [12].

Naast de genoemde risico's rondom de ontwikkeling van resistente bacteriën, kan het gebruik van AMGB's ook risico's met zich meebrengen voor het milieu en dierenwelzijn. AMGB's die via de mest op het land terecht komen, kunnen namelijk de microflora in de bodem (protozoën, nematoden, microarthropoden) inactiveren, waardoor mogelijk de plantengroei wordt afgeremd [13]. Het gebruik van AMGB's werkt preventief op ziekte-incidentie en kan daarmee dierenwelzijn bevorderen. Het gebruik kan echter ook een suboptimaal management, zoals slechte hygiënische omstandigheden en een slecht klimaat, verbloemen en daarmee juist het dierenwelzijn verminderen [14].

Het IKC heeft in 1998 de effecten van het niet of een verminderd gebruik van groeibevorderende antibiotica in diervoeders op de bedrijfseconomische resultaten, de effecten voor het milieu, de diergezondheid en de volksgezondheid geëvalueerd in een scenariostudie [15]. Uitgangspunt was dat groeibevorderende antibiotica een positieve invloed kunnen hebben op de technische resultaten (hogere groei en verbeterde voederconversie) van dieren, op het milieu (verlaagde mestproductie en mineralenuitscheiding), en op de gezondheidsstatus (minder uitval, meer uniformiteit, minder curatief gebruik van diergeneesmiddelen en dierenartsconsulten).

De verwachtingen zijn dat op relatief korte termijn het inkomen van veehouders daalt bij een verminderd gebruik of geen gebruik van groeibevorderende antibiotica, samenhangend met een verminderde productiviteit van de dieren en hogere productiekosten. De verwachte kostprijsstijging zou maar gedeeltelijk aan de consument kunnen worden doorberekend. Daarnaast werd een hoger

fosfaatoverschot (maximaal 2%) verwacht op varkensbedrijven. Op pluimveebedrijven zou het mineralenoverschot niet toenemen [15].

Een aandachtspunt is de aanpassing van de voersamenstelling (o.a. koper en zink vermindering vanwege de milieubelasting) en maatregelen ter vermindering van stress van dieren. Op de lange termijn zou aanpassing van de huisvesting, verbetering van de weerstand van dieren via de fokkerij en gebruik van (nieuwe) vaccins een bijdrage kunnen leveren aan het tegengaan van het gebruik van groeibevorderende antibiotica.

In Denemarken is per 1999 het gebruik van AMGB's in diervoeders geheel verboden. In 2002 heeft de World Health Organization (WHO) een evaluatie uitgevoerd om de effecten hiervan op volksgezondheid, diergezondheid, milieu, dierlijke productie en de nationale economie te bepalen [16]. Voor de pluimveevleessector leek het verbod nauwelijks gevolgen gehad te hebben op deze aspecten. Er was geen verandering van therapeutisch gebruik van antibiotica, antimicrobiële residuen in het vlees, het aantal *Salmonella* of *Campylobacter* infecties in de mens, *Salmonella* in pluimvee of pluimveevlees, *Campylobacter* in pluimveevlees, de groei of mortaliteit. Er was wel een verhoging van de voederconversie, deze was gemiddeld 2,3% ongunstiger zonder het gebruik van AMGB's. Uit berekeningen bleek echter dat de kosten voor het extra voer weg vallen tegen de besparing die het weglaten van AMGB's uit het voer oplevert. De effecten op het milieu zijn volgens dit rapport minimaal: er is een verwaarloosbare toename van stikstof en fosfor in de mest te verwachten. De conclusie van de WHO is dat het niet meer gebruiken van AMGB's voor de pluimveesector in een situatie vergelijkbaar met Denemarken geen noemenswaardige negatieve aspecten heeft op onder andere volksgezondheid, diergezondheid en dierlijke productie.

De tegenstrijdigheden tussen beide onderzoeken kunnen mogelijk verklaard worden door enerzijds het type studie (scenariostudie met veel aannames versus een praktijkstudie) en anderzijds door maatregelen die de sector in de tussenliggende tijd heeft genomen. Dit zijn bijvoorbeeld aanpassingen van het voer door toevoeging van enzymen of organische zuren, verandering van het houderij systeem en management om infecties te voorkomen, fokken op een verbeterde natuurlijke weerstand en het snel identificeren en behandelen van zieke dieren.

4. Mogelijke alternatieven voor AMGB's

4.1 Alternatieve toevoegingsmiddelen

Onderzoek naar alternatieve toevoegingsmiddelen voor het gebruik van AMGB in voer is sterk toegenomen, nadat het gebruik van AMGB door de veranderende regelgeving naar een totaalverbod werd gestuurd. Over mogelijke alternatieven is veel gepubliceerd, waarbij men de producten of maatregelen in de volgende categorieën kan indelen (in bijlage 1 tot 5 zijn voorbeelden gegeven van stoffen die in de genoemde categorieën vallen):

Toevoegingsmiddelen

- Probiotica
- Enzymen
- Organische zuren en zouten

Overige ingrediënten

- Prebiotica
- Kruiden, specerijen en etherische oliën

Een andere groep stoffen die als alternatief voor AMGB's kunnen dienen zijn immunomodulators. Deze diverse groep werken via het immuunsysteem. Ze zijn gericht op verhoging van de (immunologische) weerstand van het dier. Omdat ze niet direct werken op maagdarmniveau zullen ze niet verder besproken worden in het kader van dit onderzoek. In bijlage 6 staan voorbeelden van immunomodulators.

De werkingsprincipes van de alternatieve toevoegingsmiddelen (met uitzondering van de immunomodulators) worden in hoofdstuk 5 beschreven.

4.2 Alternatieve toevoegingsmiddelen en registratie toevoegingsmiddelen

De eerste drie categorieën worden al aangeduid als toevoegingsmiddelen in de tot voor kort geldende [1] en in de huidige van toepassing zijnde regelgeving [2].

Organische zuren en zouten zijn, met uitzondering van kaliumdiformaat en benzoëzuur, als conserveermiddel geregistreerd en niet als "zoötechnisch" toevoegingsmiddel. Zoötechnische toevoegingsmiddelen zijn bedoeld om sturing te geven aan microbiële activiteit in het verteringskanaal. Kaliumdiformaat is tot nu toe het enige organische zout dat als groeibevorderende stof is geregistreerd.

Uit tabel 2 blijkt dat een deel van de stoffen welke kunnen worden ingezet als vervanging voor groeibevorderende antibiotica ook onder de "oude" Europese regelgeving al een toelatingsprocedure hebben moeten ondergaan. Dit geldt voor onder meer enzymen en micro-organismen (probiotica). Het onderscheid tussen toevoegingsmiddelen voor diervoeders, waarvoor een registratieprocedure noodzakelijk is, en voedermiddelen, waarvoor dit niet noodzakelijk is, blijft echter vooralsnog niet eenduidig.

Categorieën stoffen zoals prebiotica, etherische oliën, kruiden en specerijen ("grey zone feed additives" of "feed additives of natural origin") kunnen thans nog steeds worden beschouwd als grondstoffen, waarvoor geen registratieprocedure in analogie met de toevoegingsmiddelen noodzakelijk is. Ook in de recent in werking getreden EU wetgeving voor toevoegingsmiddelen [2] is hun status niet duidelijk. Dit laat dus nog steeds ruimte de genoemde toevoegingsmiddelen als diervoedergrondstoffen te zien, waarvoor thans geen vergelijkbare expliciete wettelijke voorschriften gelden ten aanzien van de evaluatie van de effectiviteit en veiligheid voor de mens, dier en milieu.

Tabel 2. Overzicht van categorieën toegelaten toevoegingsmiddelen diervoeders volgens richtlijn 70/524/EEG [1]

Categorieën
Antibiotica
Cocciostatica en andere geneeskrachtige stoffen
Groeibevorderende stoffen
Oxidatietegengaande stoffen
Aromatische en eetlustopwekkende stoffen
Emulgatoren, stabilisatoren, verdikkings- en geleermiddelen
Kleurstoffen en pigmenten
Conserveermiddelen
Vitaminen en pro-vitaminen
Sporenelementen
Bindmiddelen, verdunningsmiddelen en stollingsmiddelen
Zuurteregelaars
Enzymen
Micro-organismen
Stoffen die complexen vormen met radionucleïden

Ten aanzien van de veiligheidsborging van voedermiddelen geldt dat binnen de Nederlandse Diervoederwetgeving (gestoeld op de Europese wet- en regelgeving) het verboden is voedermiddelen op de markt te brengen die:

- niet gezond, niet deugdelijk en niet van de gebruikelijke handelskwaliteit zijn.
- die een gevaar voor de gezondheid van mens en dier of voor het milieu opleveren.

De wijze van waarborging van deze eisen zijn echter niet duidelijk.

Om de kwaliteit en veiligheid van diervoeders in Nederland te waarborgen heeft het Productschap Diervoeder, naast de bestaande wettelijke regels betreffende de productie van mengvoeders, een systeem van Good Manufacturing Practice (GMP+) voor de diervoedersector ontwikkeld. Nederland lijkt met dit systeem binnen Europa voorop te lopen ten aanzien van de borging van de veiligheid van diervoeders. Deelname aan dit systeem is niet verplicht, doch eind 2003 werd al ongeveer 95% van het in Nederland geproduceerde mengvoer volgens dit systeem geproduceerd. In het kader van de GMP regeling is vastgelegd dat per 1 januari 2004 uitsluitend nog voedermiddelen mogen worden gebruikt, waarvan een generieke risicobeoordeling in de Databank Risicobeoordeling Voedermiddelen van het Productschap Diervoeder is opgenomen [17]. Toevoegingsmiddelen en bijzondere stikstofhoudende producten, waarvoor Europese registratieregeling bestaat, zijn uitgezonderd ten aanzien van dit punt. Natuurlijke toevoegingsmiddelen zoals prebiotica, etherische oliën en kruiden mogen daarom volgens het Productschap Diervoeder door GMP+-bedrijven als toevoegmiddel worden ingezet. Dat betekent dat deze producten momenteel niet in de Databank Risicovolle Voedermiddelen opgenomen hoeven te zijn onder de voorwaarde dat ze als toevoegingsmiddel gebruikt worden. Per 1 januari 2006 vallen ze wel onder de GMP-regeling. Vanaf die datum moeten de bedrijven, producenten en handelaren gecertificeerd zijn. Ze hebben dan een risicobeoordeling van hun producten en productieprocessen gemaakt als onderdeel van de GMP+ systematiek. De bedrijven kunnen hun risicobeoordeling aanbieden als generieke beoordeling, die door een expertpanel wordt beoordeeld, waarna het product in de Databank Risicovolle Voedermiddelen geplaatst kan worden [18]. Deze risicobeoordeling van voedermiddelen heeft de systematiek van HACCP als uitgangspunt. De risicobeoordeling van voedermiddelen bestaat onder meer uit een inventarisatie van alle gevaren en risico's in de verschillende productiefasen van grondstoffen. Vervolgens wordt een schatting gemaakt van de kans dat het gevaar zich voordoet en de gevolgen of ernst van het risico. Dit leidt tot een risicoschatting die in vier categorieën wordt onderverdeeld. Indien nodig worden mogelijke beheersmaatregelen genoemd. Ten aanzien van de soorten van risico onderscheid men de categorieën chemische, fysische, microbiële en emotionele/ethische risico's. Het Productschap publiceert geregeld een bijgewerkte lijst met voedermiddelen, welke zijn opgenomen in de database.

Thans staan ruim 600 verschillende voedermiddelen in deze database [17]. Binnen de GMP risicobeoordeling van grondstoffen worden voornamelijk risico's beoordeeld ten aanzien van de veiligheid van grondstoffen voor het dier en de kwaliteit en veiligheid van het dierlijke eindproduct. Risico's welke betrekking hebben op het milieu en risico's ten aanzien van bijvoorbeeld de resistentieontwikkeling van micro-organismen tegen antibiotica worden in dit kader niet geëvalueerd.

In EU richtlijn 2001/79/EC [19] worden richtlijnen gegeven ten aanzien van de beoordeling van toevoegingsmiddelen, met uitzondering van enzymen en micro-organismen, voor diervoeders in het kader van een registratieproces. In sectie IV moet informatie worden gepresenteerd ten aanzien van de veiligheid van het gebruik van het additief ten aanzien van:

- het doeldier.
- risico's voor de selectie en overdracht van resistentie tegen antibiotica en de uitscheiding van pathogene micro-organismen door het doeldier.
- risico's voor de consument, welke voortvloeien uit de consumptie van dierlijke eindproducten welke residuen of metabolieten van het additief bevatten.
- risico's voor personen die in contact komen met het additief tijdens productie of verwerking.
- risico's op negatieve effecten voor het milieu door het additief zelf of door bijproducten of metabolieten van het additief, via rechtstreekse weg of na uitscheiding door het dier via mest of urine.

In de richtlijn wordt een verdere uitwerking gegeven aan de informatie die is benodigd en moet worden gegenereerd ten behoeve van het dossier om genoemde risico's te kunnen beoordelen.

In Deel II van het "Report of the Scientific Committee on the revision of the guidelines for the assessment of additives in animal nutrition" [20], worden richtlijnen gegeven voor de registratiedossiers van enzymen en probiotica, zijnde toevoegingsmiddelen welke chemisch niet goed zijn gekarakteriseerd.

Hier wordt in sectie IV aangegeven welke informatie moet worden gepresenteerd over de veiligheid van het gebruik van het additief ten aanzien van:

- het doeldier (tolerantie, effecten op microflora in het verteringskanaal).
- risico's voor de consument, welke voortvloeien uit de consumptie van dierlijke eindproducten welke residuen of metabolieten van het additief bevatten (toxiciteitstudies).
- risico's voor personen die in contact komen met het additief tijdens productie of verwerking.
- risico's op negatieve effecten voor het milieu (geldt alleen voor probiotica welke niet van nature voorkomen in het maagdarmkanaal en in het milieu).

Voorgaande betekent dat de beoordeling van toevoegingsmiddelen ten aanzien van de risico's die het gebruik met zich meebrengen voor toevoegingsmiddelen aanzienlijk verder gaan dan de risicoanalyse van grondstoffen in het kader van de Nederlandse GMP regeling voor de bereiding van diervoeders. Indien ook de "natuurlijke toevoegingsmiddelen" (prebiotica, kruiden, etherische oliën en andere extracten uit planten en natuurlijke bronnen) als grondstoffen zouden worden aangemerkt, zou de risicoanalyse door het PDV, zoals die plaatsvindt binnen de GMP+ regeling, waarschijnlijk niet voldoen. Een effectiviteits- en veiligheidsbeoordeling zoals die geldt binnen een registratieprocedure voor toevoegingsmiddelen binnen de EU zou in dit opzicht gewenst zijn.

4.3 Andere maatregelen

Naast alternatieve toevoegingsmiddelen zijn er ook diverse andere maatregelen mogelijk. Deze worden voor de volledigheid genoemd maar worden niet verder uitgewerkt omdat ze niet binnen de opzet van dit rapport passen:

- Gefermenteerd voer
- Specifieke grondstofsamenstelling voeders / voerstrategieën
- Houderij management
- Voerproductietechniek
- In-ovo behandeling

Hieronder worden kort de werkingsprincipes van deze alternatieve strategieën beschreven:

- Gefermenteerd voer – gericht op verbeterde vertering van ingrediënten, verlaging van de pH van voer, introductie van organische zuren in het rantsoen.
- Specifieke grondstofsamenstelling voeders / voerstrategieën – gericht op verbeterde vertering van nutriënten en selectieve sturing van de microbiële activiteit in het verteringskanaal (microfloramangement).
- Houderij management – gericht op omstandigheden die de gezondheid van dier bevorderen.
- Voerproductietechniek – gericht op verbeterde vertering van ingrediënten en selectieve sturing van de voerstructuur en bevordering functionele eigenschappen van het voer.
- In-ovo behandeling – vaccinatie van kuikens in het ei en in-ovo feeding om gericht te voorzien in specifieke nutriëntbehoeften van het jonge kuiken.

5. Alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's

Onderstaande paragrafen beschrijven de werking, positieve aspecten en mogelijke risico's van alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's. Als eerste worden de groepen besproken die verschillende producten bevatten die op de lijst van toegestane toevoegingsmiddelen in diervoeders staan: probiotica (micro-organismen), enzymen en conserveermiddelen (voornamelijk organische zuren en zouten) (zie [5]). Het tweede deel beschrijft de groepen die niet op deze lijst staan: prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën.

Voor de verschillende alternatieven wordt ingegaan op de werking, positieve aspecten en mogelijke risico's op het gebied van volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productiviteit. Het feit dat alternatieve toevoegingsmiddelen veelal van natuurlijke herkomst zijn, geeft beslist geen garanties dat ze ook daadwerkelijk veilig zijn.

Onder volksgezondheid vallen resistentievorming door pathogenen maar ook selectie van pathogenen met een verhoogde stress tolerantie of virulentie kan een rol spelen. Voedselveiligheid omvat enerzijds het voorkomen van schadelijke residuen van deze toevoegingsmiddelen en anderzijds het overleven van pathogenen zoals *Salmonella* sp., *Campylobacter* sp. en *E. coli* sp. Belangrijke parameters voor diergezondheid zijn veterinaire behandelingen en de reden van behandeling, het sterftepercentage en de reden van sterfte, terwijl de mestconsistentie vaak wordt gezien als maat voor darmgezondheid. Belangrijke parameters voor productieopbrengst zijn technische resultaten (groei, voederconversie), slachresultaten (eindgewichten, slachtrendementen zoals % filet) en legpercentages.

5.1. Probiotica

5.1.1 Werking en positieve aspecten

Probiotica zijn levende microbiële voedertoevoegingen die de microbiële balans in het maagdarmkanaal positief beïnvloeden. De werking van probiotica berust op competitieve uitsluiting. In dat licht zijn er voor het gebruik van probiotica in diervoeder diverse studies gedaan met zeer jonge dieren zodat probiotica voorkomen dat het maagdarmkanaal geïnfecteerd wordt met pathogenen. De bekendste probiotica zijn melkzuurbacteriën. Melkzuurbacteriën worden zelden in verband gebracht met het optreden van voedselinfecties [21]. Decennia geleden werd er al een positieve relatie gelegd tussen de consumptie van yoghurt (rijk aan *Lactobacillus acidophilus*) en de hoge levensverwachting van Bulgaren [22].

Melkzuurbacteriën, zoals *Lactobacillen* en *Bifidobacteriën*, hebben een lange historie van veilig gebruik [21, 23]. De conclusie van een review naar de veiligheid van probiotica luidt dat het consumeren van *Lactobacillen* en *Bifidobacteriën* geen enkel risico vormt voor gezonde mensen [21]. Dit was ook niet verwacht, aangezien *Lactobacillen* en *Bifidobacteriën* tot de natuurlijke niet-pathogene bewoners van het menselijke maagdarmkanaal behoren. Na *in vitro* onderzoek naar de mogelijke virulente eigenschappen van 14 typen *Bifidobacteriën* stellen de onderzoekers vast dat *Bifidobacteriën* veilige voedingssupplementen zijn [23]. Ook de probiotica *Bifidobacterie lactis* en *Streptococcus thermophilus* bleken geen enkel negatief effect te veroorzaken bij een populatie van 118 gezonde kinderen, die deze probiotica gemiddeld 7 maanden lang consumeerden [24].

Er zijn ook verschillende *Lactobacillus* stammen getest op hun probiotische werking in pluimvee. Hiervan zijn *L. salivarius*, *L. reuteri* en *L. plantarum* enkele voorbeelden. Ze zijn in staat om *Salmonella* besmetting te verminderen. *L. reuteri* is bijzonder omdat het reuterin uitscheidt. Reuterin heeft een antimicrobiële activiteit tegen *Salmonella*, *E. coli* en *Campylobacter* [25]. *L. plantarum* heeft mannose-gevoelige receptoren waarmee het dezelfde binding aan het maagdarmkanaal kan vormen als de Gramnegatieve pathogenen waardoor deze minder goed aan de darmwand kunnen hechten [26]. Een vergelijkbare werking is gevonden voor *L. animalis* en *L. fermentum* [27].

Enterococcus faecium remt de groei van een aantal *Salmonella* stammen *in vitro*. *In vivo* testen met dit probioticum toonden aan dat 30 uur oude kuikens een challenge proef met *Salmonella pullorum* overleven. Dit in tegenstelling tot de dieren die dit probioticum niet gehad hadden. Soortgelijke proeven met de niet-pathogene gist *Saccharomyces boulardii*, *L. acidophilus* en *Streptococcus faecium* hadden een vergelijkbaar effect op *Salmonella* respectievelijk *Campylobacter jejuni* [26, 27]. Bij zogende en gespeende biggen zijn diverse onderzoeken naar de effecten van verschillende probiotica uitgevoerd [28]. In een groot aantal onderzoeken bleken probiotica zoals *Lactobacillus*, *Bifidobacteriën*, *Streptococcus faecium* en gisten zoals *Saccharomyces cerevisiae* een gunstig effect te hebben op groei en uitval van de biggen. Andere onderzoeken met deels dezelfde probiotica toonden bij biggen geen positief effect van probiotica op de productieresultaten aan. Van *Lactobacilli sp.* en *Bacillus sp.* zijn ook positieve effecten op de productieresultaten bij vleeskuikens gevonden, vooral bij jonge dieren onder ongunstige omgevingsomstandigheden [29, 30].

5.1.2 Mogelijke risico's

Volksgezondheid en voedselveiligheid

Veel probiotica zoals melkzuurbacteriën worden al jaren gebruikt in humane voedingsmiddelen. Hoewel probiotica beschouwd worden als veilige voedings supplementen moet voorzichtigheid in acht genomen worden als het gaat om zieke mensen of om de vorming van toxinen.

Bepaalde *Bacillus* soorten kunnen in speciale omstandigheden toxinen produceren [31]. Ook kunnen bacteriën van de genera *Streptococcus* en *Enterococcus* soms pathogene eigenschappen hebben [21]. Melkzuurbacteriën zijn gevoelig voor veel antibiotica, hoewel sommige typen enterokokken, o.a. *Enterococcus faecalis* en *Pediococcus*, resistent blijken te zijn voor vancomycine [21, 31]. Volgens Becquet (2003) kan deze resistentie overdragen worden naar andere soorten, terwijl Salminen *et al* (1998) aangeven dat deze resistentie in de meeste gevallen niet wordt overgedragen. Op dit punt bestaat er dus nog onduidelijkheid.

Bij het beoordelen van de veiligheid van probiotica dient rekening gehouden te worden met de veiligheidsgeschiedenis van het probioticum, de aanbevolen wijze van toediening, de gezondheidstoestand van de consument, de frequentie waarmee het probioticum in verband gebracht wordt met infecties, de kans op de vorming van toxinen, het risico op het optreden van antibioticum resistentie en de gevoeligheid voor therapeutische antibiotica [21, 31, 32].

Diergezondheid en productieopbrengst

Er is geen literatuur gevonden waar mogelijke risico's voor diergezondheid en productiviteit zijn beschreven.

5.2 Enzymen

5.2.1 Werking en positieve aspecten

Diervoeders kunnen toegevoegde enzymen bevatten om de verteerbaarheid van het voer te verhogen. Specifiek toegevoegde enzymen kunnen de effecten van het weglaten van AMGB's deels verminderen. Het verstrekken van voer zonder AMGB zal resulteren in meer variatie in de dierprestaties van vleeskuikens, onder andere omdat er minder controle op de samenstelling van de microflora van vleeskuikens is. In combinatie met onverteerde voerresten kan het aantal (ongewenste) darmbacteriën substantieel toenemen. Gebruik van enzymen reduceert de variatie in verteerbaarheid van bijvoorbeeld granen en beïnvloedt de substraatbeschikbaarheid voor bacteriële fermentatie [33]. De respons op enzymen is relatief groter in afwezigheid van AMGB's, hoewel de combinatie van beide toevoegingsmiddelen absoluut gezien het grootste effect geeft [34].

Veel gebruikte enzymen zijn endo-1,3(4)- β -glucanase, endo-1,4- β -glucanase, endo-1,4- β -xylanase, α -amylase, α -galactosidase en poly-galacturonase. Al deze enzymen hebben tot doel de ontsluiting van verschillende polysacchariden te vergroten en zo de negatieve effecten van verschillende

koolhydraatfracties in grondstoffen te verminderen. Cellulose, hemicellulose, arabinoxylanen en β -glucanen zijn substraten voor deze enzymen, afhankelijk van het type plantaardige grondstof, dat gebruikt wordt. Vaak worden combinaties van meerdere enzymen gebruikt.

Een ander enzym dat veel gebruikt wordt in pluimveevoeders is fytase. Dit enzym heeft tot doel om de beschikbaarheid van het plantaardig gebonden fosfor voor éénmagigen te vergroten en zo de milieubelasting te verlagen.

5.2.2 Mogelijke risico's

Er is geen literatuur gevonden waar mogelijke risico's voor volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productiviteit zijn beschreven. In tolerantiestudies is vastgesteld dat de enzymen veilig zijn tot een 10-voudige overdosis.

5.3 Organische zuren en zouten

5.3.1 Werking en positieve aspecten

Organische zuren en zouten worden veel toegepast als conserveermiddel in humane voedingsmiddelen. Diverse zuren, o.a. melkzuur, azijnzuur, propionzuur en benzoëzuur, hebben op basis van deze toelating een E-nummer. Deze EU-toekenning vindt pas plaats nadat op basis van een uitgebreid onderzoeksdossier is aangetoond dat het product geen aanwijsbare negatieve effecten oplevert [35, 36].

Deze zuren worden op basis van dezelfde conserverende werking ook toegepast in diervoeders. De bacteriostatische of bacteriocide werking berust op een verlaging van de pH waardoor de concentratie van ongedissocieerde zuurmoleculen toeneemt. Gramnegatieve bacteriën zijn hier gevoelig voor.

De interne pH in de bacterie verlaagt en daardoor worden verschillende pH-afhankelijke intracellulaire processen verstoord. Als reactie hierop, en in het bijzonder bij pH gevoelige bacteriën, zal de bacterie proberen het verschil tussen interne en externe pH te verkleinen. Dit proces kost energie wat ten koste gaat van de groei en kan uiteindelijk leiden tot het sterven van de bacterie. Echter pH ongevoelige bacteriën zullen het verschil in pH binnen en buiten de cel wel kunnen tolereren.

Toepassing van organische zuren leidt tot een selectie van zuurtolerante en niet zuurtolerante bacteriën. Tot de zuurtolerante stammen behoren melkzuur bacteriën en *Bifidobacteriën*. Pathogenen zoals verschillende coliformen, *Clostridia*, *Salmonella* en *Listeria* zijn zuurintolerant.

Vluchtige vetzuren zoals azijnzuur, propionzuur en melkzuur komen van nature voor in het maag-darmkanaal van landbouwhuisdieren (ook bij de mens) en worden gevormd door de normale darmflora als metabool eindproduct [37]. De vorming van deze vluchtige vetzuren wordt extra gestimuleerd door toediening van fermenteerbare prebiotica aan het diervoer [38]. De werking van organische zuren is ook in *in vitro* experimenten met *Salmonella typhimurium* [39] en *E. coli* [40] aangetoond. Onderstaande voorbeelden laten dat ook zien. Vluchtige vetzuren worden gezien als een belangrijk middel om tot een reductie te komen van het aantal enterobacteria in het caecum [41]. Een afname in de uitscheiding van *Salmonella* bij vleespluimvee werd aangetoond door toediening van een mengsel van verschillende vetzuren [42]. *In vitro* experimenten met propionzuur en formaat lieten zien dat de zuren de groeisnelheid van *Salmonella typhimurium* remden bij lagere pH [26]. *In vivo* experimenten met lactaat en acetaat hadden wel effect op *Campylobacter* maar niet op *Salmonella* [43].

Vaak wordt een combinatie van organische zuren toegediend zoals propionzuur en formaat. De zuren worden in verschillende vormen toegediend: via het drinkwater, voer of in silica bolletjes toegevoegd aan het voer. Dit laatste zorgt voor het langzaam vrijkomen van het zuur in het dier. Dit voorkomt een snelle opname van het zuur door de darm waardoor het zuur ook verderop in de darm ter beschikking komt.

5.3.2 Mogelijke risico's

Volksgezondheid en voedselveiligheid

Vanwege de hierboven beschreven antimicrobiële eigenschappen worden organische zuren beschouwd als een veelbelovend alternatief voor AMGB's. Hoewel in de literatuur geen duidelijke negatieve effecten van de toepassing van organische zuren in diervoeder ten aanzien van de volksgezondheid en voedselveiligheid zijn beschreven kan door de al eerder geschetste selectieve werking van organische zuren dit mogelijk op den duur wel het geval zijn. Voorstelbaar is dat ook binnen de groep van pathogene bacteriën er een selectie plaats vindt ten aanzien van zuurtolerante varianten. Naast deze selectieve werking, speelt mogelijk ook nog een ander effect een rol. Door het gebruik van organische zuren in diervoeders worden bacteriën (waaronder de pathogenen) al voordat het voer gegeten wordt blootgesteld aan mild zure condities. Tijdens deze blootstelling krijgen de bacteriën de mogelijkheid te adapteren aan een lage pH. Bij *Salmonella typhimurium* is bekend dat zuurresistentie toeneemt na blootstelling aan mild zure condities [44]. Het mechanisme hierachter is ATR (Acid Tolerance Response) [45]. ATR is ook aangetoond in *Listeria monocytogenes* [44]. Door de verhoogde tolerantie zijn de bacteriën beter in staat de lage zuurgraad in de maag te overleven en daardoor beter in staat deze te passeren. Daarnaast speelt zuuradaptatie niet alleen een rol bij het overleven van zure omgevingscondities maar biedt tevens bescherming tegen een breder scala aan stresscondities [46]. Tevens is bij *Salmonella typhimurium* zuurresistentie in verband gebracht met een verhoogde virulentie [47, 48]. Ook op genniveau, aan de hand van *in vitro* studies, is het verband tussen de aanwezigheid van vluchtige vetzuren en een verhoogde virulentie aangetoond [39]. Bij pH 6 waren alle geteste vluchtige vetzuren in staat de transcriptie regulatoren van SGI-1 te activeren. SGI-1 staat voor het *Salmonella* pathogeniteits eiland-1 en is noodzakelijk voor invasie.

Van Immerseel *et al* [26] concludeerden dat voorzichtigheid is geboden bij de toepassing van vluchtige vetzuren. Als het in de bedoeling ligt enkel het aantal uitgescheiden *Salmonella* bacteriën in bijvoorbeeld kippen te reduceren dan zijn vluchtige vetzuren effectief. Maar gezien de gegevens ten aanzien van de effecten van vluchtige vetzuren op de expressie van virulentiegenen in *Salmonella* en de waargenomen veranderingen ten aanzien van het invasief gedrag lijkt het niet uitgesloten dat *Salmonella* zich min of meer onder druk van de vluchtige vetzuren gaat ophouden in de intracellulaire compartimenten van het maagdarmkanaal. Het gevolg hiervan kan zijn dat kippen *Salmonella* niet meer uitscheiden, maar wel drager blijven en *Salmonella* enkel uitscheiden in situaties van verhoogde stress. Ook van *E. coli* (waaronder O157:H7) is bekend dat zuurresistentie beïnvloed wordt door de pH van het groeimedium en de aanwezigheid van vluchtige vetzuren [49]. Door adaptatie in een mild zure omgeving zouden deze bacteriën ook een groter gezondheidsrisico kunnen vormen voor de mens. Net zoals beschreven voor *Salmonella* zijn door een verhoogde zuurtolerantie deze bacteriën beter in staat het dier (en mogelijk ook de mens) te infecteren. *E. coli* bacteriën blijken echter veel minder resistentie te ontwikkelen tegen organische zuren, dan tegen antibiotica [50].

Diergezondheid en productieopbrengst

Durant [39] laat met *in vitro* studies zien dat toepassing van kortketenige vetzuren de ontwikkeling van een carrierstatus kan bevorderen (het dier scheidt *Salmonella* niet uit maar draagt het wel bij zich). Dit kan detectie van besmette dieren bemoeilijken. Verwacht wordt dat zuren, waartegen veel resistentie is ontwikkeld, nauwelijks of geen positief effect zullen hebben op de dierprestaties en diergezondheid.

5.4 Prebiotica

5.4.1 Werking en positieve aspecten

De definitie van prebiotica is volgens Gibson en Roberfroid [51]: "Een niet-verteerbaar voedingrediënt dat een gunstig effect op de gastheer heeft door selectieve stimulatie van de groei of activiteit van één of een gelimiteerd aantal bacteriesoorten die al aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Op deze wijze wordt de gezondheid van de gastheer verbeterd." De werking van prebiotica berust op een verschuiving van het evenwicht tussen gunstige en ongunstige (pathogene) bacteriën aanwezig in het maagdarmkanaal in het voordeel van de gunstige bacteriën. Er zijn een aantal mechanismen om dit te bewerkstelligen [26]:

- Directe binding van de pathogeen aan het prebioticum.
 - Indirect door metabolieten geproduceerd door de darmflora.
- De directe binding komt tot stand tussen de darmpathogenen en het prebioticum. De darmpathogeen bindt aan mannoseresiduen in de darmmucosa zodat een gastheer gekoloniseerd kan worden. Het toedienen van mannanoligosacchariden (MOS) aan pluimvee voorkomt het binden van pathogenen aan de darmmucosa. Volgens Finucane bindt MOS uit gist 51 tot 53% van de geteste *E.coli* en *Salmonella* stammen [52]. Er zijn een aantal challengetesten voor *S. typhimurium* en *S. Dublin* met MOS uitgevoerd en deze resulteerden in verlaagde caecale concentraties van deze micro-organismen ten opzichte van de controles. MOS komt van nature veel voor onder andere in celwanden van bakkersgist (*Saccharomyces cerevisiae*).

Fructooligosaccharides (FOS) bevorderen de groei van een aantal soorten darmbacteriën *in vitro*. Echter dit is *in vivo* nog niet aangetoond. Bepaalde sacchariden (o.a. lactose) kunnen de metabole activiteit van de normale darmflora veranderen. Deze, door de gastheer niet-verteerbare, sacchariden worden door de darmflora omgezet in onder andere vluchtige vetzuren (zoals azijnzuur, propionzuur, melkzuur). De werking van deze metabolieten is dezelfde als beschreven voor organische zuren. Van lactose, lactulose en lactosucrose is bekend dat ze een prebiotisch effect hebben. Er is minder *Salmonella enteritidis* besmetting van de organen gevonden bij gebruik van lactose in pluimvee. Verschillende onderzoeken naar de effecten van prebiotica op de productieresultaten van vleeskuikens geven variabele resultaten [53, 54]. In diverse onderzoeken werd een significant positief effect van prebiotica op dagelijkse groei en voederconversie aangetoond. In andere onderzoeken konden geen significante effecten worden aangetoond of werd een negatief effect gevonden.

5.4.2 Mogelijke risico's

Er is nauwelijks tot geen literatuur gevonden over de mogelijke risico's van prebiotica voor de volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productieopbrengst. Wel is gevonden dat lactose een prebiotisch effect heeft maar als nadeel dat er een vergrote kans op natte mest bij pluimvee is [26]. Uit gesprekken met deskundigen [55] blijkt dat ze geen risico's van prebiotica in relatie tot volksgezondheid zien. Wel worden er kritische punten geplaatst over de effectiviteit van prebiotica: men verwacht dat prebiotica alleen onvoldoende antimicrobiële werking heeft. Op het gebied van toevoegingsmiddelen gaat de voorkeur sterk uit naar een combinatie van middelen en methoden zoals de combinatie van pre- en probiotica.

5.5 Kruiden, specerijen en etherische oliën

5.5.1 Werking en positieve aspecten

Een groot aantal planten bevat stoffen met farmacologische eigenschappen en worden in de (veterinaire) volksgeneeskunde en homeopathie gebruikt tegen allerlei kwalen. Veel van deze planten worden ook gebruikt als keukenkruid, voor de bereiding van etherische oliën en in de humane volksgeneeskunde (en homeopathie). In mediterrane regio's maken enkele kruiden deel uit van het normale humane en veterinaire voedselpakket. Het scala aan planten dat mogelijk stoffen bevat met geclaimde farmacologische eigenschappen is groot.

Er zijn enkele gesprekken gevoerd met deskundigen [56, 57] om een beeld te krijgen van kruiden en – producten die nu al gebruikt worden in de veehouderij. Aanvullend is een quick-scan uitgevoerd van de wetenschappelijke literatuur [58] en de summary reports die gemaakt zijn door de Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) van het European Medicines Agency (EMA) [59].

Aan verschillende kruiden (of actieve plantenstoffen) wordt een antimicrobiële werking toegeschreven (*in vivo* of *in vitro*). De volgende zijn genoemd:

- Oregano (*Origanum vulgare*)
- Grote tijm (variant is zeer bepalend, meestal *Thymus vulgaris*)
- Rode Zonnehoed e.a. (*Echinacea* sp)
- Knoflook (*Allium sativum*)
- Kaneel (*Cinnamomum zeylanicum*)
- Westerse Levensboom (*Thuja occidentalis* L. familie *Cupressaceae*)
- Salvia (*Salvia officinalis* L.)
- Koriander (*Coriandrum sativum*)
- Rozemarijn (*Rosemarinus officinalis* L.)
- Klaver (*Syzygium aromaticum*)

Hoewel de samenstelling van de verschillende planten (-extracten) erg verschillend is worden de volgende stoffen als belangrijkste inhoudstoffen genoemd: linalool, e-2-decanal, cinnamaldehyde, carvacrol, thymol, γ -terpineen, p -cumeen, α - en β -pineen, bornylacetaat, campeen, camphor, α -tujon, eugenol [60]. Van deze stoffen zijn de volgende de belangrijkste voor de antimicrobiële werking: thymol, carvacrol, tujon, cinnamaldehyde en eugenol [60-62]. Op de site van Agricultural Research Service (USA) staat een uitgebreide lijst met planten, fytochemische en botanische gegevens [63]. De werking van stoffen als thymol en carvacrol berust waarschijnlijk op het verstoren van de membraanfunctie van bacteriën. Deze stoffen hebben een fenolstructuur waardoor het aannemelijk is dat de werking gelijk is aan die van andere fenolen [60].

Van de overige stoffen en essentiële oliën is het mechanisme van werking vaak niet onderzocht. Gezien de grote verscheidenheid van stoffen en componenten in de oliën is het waarschijnlijk dat verschillende mechanismen aan de werking ten grondslag zullen liggen. Dit is zeer waarschijnlijk gekoppeld aan de chemische structuur van de individuele componenten in de oliën. Een belangrijk aspect van de oliën en de componenten daarin is hydrofobiciteit waardoor de stoffen tussen de lipiden van celmembranen of mitochondriën kunnen gaan zitten. Als gevolg hiervan raakt de structuur verstoord waardoor lekkage van ionen en andere componenten kan plaatsvinden. Andere studies lieten zien dat bepaalde componenten uit essentiële oliën coagulatie van eiwitten veroorzaakten [60]. In het recente review van Burt [60] wordt in meer detail ingegaan op de vermeende mechanismen achter de antibacteriële werking van deze oliën en componenten daaruit.

Er zijn verschillende artikelen gepubliceerd die de antimicrobiële werking van voornamelijk essentiële oliën of de gezuiverde stoffen uit deze planten (o.a. thymol en carvacrol) beschrijven. Deze testen zijn vrijwel altijd *in vitro* uitgevoerd voor enkele belangrijke pathogenen als *E. coli*, *Salmonella* sp.

Campylobacter sp. en *Listeria* sp. Bijvoorbeeld, Friedman *et al* [64] hebben een scala aan etherische oliën getest op antimicrobiële werking *in vitro*. *Campylobacter jejuni* bleek vooral gevoelig voor

etherische oliën van goudbloem en gember, *E. coli* en *Salmonella enterica* voor etherische oliën van oregano, tijm en kaneel. *Listeria monocytogenes* was gevoelig voor etherische oliën van gardenia, laurier bladeren en ceder. Een nadeel van al deze onderzoeken is dat er geen standaard test is voor het bepalen van de antibacteriële werking van deze oliën en stoffen. Hierdoor wordt het bijzonder lastig de resultaten van de verschillende testen te vergelijken.

Er is geen wetenschappelijke literatuur die van deze oliën, kruiden of specerijen in *in vivo* studies de antimicrobiële werking heeft aangetoond in pluimvee.

Door de CVMP zijn tal van kruiden(delen), etherische oliën of actieve plantenstoffen besproken. In de meeste gevallen is er geen acceptabele dagelijkse inname (ADI) afgeleid, en zijn er geen maximale residu limieten (MRL) vastgesteld. De hoeveelheid informatie over effectiviteit en mogelijke toxiciteit is meestal gering. Het toegelaten gebruik door de CVMP is veelal volgens homeopathische praktijk of kruidengeneeskunde. Het is echter niet bekend of deze concentraties overeenkomen met de concentraties die in diervoeders worden gebruikt.

Veelal ontbreekt goed onderbouwde wetenschappelijke literatuur over de farmacodynamiek en toxicologie. Daardoor is het niet altijd mogelijk voor de consument veilige concentraties vast te stellen. Echter, veel van de genoemde kruiden worden gebruikt als keukenkruid. Andere kruiden/planten maken op andere wijze deel uit van normale voedingsmiddelen, dranken of diervoeders in bepaalde regio's. Dus wordt ondanks het gebrek aan gegevens het risico voor de consument na het gebruik bij dieren gering geacht (in de voedselbereiding). Sommige kruiden zijn geclassificeerd als GRAS (Food and Drug Administration, FDA; USA). In voorkomende gevallen zijn er normen in producten vastgesteld in de mg/kg range. In bijlage 7 is een korte samenvatting gegeven voor normen van de belangrijkste kruiden, etherische oliën en componenten daaruit die een antimicrobiële werking toegeschreven is, voor zover deze informatie beschikbaar is.

5.5.2 Mogelijke risico's

Volksgezondheid en voedselveiligheid

Kruiden kunnen werkzame stoffen bevatten die schadelijk zijn voor de gebruiker. Voorbeelden hiervan zijn cyanide, alkaloïde en efedrine.

De CVMP gaat in haar summary reports uit van gebruik van de kruiden in veterinaire homeopathische praktijk of kruidengeneeskunde. Dit betekent dat de gebruikte concentraties laag zijn (tot extreem laag), over gebruik in hogere doseringen wordt geen uitspraak gedaan. Bij de inschatting van het risico voor de consument speelt de blootstelling een belangrijke rol. Ook bij gebruik van kruidenmengsels in diervoeders is het niet te verwachten dat de blootstelling aan eventuele actieve ingrediënten via dierlijke producten een substantiële bijdrage zal leveren aan de totale humane blootstelling. Immers, door het gebruik bij de humane voedingsbereiding is de te verwachten bijdrage aan de blootstelling veel groter.

Er is in de literatuur één referentie gevonden die melding maakt van resistentie tegen kruiden, specerijen of etherische oliën. Mogelijk komt dit omdat er nauwelijks onderzoek naar resistentie tegen dit soort stoffen is gedaan. *Bacillus cereus* kan *in vitro* resistentie opbouwen tegen lage concentraties (0,4 mg of wel 60 mg/l) carvacrol dat voorkomt in onder andere etherische oliën van tijm en oregano [65].

Diergezondheid en productiviteit

Er is geen literatuur gevonden met betrekking tot risico's van kruiden, specerijen en oliën voor diergezondheid en productiviteit van pluimvee.

6. Conclusies en aanbevelingen: alternatieven voor AMGB's

6.1 Conclusies

In de tabel staan voor de onderzochte alternatieve toevoegingsmiddelen of het werkzaam is en of er voor elk risicogebied (volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productiviteit) gegevens beschikbaar zijn. Daaronder staan ze nader uitgewerkt.

criterium / risicogebied	Probiotica	Enzymen	Organische zuren	Prebiotica	Kruiden, specerijen, etherische oliën
Product is werkzaam	+/-	?	+/-	+/- (combinaties gewenst)	+/-
Volksgezondheid: Resistentie en virulentie	?	?	+	?	+/- (carvacrol)
Voedselveiligheid: Residuen en pathogenen	+/- (toxinen)	?	+/-	-	? (dosering)
Diergezondheid positief beïnvloedt	+	?	+/- (carrierstatus)	+/- (lactose)	?
Productiviteit positief beïnvloedt	+/-	?	+-	?	?

+ = aangetoond, aanwezig
 +/- = wisselende resultaten
 - = afwezig
 ? = onbekend, hiaat

- Het gebruik van probiotica kan een bijdrage leveren aan de verbetering van de darmgezondheid van dieren, doch de respons is sterk variabel. Ook de effecten van het gebruik op de groei en de voederconversie zijn sterk variabel en afhankelijk van de aard van het probioticum, de wijze en omstandigheden van toediening. Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van probiotica een positieve bijdrage aan voedselveiligheid in relatie tot het voorkomen van pathogenen kan bieden. Hoewel probiotica beschouwd worden als veilige voedingssupplementen moet voorzichtigheid in acht genomen worden als het gaat om zieke mensen of dieren, de vorming van toxinen of het ontstaan van antibioticum resistentie (door overdracht tussen bacteriën).
- Gebruik van enzymen kan de verteerbaarheid van grondstoffen en voeders verbeteren. Afhankelijk van de aard van het enzym kan het gebruik ook invloed hebben op de substraatbeschikbaarheid voor microbiële activiteit in het darmkanaal van vleeskuikens en langs deze weg op de darmgezondheid. Voor zover onderzocht, brengt het gebruik van enzymen in het voer geen gezondheidsrisico's voor mens en dier met zich mee.
- Organische zuren kunnen het aantal pathogenen in pluimvee verlagen. Er zijn verschillende aanwijzingen gevonden dat toepassing van organische zuren de ontwikkeling van zuurresistente bacteriën in het maagdarmkanaal en / of mest tot gevolg kan hebben. Voor een bepaalde *Salmonella* is dit bovendien in verband gebracht met een verhoogde virulentie. In welke mate deze processen zullen optreden is niet te voorspellen.

- De huidige gegevens laten zien dat prebiotica invloed kunnen hebben op de kolonisatie van pathogenen in het darmkanaal van vleeskuikens. Ook hier geldt dat de respons sterk afhankelijk is de aard van het prebioticum en de wijze van en omstandigheden waaronder toetsing plaatsvindt. Er is nauwelijks wetenschappelijke informatie gevonden over de risico's van prebiotica.
- Kruiden, specerijen en etherische oliën kunnen werkzame stoffen bevatten met een antimicrobiële werking. Over het algemeen is er gebrek aan gegevens over de toxicologie van de werkzame stoffen van kruiden, specerijen en etherische oliën. Toch wordt het risico voor de consument na consumptie van dierlijke producten van behandelde dieren gering geacht bij doseringen als in homeopathische toepassing. Sommige kruiden worden in de voedselbereiding gebruikt (ze zijn geclassificeerd als GRAS - generally recognized as safe) en voor een aantal zijn er normen in producten vastgesteld. Er is één melding van resistentie tegen carvacrol, de werkzame stof uit kruiden als oregano en tijm.

Naast deze specifieke kenmerken van alternatieve toevoegingsmiddelen zijn er enkele algemene opmerkingen te plaatsen:

- Pro- en prebiotica kunnen de microbiële balans in het maagdarmkanaal positief beïnvloeden. Andere toevoegingsmiddelen kunnen ook invloed hebben op de microbiële samenstelling van het maagdarmkanaal (positief of negatief). In hoeverre pathogenen in staat zijn zich aan te passen aan een dergelijke veranderde situatie is onduidelijk.
- Veel van de genoemde alternatieve toevoegingsmiddelen zijn van natuurlijke herkomst. Dit feit geeft echter geen garanties dat ze ook daadwerkelijk veilig zijn. Een goede beoordeling van (natuurlijke) stoffen volgens de regelgeving voor toevoegingsmiddelen is wenselijk.
- Organische zuren en zouten, enzymen en probiotica vallen binnen de EG 1831/2003. Aangenomen mag worden dat risicovolle toevoegingsmiddelen, die niet aan de eisen van werking en veiligheid van mens, dier en milieu voldoen, van de markt zullen verdwijnen door deze regeling.
- Er is voor prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën geen regelgeving voor de evaluatie van de werking en de veiligheid voor mens, dier en milieu binnen de EG 1831/2003.
- GMP-bedrijven mogen prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën als toevoegingsmiddel gebruiken. Deze producten hoeven niet in de Databank Risicobeoordeling Voedermiddelen van het Productschap Diervoeder opgenomen te worden tot 1 januari 2006.
- Na 1 januari 2006 vallen prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën onder de GMP-regeling. Voor deze stoffen dienen dan risicobeoordelingen gemaakt te worden ten behoeve van opname in de Databank Risicovolle Voedermiddelen.
- Onderzoek naar de ontwikkeling van resistentie valt niet binnen de regelgeving EG 1831/2003.

6.2 Aanbevelingen

6.2.1 Aanbevelingen aan het Ministerie van LNV

- Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van organische zuren in diervoeders resistentie van micro-organismen tot gevolg kan hebben. Resistentievorming is alleen te monitoren in de tijd en wordt daarom niet binnen de registratieprocedure voor toevoegingsmiddelen uitgevoerd. Om de ontwikkeling van eventuele resistentie in de tijd te kunnen volgen verdient het aanbeveling om:
 - Een O-meting van de resistentie van micro-organismen tegen organische zuren uit te voeren op korte termijn (*in vivo*).
 - De resistentie ontwikkeling van micro-organismen tegen organische zuren te monitoren (*in vivo*, vergelijkbaar met MARAN rapportage).
 - Verder onderzoek te doen naar resistentieontwikkeling van micro-organismen.
- Er is nog veel onderzoek nodig om de kennis over de risico's op het gebied van volksgezondheid, voedselveiligheid, diergezondheid en productiviteit van de alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's te verbeteren. Er is meer kennis nodig over (voor pluimvee):

- De resistentieontwikkeling en verhoogde virulentie voor organische zuren, probiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën.
- De mogelijke overdracht van residuen van enzymen, kruiden, specerijen en etherische oliën naar dierlijke producten.
- De effecten van enzymen, kruiden, specerijen en etherische oliën op diergezondheid.
- De effecten op productiviteit voor vrijwel alle alternatieve toevoegingsmiddelen.
- De mate van gebruik van alternatieve toevoegingsmiddelen in diervoeders waaronder doseringen.
- Prebiotica, kruiden, specerijen en etherische oliën vallen niet onder de geldende registratieprocedure van toevoegingsmiddelen voor diervoeders. Hiermee is hun status in de diervoeding en in de regelgeving onduidelijk. Daarnaast is de analyse en detectie van deze componenten in diervoeders bijzonder moeilijk. Mogelijke oplossingen zijn:
 - Benoemen waar deze componenten onder vallen en welke toelatingsprocedure gevolgd moet worden.
 - Opstellen analyse- en detectiemethoden.
- Veel van de in dit rapport genoemde toevoegingsmiddelen worden ook in humane voeding gebruikt, vaak geregistreerd met een E-nummer, en dienen als zodanig ook een beoordeling van werking en veiligheidsrisico's te ondergaan. Harmonisatie van beide beoordelingsmethodieken kan leiden tot een verbeterde en efficiëntere procedure.
- Het is gewenst dat de gevolgen voor de Nederlandse sector van het verbod op AMGB's als toevoegingsmiddel en eventueel gebruik van alternatieve toevoegingsmiddelen in kaart gebracht worden, vergelijkbaar met het onderzoek van de WHO in Denemarken. Het advies is om aandacht te besteden aan de volgende onderwerpen: volksgezondheid, diergezondheid, milieu, dierlijke productie en de nationale economie.

6.2.2 Aanbevelingen aan de sector (productschappen)

- Er is nog veel onderzoek nodig om de kennis over de werkzaamheid (*in vivo*) en de risico's van de alternatieve toevoegingsmiddelen voor AMGB's te verbeteren. Inzicht in het gebruik van alternatieve toevoegingsmiddelen is ook van belang voor de sector (transparantie).

7. Coccidiostatica

7.1 Toegelaten coccidiostatica

Thans in Nederland toegelaten coccidiostatica [5] zijn:

- Decoquinaat E756
- Diclazuril E771
- Halofuginone E764
- Lasalocide natrium E763
- Maduramicine ammonium E770
- Monensin-natrium E757
- Narasin E765
- Narasin/nicarbazine E772
- Robenidine E758
- Salinomycine natrium E766
- Semduramicine natrium 29

7.2 Coccidiose

Coccidiose is een wereldwijd voorkomende parasitaire aandoening welke zich voornamelijk voordoet bij pluimvee (het wordt ook gevonden bij lammeren en varkens). Het wordt veroorzaakt door verschillende *Eimeria* soorten, welke een belangrijk deel van hun levenscyclus intracellulair in de darmwand van pluimvee doorbrengen. De meest pathogene soorten zijn *E. tenella* en *E. necatrix*, terwijl soorten als *E. acervulina*, *E. maxima* en *E. mitis* veel voorkomen maar minder pathogeen zijn. *E. brunetti* is erg pathogeen, maar komt niet zo vaak voor. Verder wordt *E. praecox* nog genoemd. Coccidiose wordt verspreid tussen dieren via oöcysten. Oöcysten van *Eimeria* worden in de feces van geïnfecteerde kuikens uitgescheiden en kunnen vervolgens sporuleren. De sporen kunnen worden opgenomen door zowel besmette als niet besmette dieren. Alle soorten gaan via epitheelcellen in de darmwand parasiteren en veroorzaken daar pathologische veranderingen zoals lokale vernietiging van de darmbarrière en onderliggend weefsel (lokale darmontstekingen, darmweefselbeschadiging en darmleasies).

Drie dagen na besmetting zijn de eerste symptomen zichtbaar. Kuikens gaan bij elkaar zitten, eten niet meer en na vier dagen zit er bloed in de mest (vooral bij *E. tenella*). Specifieke immuniteit kan snel ontwikkeld worden. De ernst van coccidiosebesmettingen kan variëren van subklinisch tot klinisch. In extreme gevallen, bij grote hoeveelheden ingenomen oöcysten in korte tijd, kan grote sterfte optreden. Infecties kunnen leiden tot economische verliezen door minder goede groei en voederconversie of vermindering van eiproduktie (alhoewel coccidiose vooral voorkomt bij jonge vleeskuikens) [66, 67]. Daarom worden er veel anticoccidiosemiddelen als toevoegingsmiddel in voer voor vleeskuikens gebruikt, om hoge besmettingsniveaus te beperken.

Risicofactoren die een rol spelen bij het voorkomen van coccidiose op bedrijven zijn vooral gerelateerd aan hygiënemaatregelen en hygiënestatus van een bedrijf. Graat *et al* [68] melden dat moeilijk te reinigen voedings- en drinksystemen een risicofactor zijn evenals factoren die de mogelijkheid van besmetting verhogen, zoals het niet gebruiken van overalls door bezoekers, personeel dat ook op andere bedrijven werkt, aanwezigheid van andere dieren (kunnen drager van *Eimeria* zijn) op het bedrijf en het heersen van andere ziekten op het bedrijf.

7.2.1 Werking van coccidiostatica

Sinds meer dan 50 jaar worden coccidiostatica via het voer toegepast om coccidiose in de pluimveesector te beheersen. De huidige coccidiostatica zijn onder te verdelen in chemische en ionofore middelen. De eerste categorie grijpt in op een specifiek onderdeel van het metabolisme van de parasiet, terwijl de ionofore middelen meer universeel werken op het veranderen van het

iontransport en verstoren van de intracellulaire osmotische balans in de parasiet. Tot nu toe is het gebruik van coccidiostatica de meest gevolgde strategie om coccidiose in de pluimveevleessector te beheersen. Voor coccidiostatica moet de effectiviteit zijn aangetoond.

Intensief gebruik van vooral de chemische anticoccidiosemiddelen kan echter ongevoeligheid (resistentie) van de parasiet voor het gebruikte middel veroorzaken. Voor een effectieve coccidiosepreventie is het daarom belangrijk te weten voor welke middelen de verschillende coccidiosestammen gevoelig zijn [69]. In de literatuur is daarover veel gerapporteerd met verschillende resultaten.

In principe zijn alle middelen werkzaam, maar resistentie kan de werkzaamheid verminderen.

Overschakeling op middelen met een ander werkingsmechanisme (onderscheid tussen zogenaamde ionofore en niet-ionofore middelen) kan deze problemen verminderen. Jeurissen [70] geeft aan dat bij de bestrijding van coccidiose gebruik gemaakt kan worden van twee verschillende programma's, te weten rotatie en een zogenaamd 'shuttle' programma. Bij rotatie wordt het gebruik van twee of meer middelen gedurende intervallen van enkele maanden afgewisseld. Bij een 'shuttle' programma wordt tijdens de groei van een groep kuikens het gebruik van een middel in het startvoer afgewisseld met een ander middel in het groeivoer.

7.2.2 Mogelijke risico's van coccidiostatica

Volksgezondheid en voedselveiligheid

Coccidiën van pluimvee zijn niet besmettelijk voor de mens [71] en coccidiose is daarmee geen zoönose. Om deze reden zullen de risico's voor volksgezondheid en voedselveiligheid in relatie tot pathogenen niet besproken worden.

De beoordelingsprocedures voor toevoegingsmiddelen zijn recent gewijzigd naar aanleiding van het "witboek over voedselveiligheid" van de Europese commissie [72]. Nu is beoordeling van de toevoegingsmiddelen door de Europese autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) verplicht. Aanvragers moeten aantonen dat het product doeltreffend is en niet schadelijk voor de gezondheid van mens en dier of voor het milieu. Om de risico's voor de consument in te schatten moeten er residustudies geleverd worden zodat de EFSA kan besluiten of het vaststellen van een MRL noodzakelijk is. Hier is nog enige discussie over, wellicht zou het beter zijn altijd een MRL vast te stellen.

Voor de huidig toegelaten middelen zijn nog geen MRL's vastgesteld, dit maakte ook geen deel uit van de destijds gehanteerde procedure. Wel werd een wachttermijn vastgesteld. Deze werd gebaseerd op resultaten van residuexperimenten. Een middel mag slechts tot aan een bepaalde periode voorafgaand aan de slacht toegevoegd worden aan het voer van de dieren. Hiermee werd en wordt gestreefd naar een acceptabel geacht residu niveau in het dierlijke product. De verwachting is dat de consument hiermee adequaat beschermd tegen residuen van bijvoorbeeld coccidiostatica. De duur van de registratie van de toegelaten coccidiostatica is vastgelegd in de lijst van toegestane toevoegingsmiddelen in diervoeders [5].

Diergezondheid en productiviteit

Het gewenste effect van toedienen van coccidiostatica aan het voer op de gezondheid van kuikens is de preventie van acute klinische coccidiose, want besmetting van de dieren kan meestal niet voorkomen worden [14]. De subklinische coccidiose die de dieren in opfok wel ontwikkelen zorgt er voor dat immuniteit kan ontstaan tegen coccidia, zodat verdere behandeling van pluimvee na 10 tot 12 weken niet meer nodig is. Vleeskuikens worden echter niet ouder dan 5 tot 7 weken, waardoor de ontwikkeling van een effectieve immuniteit geen grote rol speelt.

Uit het literatuuroverzicht van Kan *et al*/[14] kan geconcludeerd worden, dat één tot twee keer de toegestane hoeveelheid anticoccidiosemiddel ook een negatieve invloed kan hebben op de diergezondheid. Een classificatie in drie groepen wordt aangegeven: een groep middelen die altijd het gastdier beïnvloeden, een groep middelen die het gastdier zou kunnen beïnvloeden en een groep middelen die geen effect heeft op het gastdier binnen de toegestane doseringsrange.

Voorbeelden van de eerste groep zijn ionofore coccidiostatica als monensin, narasin en salinomycin. Deze middelen beïnvloeden de permeabiliteit van de membranen voor ionen, zowel in coccidia cellen

als in gastdiercellen. Verdubbeling van de toegestane dosering kan resulteren in een 40% reductie in groeisnelheid. Ionofore coccidiostatica kunnen in hoge doseringen resulteren in sterfte.

De tweede groep bestaat uit middelen die op verschillende manieren het gastdier kunnen beïnvloeden, maar die meestal geen invloed hebben op de groei en voederconversie. Zo kan nicarbazine de hitte stress tolerantie van kuikens reduceren. Dit speelt alleen een rol als de buitentemperatuur boven 30°C komt bij kuikens van 5 weken oud. Halofuginone vermindert de biosynthese van collageen type I en geeft onder meer een minder sterke huid, die na de slacht gemeten wordt. De veranderingen die door deze middelen optreden, zijn in de regel omkeerbaar in tegenstelling tot de werking van ionoforen, die irreversibele reacties geven.

Amprolium en diclazuril zijn voorbeelden van coccidiostatica die waarschijnlijk geen nadelig effect hebben op het gastdier (groep drie).

Naar aanleiding van het literatuuroverzicht van Kan *et al* [14] wordt gesteld dat, hoewel de middelen gebruikt worden, er toch relatief weinig openbare literatuur beschikbaar is over effecten van de middelen op de fysiologie van het dier. Er wordt melding gemaakt van enkele vergiftigingen en incidenten. Door genoemde auteurs wordt geadviseerd om systematische studies te doen met deze middelen op doeldiergeveiligheid (zowel met betrekking tot toxicologie als milieu) en de resultaten openbaar te maken.

7.3 Mogelijke alternatieven voor coccidiostatica

De EU beoogt een totaalverbod (uitfasering) op coccidiostatica en histomonostatica als toevoegingsmiddel voor 31 december 2012. Hiertoe onderzoekt de EU het gebruik en beschikbare alternatieven en dient hierover een verslag in bij het Europese Parlement en de Raad met eventuele wetgevingsvoorstellen voor 1 januari 2008 [2].

Coccidiostatica en histomonostatica (producten gericht tegen *Histomonas meleagridis*, een protozo, veroorzaker van Blackhead histomoniasis in kalkoenen) worden in de EU documentatie als één categorie genoemd en zijn gericht op het doden van protozoa.

In vergelijking met alternatieven voor AMGB is onderzoek naar alternatieven voor coccidiostatica beperkt. Vanwege zeer hoge ontwikkelingskosten en verwachte lage baten is het de verwachting dat de farmaceutische industrie in de toekomst weinig of geen nieuwe anti-coccidiose producten zal ontwikkelen. Wel is en wordt onderzoek uitgevoerd naar vaccinatiemethoden. Dit omvat zowel vaccinatie van het kuiken als technieken gericht op vaccinatie via het ei (in-ovo technieken). Het is de verwachting dat vaccinatie in de toekomst zal toenemen. Bij vleeskuikens worden de coccidiosevaccins, vooral als gevolg van de relatief hoge kostprijs, nog niet veel gebruikt.

Op voorhand zou men voor een indeling van producten of maatregelen als alternatieven voor coccidiostatica dezelfde categorieën kunnen aanhouden als genoemd bij alternatieven voor AMGB's met toevoeging van de diervaccinatie.

Toevoegingsmiddelen:

- Probiotica
- Enzymen
- Organische zuren en zouten
- Prebiotica
- Kruiden, specerijen en etherische oliën

Overige maatregelen:

- Vaccinatie kuiken tegen *Eimeria*
- Immunomodulatoren
- Gefermenteerd voer
- Specifieke grondstofsamenstelling voeders / voerstrategieën
- Houderij management
- Voerproductietechniek
- In-ovo behandeling

7.3.1 Werking en positieve aspecten van alternatieve toevoegingsmiddelen

Probiotica

Al in 1917 werd gerapporteerd (geciteerd door [70]) dat door het verstrekken van karnemelk aan vleeskuikens coccidiose gecontroleerd kon worden. Omdat in karnemelk vooral melkzuurbacteriën aanwezig zijn, is dit al een vroeg voorbeeld van probiotica.

Dalloul [73] rapporteren dat een probioticum op basis van melkzuurbacteriën de lokale immunrespons bij vleeskuikens positief beïnvloeden en dat de weerstand tegen *Eimeria acervulina* verhoogd is door een verminderde uitscheiding van oöcysten. Helaas wordt niets vermeld over groei en/of voederconversie.

Enzymen

Hoewel viscositeit verlagende enzymen algemeen toegepast worden in rantsoenen voor vleeskuikens, is er geen overtuigend bewijs van het directe effect van deze viscositeitverlaging op de uitkomst van coccidiose infecties [70].

Organische zuren en zouten

Er is in de literatuur geen informatie gevonden over de werking van organische zuren en zouten als alternatief toevoegingsmiddel voor coccidiostatica.

Prebiotica

Er is in de literatuur geen informatie gevonden over de werking van prebiotica als alternatief toevoegingsmiddel voor coccidiostatica.

Kruiden, specerijen en etherische oliën

Youn *et al* [74] concluderen dat kruidenextracten van vooral gele honingboom (*Sophora flavescens*) het meest effectief is tegen coccidiose op basis van resultaten van proeven met 15 verschillende kruidenextracten. Ook extracten van wildemanskruid (*Pulsatilla koreana*), *Sinomenium acutum*, iep (*Ulmus macrocarpa*) en *Quisqualis indica* waren effectief. De resultaten zijn gebaseerd op overlevingsscores, bloederige natte mest symptomen, aantasting scores van de darmen, lichaamsgewichtstoename en oöcyst uitscheiding.

Ook polysaccharide extracten van twee paddestoelen (eikezwam = shiitake, *Lentinus edodes* en hakumokuij, *Tremella fuciformis*) en een kruid hokjespeul (*Astragalus membranaceus*) resulteerden in verbetering van de cellulaire en humorale immun respons in met *Eimeria tenella* geïnfecteerde kuikens [75].

Allen [76] rapporteert ook dat diëten met toegevoegd kurkuma of γ -tocopherol de groei van vleeskuikens tijdens *E. maxima* besmetting doet toenemen.

7.3.2 Werking en positieve aspecten van andere maatregelen

Vaccinatie tegen Eimeria

Levende vaccins zijn de laatste 50 jaar op beperkte schaal toegepast vooral door fokkerijen en bedrijven met leghennen. Economische en praktische problemen bij het toepassen van vaccins (bijv. oogspray in ogen van elk kuiken op grote schaal is arbeidsintensief, opname via voer of drinkwater resulteert in ongelijke doseringen per dier) zijn verantwoordelijk voor het beperkte gebruik bij vleeskuikens. Maar ook de vrees voor negatieve effecten tijdens de eerste dagen van groei en het niet op tijd geïmmuniseerd zijn van kortlevende vleeskuikens heeft het gebruik van vaccins belemmerd [77]. Het gebruik bij vleeskuikens neemt echter toe [78].

Vaccinaties bij kuikenbroederijen en tijdens het transport van uitgeborede kuikens heeft al verbeteringen opgeleverd, bijvoorbeeld door toediening van het vaccin in een gel als voedingsmiddel [79]. De minder goede voederconversie bij gevaccineerde kuikens in vergelijking met kuikens die medicijnen toegediend kregen, is nog wel een onderzoeksvraag [77].

Vermeulen *et al* [66] onderscheiden drie typen vaccins tegen coccidiose, namelijk vaccins gebaseerd op levende virulente stammen, vaccins gebaseerd op levende verzwakte stammen en vaccins

gebaseerd op levende stammen die relatief tolerant zijn tegen het gebruik van ionoforen. Vooral deze laatste type vaccins combineren een vroeg beschermend effect van het ionofore middel met de latere bescherming door de vaccinatie. Nieuwe ontwikkelingen als recombinant-DNA vaccins bieden ook meer mogelijkheden voor vaccinatie. Bij vaccinatie is het wel van belang te weten welk type *Eimeria* in een regio voorkomt zodat het juiste vaccin ingezet kan worden [78].

Er is er veel onderzoek uitgevoerd op dit gebied maar er is nog geen vaccin toegelaten in de EU en commercieel beschikbaar. Onderzoek heeft wel duidelijk gemaakt dat de interactie tussen vogelgastheer en coccidia ingewikkeld is. Een nieuwe ontwikkeling is het gebruik van cytokinen als hulp bij vaccins. Vooral IFN- γ is veel onderzocht. Het probleem is echter dat cytokinen snel worden afgebroken. Opname van deze stoffen in DNA vorm, virussen of bacteriën kan wellicht in een meer praktische methode resulteren [78].

Immunomodulatoren

Jeurissen *et al* [70] concluderen dat vitamines en sporenelementen niet praktisch relevant zijn in relatie tot de gevoeligheid van pluimvee voor *Eimeria* infecties, omdat in onderzoeken altijd vergeleken is met deficiënt voer als referentie.

Omega-3 vetzuren zouden de immuunrespons van kuikens op coccidiosebesmetting beïnvloeden, maar de effecten op de prestaties van pluimvee zijn klein. Allen *et al* [76] melden wel dat toegevoegde vetten aan het startvoer (met hoge gehalten omega-3-vetzuren zoals lijnzaad, lijnzaadolie en visolie) laesies reduceerden, die veroorzaakt werd door *Eimeria tenella*.

Betaïne, een tertiair amine dat gevormd wordt door oxidatie van choline en veel voorkomt in suikerbieten, kan de groei van de kuikens doen toenemen en lijkt de voederconversie te verbeteren bij een coccidiosebesmetting [70].

Allen *et al* [76] hebben gevonden dat wanneer 0,15 % betaïne aan het voer toegevoegd is, de werking van het ionofore salinomycine verbeterd wordt. Deze behandelingscombinatie werkt beter tegen *Eimeria acervulina* dan tegen *Eimeria tenella*. Ook Kettunen [80] vond dat betaïne in het voer beschermt tegen coccidiose infectie.

Gefermenteerd voer

Er is in de literatuur geen informatie gevonden over de werking van gefermenteerd voer als alternatief voor coccidiostatica.

Specifieke grondstofsamenstelling voeders / voerstrategieën

Jeurissen *et al* [70] rapporteren dat de eiwitbron en het eiwitgehalte in het voer van belang kunnen zijn. Dit lijkt terug te voeren te zijn op de activiteit van het enzym trypsine in het darmkanaal, dat een rol speelt bij de ontwikkeling van *Eimeria* sp. Reductie van trypsineactiviteit zou ook kunnen worden bereikt door gebruik van grondstoffen met een hoge trypsine remmer activiteit, zoals voorkomend in rauwe sojabonen. Echter, de verteerbaarheid en nutritionele waarde van rauwe sojabonen is dusdanig laag dat praktische toepasbaarheid laag is.

Als het maag-darmstelsel al is aangetast door een *Eimeria* infectie, is een licht verteerbaar dieet met relatief meer middenketen triacylglycerolen beter dan een dieet met meer lange keten triacylglycerolen. Kokosolie bevat relatief veel middenketen triacylglycerolen.

Houderij management

Een beter hygiëne management kan herbesmetting via de bodem / vloer voorkomen. Voorbeelden zijn een gazenbodem (scheiding kuikens en mest) en schoonmaakprocedures met ammoniak bevattende middelen.

Voerproductietechniek

Het voeren van hele graankorrels is in overeenstemming met de natuurlijke drang van kuikens om zaden te eten, maar het effect op coccidiose geeft in een aantal onderzoeken tegenstrijdige resultaten [70]. Banfield *et al* [81] vinden een minder goede voederconversie voor kuikens gevoerd met hele graankorrels dan met gemalen graan.

In-ovo behandeling

In de USA is gekozen voor levend virus vaccinatie via toepassing in de broedeieren [82] vooral tegen virussen die bijvoorbeeld de ziekte van Marek veroorzaken.

Weber en Evans [83] melden dat door in-ovo injectie van sporozoïten, sporocysten of oöcysten heeft geleid tot immunisatie van vleeskuikens tegen *Eimeria tenella* infectie. Deze manier van vaccineren is potentieel geschikt als bescherming tegen coccidiose bij vleeskuikens.

Algemeen

Een verbetering van de fysiologische en dus ook immunologische status van het dier door beter hygiëne management en het gebruik van specifieke voedingssupplementen (bijvoorbeeld kruiden en omega-3-vetzuren) kan een goede benadering zijn als alternatief voor coccidiostatica. Vaccinatie zal daarbij waarschijnlijk een grotere rol gaan spelen, als de ontwikkeling van vaccins meer succesvol wordt.

8. Conclusies en aanbevelingen: alternatieven voor coccidiostatica

8.1 Conclusies

In vergelijking met AMGB's is onderzoek naar alternatieve toevoegingsmiddelen voor coccidiostatica beperkt:

- Probiotica kunnen de lokale immuunrespons bij vleeskuikens beïnvloeden zodat de weerstand tegen *Eimeria* verhoogd is en er minder oöcysten worden uitscheiden.
- Verschillende kruidenextracten zijn effectief bevonden tegen bepaalde *Eimeria* stammen.
- Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden over het gebruik van organische zuren, enzymen en prebiotica als alternatief voor coccidiostatica.
- Geen van de genoemde alternatieve toevoegingsmiddelen is effectief genoeg tegen coccidiose binnen het huidige houderijsysteem.
- Vanwege zeer hoge ontwikkelingskosten en verwachte lage baten is het de verwachting dat de farmaceutische industrie weinig of geen nieuwe anti-coccidiose producten zal ontwikkelen.
- Er wordt onderzoek uitgevoerd naar verschillende vaccinatiemethoden tegen coccidiose. Deze kunnen op de langere termijn mogelijkheden bieden voor de vleeskuikensector.

Voor de risico's van de verschillende toevoegingsmiddelen wordt verwezen naar hoofdstuk 5 en 6.

8.2 Aanbevelingen

8.2.1 Aanbevelingen aan het Ministerie van LNV

- Op dit moment zijn er geen afdoende alternatieve toevoegingsmiddelen tegen coccidiose. Het is dan ook van belang dat er, met het totaalverbod op coccidiostatica als toevoegingsmiddel in het vooruitzicht, tijdig wordt gestart met onderzoek naar alternatieven tegen coccidiose:
 - Wat zijn de risico's voor overdracht van residuen en humane gezondheid van deze alternatieve toevoegingsmiddelen?
 - Wat zijn de te verwachten kosten en baten als er geen effectieve middelen tegen coccidiose komen (o.a. diergezondheid, voedselveiligheid, milieu, economisch)?
 - Resistentievorming van *Eimeria* sp. tegen alternatieve toevoegingsmiddelen dient gemonitord te worden.

8.2.2 Aanbevelingen aan de sector (productschappen)

- Op dit moment zijn er geen afdoende alternatieve toevoegingsmiddelen tegen coccidiose. Het is dan ook van belang dat er, met het totaalverbod op coccidiostatica als toevoegingsmiddel in het vooruitzicht, tijdig wordt gestart met onderzoek naar alternatieven tegen coccidiose:
 - In welke mate zijn alternatieve toevoegingsmiddelen effectief tegen coccidiose?
 - Welke combinaties van alternatieve toevoegingsmiddelen en andere maatregelen zijn effectief?
 - Wat zijn de te verwachten kosten en baten als er geen effectieve middelen tegen coccidiose komen (o.a. economisch, diergezondheid, voedselveiligheid, milieu)?

Literatuur

1. 70/524/EEG, *Richtlijn 70/524/EEG van de Raad van 23 november 1970 betreffende toevoegingsmiddelen in de veevoeding*. 1970, http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=NL&numdoc=31970L0524&model=guichett.
2. EG1831/2003, *Verordening (EG) nr. 1831/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 betreffende toevoegingsmiddelen voor diervoeding (Voor de EER relevante tekst)*. 2003, http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=NL&numdoc=32003R1831&model=guichett.
3. EG1829/2003, *Verordening (EG) nr. 1829/2003 van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2003 inzake genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders (Voor de EER relevante tekst)*. 2003, http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=NL&numdoc=32003R1829&model=guichett.
4. 82/471/EEG, *Richtlijn 82/471/EEG van de Raad van 30 juni 1982 betreffende bepaalde in diervoeding gebruikte producten*. 1982, http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=NL&numdoc=31982L0471&model=guichett.
5. Productschap Diervoeder PDV, *Lijst van toegestane toevoegingsmiddelen in diervoeders (1) gepubliceerd krachtens artikel 9.T, onder b), van Richtlijn 70/524/EEG van de Raad betreffende toevoegingsmiddelen in de diervoeding (2004/C 50/01)*. 2004, http://www.pdv.nl/lmbinaries/2004-c_50-01.pdf.
6. Gaskins, H., C. Collier, and D. Anderson, *Antibiotics as growth promotants: mode of action*. Animal Biotechnology, 2002. **13**: p. 29-42.
7. Gezondheidsraad Commissie Antimicrobiële Groeibevorderaars, *Antimicrobiële Groeibevorderaars*. 1998: Rijswijk.
8. Kamphues, J. and D. Hebel, *Antibiotic growth promoting feed additives-an assessment from the point of view of animal nutrition*. Übersichten zur Tierernahrung, 1999. **27**(1): p. 1-28.
9. Huber, W.G., *Impact of feed additives on animals and people*. Veterinary Medicine and Small Animal Clinician, 1984. **79**(6): p. 835-840.
10. Van den Bogaard, A., *Public health aspects of bacterial resistance in food animals*. 2000, Datawyse, Universitaire Pers Maastricht: Maastricht.
11. Van den Bogaard, A., et al., *Effects of flavophospholipol on resistance in fecal Escherichia coli and enterococci of fattening pigs*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002. **46**: p. 110-118.
12. Pugh, D., *The EU precautionary bans of animal feed additive antibiotics*. Toxicology Letters, 2002. **128**: p. 35-44.
13. Opalinski, K., et al., *The reverse of the medal: feed additives in the environment*. Journal of Animal and Feed Sciences, 1998. **7 (suppl. 1)**: p. 35-43.
14. Kan, C., L. Jager, and F. Grommers, *Feed additives: do they add to animal welfare? An evaluation*. Animal Welfare, 1998. **7**: p. 397-414.
15. IKC Veehouderij, *Antimicrobiële stoffen als diervoederadditief; gevolgen van beperken van het gebruik*. 1998, Informatie en Kenniscentrum Landbouw: Ede.
16. World Health Organization WHO. *Impacts of antimicrobial growth promotor termination in Denmark*. 2002. Foulum.
17. Productschap Diervoeder PDV, *Lijst van producten in de Databank Risicobeoordelingen Voedermiddelen*. 2004, <http://www.pdv.nl/nederland/kwaliteit/page1795.php>.
18. Vellenga, L., *pers. comm. Productschap Diervoeder*. 2004.
19. 2001/79/EC, *Richtlijn 2001/79/EG van de commissie, van 17 september 2001, tot wijziging van Richtlijn 87/153/EEG van de Raad tot vaststelling van richtsnoeren voor de beoordeling van toevoegingsmiddelen in diervoeding (voor de EER relevante tekst)*. 2001, http://www.brd.agro.nl/back/11_add/files/richtsnoer.pdf.

20. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, *Report of the Scientific Committee on animal nutrition on the revision of the guidelines for the assessment of additives in animal nutrition*. 1999, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scan/out37_en.html.
21. Salminen, S., et al., *Demonstration of safety of probiotics - a review*. International Journal of Food Microbiology, 1998. **44**: p. 93-106.
22. Metchnikoff, E., *The prolongation of life*, ed. W. Heinemann. 1907, London.
23. Ouwehand, A., M. Saxelin, and S. Salminen, *Assessment of potential risk factors and related properties of clinical, faecal and dairy Bifidobacterium isolates*. Bioscience and Microflora, 2004. **23**: p. 37-42.
24. Saavedra, J., et al., *Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety*. American Journal of Clinical Nutrition, 2004. **79**: p. 261-267.
25. Mulder, R., R. Havenaar, and J. Huis in 't Veldt, *Intervention strategies: the use of probiotics and competitive exclusion microfloras against contamination with pathogens in pigs and poultry*, in *Probiotics 2: Applications and practical aspects*, R. Fuller, Editor. 1997, Chapman & Hall: London. p. 187-207.
26. Van Immerseel, F., et al., *Feed additives to control Salmonella in poultry*. World's Poultry Science Journal, 2002. **58**: p. 501-513.
27. Reid, G. and R. Friendship, *Alternatives for antibiotic use: probiotics for the gut*. Animal Biotechnology, 2002. **13**: p. 97-112.
28. Doyle, M., *Alternatives to antibiotic use for growth promotion in animal husbandry*, in *FRI Briefings, Food Research Institute, University of Wisconsin-Madison*. 2001.
29. Cavazonni, V., A. Adami, and C. Castrovilli, *Performance of broiler chickens supplemented with Bacillus coagulans as probiotic*. British Poultry Science, 1998. **39**: p. 526-529.
30. Jin, L., et al., *Growth performance, intestinal microbial populations and serum cholesterol of broilers fed diets containing Lactobacillus cultures*. Poultry Science, 1998. **77**: p. 1259-1265.
31. Becquet, P., *EU assessment of enterococci as feed additives*. International Journal of Food Microbiology, 2003. **88**: p. 247-254.
32. Sanders, M.E., *Probiotics: considerations for human health*. Nutrition Reviews, 2003. **61**: p. 91-99.
33. Verstegen, M. and B. Williams, *Alternatives to the use of antibiotics as growth promoters for monogastric animals*. Animal Biotechnology, 2002. **13**: p. 113-127.
34. Bedford, M., *Removal of antibiotic growth promoters from poultry diets: implications and strategies to minimise subsequent problems*. World's Poultry Science Journal, 2000. **56**(4): p. 347-365.
35. EFSA, *European Food Safety Authority*. 2004, <http://www.efsa.eu.int>.
36. Voedingscentrum. 2004, [http://www.voedingscentrum.nl/content/documents/E-nummerlijst\].pdf](http://www.voedingscentrum.nl/content/documents/E-nummerlijst].pdf).
37. Mead, G., *Prospects for competitive exclusion treatment to control Salmonellas and other foodborne pathogens in poultry*. Veterinarian Journal, 2000. **159**: p. 111-123.
38. Cummings, J., *Short-chain fatty acids in the human colon*. Gut, 1981. **22**: p. 763-779.
39. Durant, J., D. Corrier, and S. Ricke, *Short-chain volatile fatty acids modulate module the expression of the hilA and invF genes of Salmonella Typhimurium*. Journal of Food Protection, 2000. **63**: p. 573-578.
40. Cherrington, C., M. Hinton, and I. Chopra, *Effect of short-chain organic acids on macromolecular synthesis in Escherichia coli*. Journal of Applied Bacteriology, 1990. **68**: p. 69-74.
41. Van der Wielen, P., et al., *Role of volatile fatty acids in development of the cecal microflora in broiler chickens during growth*. Applied and Environmental Microbiology, 2000. **66**: p. 2536-2540.
42. Thompson, J. and M. Hinton, *Antimicrobial activity of formic acid and propionic acid in the diet of hens on Salmonellas in the crop*. British Poultry Science, 1997. **38**: p. 59-65.
43. Heres, L., et al., *Effect of acidified feed on susceptibility of broiler chickens to intestinal infection by Campylobacter and Salmonella*. Veterinarian Microbiology, 2004. **99**: p. 259-267.
44. Kwon, Y. and S. Ricke, *Induction of acid resistance of Salmonella typhimurium by exposure to short-chain fatty acids*. Applied and Environmental Microbiology, 1998. **64**: p. 3458-3463.
45. Foster, J., *Low pH adaptation and the acid tolerance response of Salmonella typhimurium*. Critical Reviews on Microbiology, 1995. **21**: p. 215-237.
46. Leyer, G. and E. Johnson, *Acid adaptation induces cross-protection against environmental stresses in Salmonella typhimurium*. Applied and Environmental Microbiology, 1993. **59**: p. 1842-1847.

47. Gahan, C. and C. Hill, *The relationship between acid stress responses and virulence in Salmonella Typhimurium and Listeria monocytogenes*. International Journal of Food Microbiology, 1999. **50**: p. 93-100.
48. O'Driscoll, B., C. Gahan, and C. Hill, *Adaptive acid tolerance response in Listeria monocytogenes: isolation of an acid-tolerant mutant which demonstrates increased virulence*. Applied and Environmental Microbiology, 1996. **62**: p. 1693-1698.
49. Fu, C., et al., *Pre-harvest factors influencing the acid resistance of Escherichia coli and E. coli O157:H7*. Journal of Animal Science, 2003. **81**: p. 1080-1087.
50. Lueck, E., *Antimicrobial food additives. Characteristics, uses, effects*. 1980, Heidelberg; German Federal Republic: Springer-Verlag.
51. Gibson, G. and M. Roberfroid, *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of probiotics*. Journal of Nutrition, 1995. **125**: p. 1401.
52. Finucane, M., P. Spring, and K. Newman, *Incidence of mannose sensitive adhesins in enteric bacteria*. Abstracts of the 88th Annual Meeting of the Poultry Science Association, 1999. **139**.
53. Sims, M., P. Spring, and A. Sefton, *Effect of mannan oligosaccharide on performance of commercial broiler chickens*. Poultry Science, 1998. **77 (suppl.1)**: p. 89.
54. Simon, O. and A. Jadamus. *Probiotics and prebiotics*. in *Proceedings of the 11th European Poultry Conference*. 2002. Bremen, Germany.
55. Bolder, N., *pers. comm. Wageningen UR, ASG*. 2004.
56. Schuurman, T., *pers. comm. Wageningen UR, ASG*. 2004.
57. De Groot, M., *pers. comm. Wageningen UR, RIKILT*. 2004.
58. Koning-Boucoiran, C. and E. van Loo, *Antimicrobiële stoffen uit planten als potentieële vervangers van antimicrobiële groeibevorderaars in diervoeders*. 2002, Plant Research International: Wageningen. p. nota 196.
59. EMEA, *Welcome to the European Medicines Agency*. 1995-2004, <http://www.emea.eu.int>.
60. Burt, S., *Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods-a review*. International Journal of Food Microbiology, 2004. **94**: p. 223-253.
61. Baranauskiene, R., et al., *Influence of nitrogen fertilizers on the yield and composition of thyme (Thymus vulgaris)*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003. **51**: p. 7751-7758.
62. Couladis, M., et al., *Chemical analysis and antifungal activity of Thymus striatus*. Phytother Research, 2004. **18**: p. 40-42.
63. Agricultural Research Service, *Dr. Duke's phytochemical and ethnobotanical databases*. 2004, <http://www.ars-grin.gov/duke/>.
64. Friedman, M., P. Henika, and R. Mandrell, *Bactericidal activities of plant essential oils and some of their isolated constituents against Campylobacter jejuni, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, and Salmonella enterica*. Journal of Food Protection, 2002. **65**: p. 1545-1560.
65. Ultee, A., et al., *Adaptation of the food borne pathogen Bacillus cereus to carvacrol*. Archives of Microbiology, 2000. **174**: p. 233-238.
66. Vermeulen, A., D. Schaap, and T. Schetters, *Control of coccidiosis in chickens by vaccination*. Veterinary Parasitology, 2001. **100**: p. 13-20.
67. Peek, H. and W. Landman, *Resistance to anticoccidial drugs of Dutch avian Eimeria spp. field isolates originating from 1996, 1999 and 2001*. Avian Pathology, 2003. **32**: p. 391-401.
68. Graat, E., et al., *Quantifying risk factors of coccidiosis in broilers using on-farm data based on a veterinary practice*. Preventive Veterinary Medicine, 1998. **33**: p. 297-308.
69. Gezondheidsdienst Dieren. 2004, <http://www.gd-dieren.nl>.
70. Jeurissen, S. and B. Veldman, *The interactions between feed (components) and Eimeria infections in poultry health*, in *Nutrition and health of the gastrointestinal tract*, M. Blok, et al., Editors. 2002, Wageningen Academic Publishers, The Netherlands: Wageningen. p. 159-182.
71. Borgsteede, F., *pers. comm. Wageningen UR, ASG*. 2004.
72. Commissie van de Europese Gemeenschappen, *Witboek over voedselveiligheid*. 2000, http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/pub/pub06_nl.pdf.
73. Dalloul, R., et al., *Enhanced mucosal immunity against Eimeria acervulina in broilers fed a Lactobacillus-based probiotic*. Poultry Science, 2003. **82(1)**: p. 62-66.

74. Youn, H. and J. Noh, *Screening of the anticoccidial effects of herb extracts against Eimeria tenella*. Veterinary Parasitology, 2001. **96**: p. 257-263.
75. Guo, F., et al., *Effects of mushroom and herb polysaccharides on cellular and humoral immune responses of Eimeria tenella-infected chickens*. Poultry Science, 2004. **83**: p. 1124-1132.
76. Allen, P., H. Danforth, and P. Augustine, *Dietary modulation of avian coccidiosis*. International Journal for Parasitology, 1998. **28**: p. 1131-1140.
77. Williams, R., *Anticoccidial vaccines for broiler chickens: pathways to success*. Avian Pathology, 2002. **31**: p. 317-353.
78. Allen, P. and R. Fetterer, *Recent advances in biology and immunobiology of Eimeria species and in diagnosis and control of infection with these coccidian parasites of poultry*. Clinical Microbiology Reviews, 2002. **15**(1): p. 58-65.
79. Chapman, H., et al., *Sustainable coccidiosis control in poultry production: the role of live vaccines*. International Journal for Parasitology, 2002. **32**: p. 617-629.
80. Kettunen, H., et al., *Dietary betaine accumulates in the liver and intestinal tissue and stabilizes the intestinal epithelial structure in healthy and coccidia-infected broiler chicks*. Comparative Biochemistry and Physiology - part A: Molecular & Integrative Physiology, 2001. **130**(4): p. 759-769.
81. Banfield, M., R. Kwakkel, and J. Forbes, *Effects of wheat structure and viscosity on coccidiosis in broiler chickens*. Animal Feed Science & Technology, 2002. **98**: p. 37-48.
82. Gagic, M., C. StHill, and J. Sharma, *In ovo vaccination of specific-pathogen-free-chickens with vaccines containing multiple agents*. Avian Diseases, 1999. **43**(2): p. 293-301.
83. Weber, F. and N. Evans, *Immunization of broiler chicks by in ovo injection of Eimeria tenella sporozoites, sporocysts, of oocysts*. Poultry Science, 2003. **82**: p. 1701-1707.
84. Lis-Balchin, M., S. Deans, and E. Eaglesham, *Relationship between the bioactivity and chemical composition of commercial plant essential oils*. Flavor and Fragrance Journal, 1998. **13**: p. 98-104.

Bijlage 1 Probiotica

Micro-organismen met een toepassing in diervoeder voor pluimvee:

- *Bacillus cereus* var. *toyoi*
- *Bacillus subtilis*
- *Enterococcus faecium*
- *Pediococcus acidilactici*

Bijlage 2 Enzymen

Enzymen met een toepassing in diervoeder voor pluimvee:

- endo-1,3(4)- β -glucanase
- endo-1,4- β -glucanase
- endo-1,4- β -xylanase
- α -amylase
- α -galactosidase
- poly-galacturonase
- subtilisine
- bacillolysine
- 3- β -glucosidase
- 6- β -glucosidase

Bijlage 3 Organische zuren en zouten

Organische zuren en zouten met een toepassing in de diervoeding

Carbonzuren:

- Formiaat
- Acetaat
- Propionaat
- Butyraat
- Lactaat

Dicarbonzuren:

- Fumaraat
- Maleaat

Tricarbonzuren:

- Citraat

Aromatische zuren:

- Benzoaat

Organische zouten:

- Ca-formiaat
- Na-formiaat
- Ca-lactaat
- Ca-propionaat
- K-diformaat
- Ca-butyraat
- Mg-citraat
- Na-lactaat
- K-lactaat
- Ca-lactaat
- Na-benzoaat

Bijlage 4 Prebiotica

Voorbeelden van componenten die als prebiotica in diervoeder gebruikt kunnen worden:

- Arabinoxylan
- Agarooligosacchariden (AOS)
- Cyclodextrinen
- Fructooligosacchariden (FOS)
- β -Galactooligosacchariden (GOS)
- Raffinose
- Stachyose
- Glucosyl sucrose (GlcS)
- Isomalturose (IMT)
- Inuline
- Isomaltose (IM)
- Lactosucrose
- Lactulose
- Mannanooligosacchariden (MOS)
- Oligofruuctose
- Sucrose thermal oligosaccharide caramel (STOC)
- Xylooligosacchariden (XOS)

Bijlage 5 Kruiden, specerijen en etherische oliën

Voorbeelden van planten waarvan plantendelen of etherische oliën in diervoeder gebruikt kunnen worden [60, 84]:

- Basilicum
- Citroengras
- Gardenia
- Geelwortel
- Gember
- Goudsbloem
- Kaneel
- Klaver
- Knoflook
- Komijn
- Koriander
- Laurier
- Marjolein
- Nootmuskaat
- Oregano
- Prei
- Rode zonnehoed
- Rozemarijn
- Tijm
- Ui
- Westerse levensboom
- Zuurbes

Bijlage 6 Immunomodulators

Voorbeelden van componenten die als immunomodulators in diervoeder gebruikt kunnen worden

- Arginine
- Betaine
- Carotenoiden
- Cysteine
- Flavonoiden
- Glutamine
- Nucleotiden
- Omega-3 onverzadigde vetzuren
- Zink
- L-carnitine

Bijlage 7 Farmacologie en toxicologie van enkele kruiden en plantenextracten

Enkele voorbeelden van beschikbare data van MRL's voor kruiden, specerijen en etherische oliën die een antimicrobiële werking hebben toegeschreven gekregen. Van bijvoorbeeld oregano en carvacrol zijn deze gegevens niet beschikbaar. Bron: www.emea.eu.int [59] → veterinary medicines → MRLs → MRL summary reports

Tijm, <i>Thymi aetheroleum</i> (verkregen uit <i>Thymus vulgaris</i> L.)	
Componenten:	0,3 tot 0,5% destillatie concentraat van de plant. Het bevat thymol (30 – 50%) carvacrol (1-5%), <i>p</i> -cumeen (15-20%), γ -terpineen (5-10%), sesquiterpeen derivaat β -caryophylleen (1-3%) en een groep monoterpenen (1-3%).
Gebruik:	Preventie en desinfectie van wonden. Het heeft sterke antibacteriële en antischimmel activiteiten.
Status:	USA: GRAS Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMA/MRL/411/98-Final May 1998

Thymol (verkregen uit tijm, <i>Thymus vulgaris</i> L.)	
Componenten:	Thymol
Gebruik:	Behandeling van (ziekten) respiratoir systeem: oraal 10 mg dier gedurende 5 dagen.
Farmacologie/toxicologie:	Thymol wordt goed geabsorbeerd, een klein deel wordt geoxideerd tot thymolhydroquinon. 50% van het geabsorbeerde thymol komt binnen 24 uur via de nier in de urine in ongeconjugeerde vorm of als glucuronide of sulfaat conjugaat. Ook de metabool wordt via de nier uitgescheiden. Thymol mag als smaakstof gebruikt worden: maximaal 50 mg/kg in voedsel en 10 mg/kg in dranken (1992, Committee of Expert on Flavoring Substances of the Council of Europe).
Status:	Er zijn geen ADI en MRL vastgesteld door de CVMP. Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMA/MRL/075/96-Final March 1996.

Rozemarijn, <i>Rosmarini aetheroleum</i> (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	
Componenten:	Flavonoiden, fenolen, α -, β - pinenen, campheen, limonen, cineol, camphor en borneol
Gebruik:	Bij ontstekingen, ontsmetting van de baarmoeder. Antimicrobieel <i>in vivo</i>
Farmacologie/toxicologie:	Geen informatie, werd niet nodig geacht, omdat het deel uitmaakt van het normale humane en veterinaire voedselpakket.
Status:	In mediterrane regio's maakt het deel uit van het normale voeder (schapen en geiten). Keukenkruid. Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMA/MRL/290/97-Final May 1998

Rozemarijn, <i>Rosmarini folium</i> (<i>Rosmarinus officinalis</i> L.)	
Componenten:	10-15% camphor, 10-20% borneol
Gebruik:	zie: <i>Rosmarini aetheroleum</i>
Farmacologie/toxicologie:	zie: <i>Rosmarini aetheroleum</i>
Status:	zie: <i>Rosmarini aetheroleum</i>
Bron:	EMA/MRL/289/97-Final November 1997

Ui, *Allium cepa* L. (*Liliaceae*)

Componenten:	Alkylcysteine sulfoxides, alliinase, quercetin, thiopropanol-5-oxide
Gebruik:	Bij gastro-intestinale verstoringen (veterinaire homeopathie)
Farmacologie/toxicologie:	-
Status:	Maakt deel uit van humaan dieet. Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMEA/MRL/660/99-Final August 1999

Salie, *Salviae folium* (*Salvia officinalis* L.)

Componenten	Essentiële oliën (1,5%) bevatten 35-50% α - en β -tujon (vooral α), kamfer, cineol, borneol and bornylacetaat (ook flavonoiden en tanninen).
Gebruik:	Extracten hebben spasmolitische, choleretische, antidiabetische, antihypertensieve, antimicrobiële en antivirale activiteit (ook effecten op CNS zijn beschreven).
Farmacologie/toxicologie:	Het is een keukenkruid. Het mag gebruikt worden mits in het uiteindelijke product de concentratie α - en β -tujon niet hoger is dan 0,5 mg/kg (in alcoholische dranken 10 mg/kg, 'bitters' 35 mg/kg, in voeding: 25 mg/kg en 'Sage stuffing' 250 mg/kg). In een 'worst case' scenario na toepassing van middelen die dit kruid bevatten wordt geschat dat 0,047 g <i>Salvia folium</i> /kg eetbaar weefsel. Dit komt overeen met een maximaal gehalte van 0,35 mg tujon per kg eetbaar weefsel.
Status:	Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMEA/MRL/283/97-Final November 1997

Koriander, *Coriandri aetheroleum* (*Coriandri sativum* L.)

Componenten:	Linallool (60-75% (3S)-(+)-enantiomeren
Gebruik:	Als neusspray => 0,015 mg van <i>C.aetheroleum</i> .
Farmacologie/toxicologie:	Neuralgie, reuma. Antimicrobieel <i>in vitro</i> . Geen informatie over toxicologie.
Status:	Bij gebruik zoals voorgeschreven is het onwaarschijnlijk dat er residuen zullen worden aangetroffen in eetbare weefsels. Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMEA/MRL/409/98-Final May 1998

Kaneel, *Cinnamomi cassiae cortex* (*Cinnamomum cassia*)

Componenten:	Vluchtige oliën (1-4%), bevattende cinnamaldehyde (75-90%), <i>o</i> -methoxy-cinnamaldehyde (10-11%), coumarine en 32 andere componenten in lage concentratie.
Gebruik:	Als eetlustopwekker, carminatief. De oliën hebben antibacteriële en antischimmel activiteit.
Farmacologie/toxicologie:	Veroorzaakt allergie reacties (door cinnamaldehyde, zit ook in cosmetica en parfums).
Status:	Tijdelijke ADI van 0,7 mg/kg lg is vastgesteld door de JECFA in 1984, maar deze is in 1992 ingetrokken vanwege onvoldoende gegevens. Kaneel is een keukenkruid. In USA: GRAS Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMEA/MRL/712/99-Final January 2000

Kaneel, *Cinnamomi ceylanici aetheroleum* (vluchtige olie van de schors van *Cinnamomum zeylanicum*)

Componenten:	Cinnamaldehyde (55-76%), eugenol (5-18%), safrol (tot 2%) (en cinnamyl alcohol, cinnamyl zuur, <i>o</i> -methoxy-cinnamaldehyde, cinnamyl acetaat). De schors bevat tannines, en di-terpenen.
Gebruik:	Neusspray om de ademhaling te vergemakkelijken bij pas geboren dieren. De actieve ingrediënt is waarschijnlijk eugenol. Antibacterieel en antischimmel activiteit.
Farmacologie/toxicologie:	Cinnamaldehyde veroorzaakt allergische reacties.
Status:	Cinnamaldehyde: tijdelijke ADI van 0,7 mg/kg lg is vastgesteld door de JECFA in 1984, maar deze is in 1992 ingetrokken vanwege onvoldoende gegevens. Eugenol: ADI 2,5 mg/kg Kaneel is een keukenkruid in USA: GRAS Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMA/MRL/416/98-Final May 1998 EMA/MRL/713/99-Final January 2000

Rode zonnehoe, *Echinacea* (*Echinacea angustifolia*, *E. pallida* of *E. purpurea*)

Componenten:	Plant componenten bevatten cafeïne derivaten (varnascoside, echinacoside (0,3 tot 1,3% in de wortels)) flavonoiden, alkamides etc.
Gebruik:	Maximaal aanbevolen dosering voor grote dieren is 10 ml per dier (van de moeder tinctuur). Homeopathisch gebruik.
Farmacologie/toxicologie:	Orale LD50 van groene delen van <i>E. purpurea</i> bedroeg 15 en 30 g/kg lg in ratten en muizen. Bij herhaalde doseringen gedurende 4 weken zijn geen effecten op klinisch chemische parameters en necropsie gevonden bij doseringen tot 8 g/kg lg.
Status:	Annex II van EEC no. 2377/90.
Bron:	EMA/MRL/687/99-Final Augustus 1999

Westerse levensboom, *Thuja occidentalis* L. (familie *Cupessaceae*)

Componenten:	0,4-1% essentiële oliën (in gedroogde vorm meer). Het bevat vooral terpenen (85% α -tujon en 15% van de meer toxische β -tujon), daarnaast tal van andere stoffen (lignanen, flavonoiden glycosiden en myrocetine).
Gebruik:	Recognized eterinaire homeopathische praktijk (1:100). Aanbevolen maximale dosering 10 ml (overeenkomend met maximaal 12 mg in een i.v. dosering) voor grote dieren (500 kg).
Farmacologie/toxicologie:	Antimicrobieel, anthelmintisch en is ook psychedelisch. Tujon wordt vooral via longen en nier uitgescheiden. Er is beschreven dat <i>Thuja</i> de mutageniteit van aflatoxin B1 reduceert en het zou een remmende werking hebben op ³ H-benz[a]pyreneen binding. Allergene contact dermatitis is beschreven na een 3-weekse behandeling met de uitgangstinctuur. De moeder tinctuur en de 1:10 verdunning moet met water ingenomen worden vanwege de sterk irriterende eigenschappen op slijmmembranen. Gebruik gedurende zwangerschap wordt afgeraden.
Status:	Er waren niet genoeg gegevens om een NOEL of ADI vast te stellen. In een worst case scenario kan ervan uitgegaan worden dat alle toegediende stof in eetbare weefsels (of in melk) komt. Humane blootstelling via dierlijke producten is verwaarloosbaar in vergelijking met blootstelling aan tujon van andere bronnen (het komt voor in verschillende planten en zit o.a. in vermut wijn).
Bron:	Annex II van EEC no. 2377/90. EMA/MRL/602/99-Final April 1999
