

# Inhoudsopgave

Hoofdrapport.....	3
-------------------	---

**RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid**

Bornsesteeg 45, 6708 PD Wageningen

Postbus 230, 6700 AE Wageningen

Tel: 0317-480256

Fax: 0317-417717

Internet: [www.rikilt.wur.nl](http://www.rikilt.wur.nl)



Projectnummer: 872.271.01

Projecttitel: Ontwikkelen van fytotherapie als middel bij het reduceren van en/of behandelen van dierziekten

Projectleider: mw. M.J. Groot

Rapport 2008.010

december 2008

## **Fyto-V hoofdrapport**

M.J. Groot, M.Y. Noordam, G.A. Kleter, A.G.M. van Asseldonk<sup>1</sup>, E. Kleijer-Ligtenberg<sup>1</sup>, S.B.A. Halkes<sup>2</sup>, J. Fink-Gremmels<sup>3</sup>, H.H. van Osch<sup>4</sup>

Business Unit: Veiligheid & Gezondheid  
Cluster: Toxicologie & Effectenmonitoring

RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid  
Bornsesteeg 45, 6708 PD Wageningen  
Postbus 230, 6700 AE Wageningen  
Tel: 0317-480256  
Fax: 0317-417717  
Internet: [www.rikilt.wur.nl](http://www.rikilt.wur.nl)

<sup>1</sup>) Institute for Ethnobotany and  
Zoopharmacognosy  
<sup>2</sup>) PhytoGeniX  
<sup>3</sup>) Faculteit Diergeneeskunde  
Universiteit Utrecht  
<sup>4</sup>) HAS Den Bosch

Copyright 2008, RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid.

Het is de opdrachtgever toegestaan dit rapport integraal openbaar te maken en ter inzage te geven aan derden. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid is het niet toegestaan:

- a) *dit door RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid uitgebracht rapport gedeeltelijk te publiceren of op andere wijze gedeeltelijk openbaar te maken;*
- b) *dit door RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid uitgebracht rapport, c.q. de naam van het rapport of RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid, geheel of gedeeltelijk te doen gebruiken ten behoeve van het instellen van claims, voor het voeren van gerechtelijke procedures, voor reclame of antireclame en ten behoeve van werving in meer algemene zin;*
- c) *de naam van RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid te gebruiken in andere zin dan als auteur van dit rapport.*

Het onderzoek beschreven in dit rapport is gefinancierd door het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.

#### **Verzendlijst:**

- Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, Directie Kennis (LNV-DK; drs. J. Lambers)
- Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, Dienst Regelingen (LNV-DR; dhr R. van den Berg).
- Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, Directie Landbouw (LNV-DL; ir. A.M. Hofstede)
- Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid (LNV-VD; drs. A.M. Sparnaaij)
- Animal Sciences Group, Wageningen Universiteit en Researchcentrum (ASG-WUR: dr. A. Jongbloed, dr. S. Lourens, dhr M. Vrolijk)
- Louis Bolk Instituut (ir. J-P Wagenaar, dr. E. Baars)
- Biologica (dhr. M. Steverink, dhr. C. Oude Groeniger)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD; drs. S.J. de Groot)
- Productschappen Vee, Vlees en Eieren (PVE; ir. A.H. van Lenthe)
- Productschap Diervoeder (PDV; dr. L. Vellenga)
- Voedsel en Waren Autoriteit (VWA; mr. drs. R.G. Herbes)
- Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde (UU; prof. dr. P. van Beukelen)
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Bureau Diergeneesmiddelen (CBG-BD; drs. J.A. Jonis)
- Centraal Veterinair Instituut (CVI; drs. J. Seinhorst)
- Vereniging van Fabrikanten en Groothandelaren in Veterinaire producten (Fagrovet; ing. P.J. Oosterkamp)
- Belangenvereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen In Nederland (FIDIN; mr. drs. J.F. Schutte)
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS; drs. A. Ottevanger)

Bij de totstandkoming van dit rapport is de grootst mogelijke zorgvuldigheid betracht. Tenzij vooraf schriftelijk anders overeengekomen aanvaardt RIKILT - Instituut voor Voedselveiligheid geen aansprakelijkheid voor schadeclaims die worden uitgebracht n.a.v. de inhoud van dit rapport.

## Verkorte samenvatting

Het Fyto-V project is door het ministerie van LNV geïnitieerd op verzoek van het kennisnetwerk Bioconnect en de deelnemende biologische ondernemers. De voornaamste doelstelling van het project was om meer kennis over werkzame kruidenpreparaten (fytotherapeutica) voor de biologische veehouder beschikbaar te krijgen. Het project werd uitgevoerd door het RIKILT, in een samenwerkingsverband met de Universiteit Utrecht, de Animal Science Group, het Instituut voor Etnobotanie en Zoöfarmacognosie, het Louis Bolk Instituut en de HAS Den Bosch.

In het kader van dit project werd een inventarisatie gemaakt van de op dit moment in Nederland beschikbare kruidenproducten, werden verschillende analytische technieken voor de kwaliteitscontrole van kruidenproducten toegepast en zijn laboratoriumproeven en dierstudies met melkvee, varkens en leghenkuikens uitgevoerd. Tevens werden de wettelijke bepalingen omtrent het gebruik van kruidenproducten in de veehouderij geëvalueerd.

De inventarisatie heeft aangetoond dat er veel kruidenproducten verkrijgbaar zijn die vooral worden aangeprezen ter bevordering van de diergezondheid, zowel voor de biologische als de reguliere veehouderij. Van vrijwel alle voor dit project geselecteerde kruidenproducten bleek dat de kwaliteit kon worden onderbouwd en de gedeclareerde samenstelling kon worden bevestigd. Hiermee is aangetoond dat er kwalitatief betrouwbare producten in de markt worden gezet. Van een aantal van deze kruidenproducten kon met laboratoriumproeven en/of dierstudies de geclaimde werking aannemelijk worden gemaakt. Er bleken nog wel kennislacunes te zijn met betrekking tot de validatie van de kwaliteitscontroles en de protocollen voor de dierstudies. Daarnaast zijn er nog weinig geschikte onderzoeksparameters om de werking van kruidenmiddelen onder praktijkomstandigheden objectief aan te tonen. Het onderzoek naar biomarkers laat zien hoe deze meetmethoden zouden kunnen worden ontwikkeld.

De belangrijkste belemmeringen voor een brede toepassing van kruidenproducten liggen niet in de wetenschappelijke onderbouwing van de werkzaamheid, maar in het ontbreken van een transparant wettelijk kader dat geschikt is voor kruidenproducten met een complexe samenstelling.

Naast de onderzoeksresultaten presenteert dit rapport aanbevelingen voor aanpassing van de wet- en regelgeving, en worden aanbevelingen gedaan die er op gericht zijn de professionalisering van de toepassing van kruidenproducten in Nederland te bevorderen.



# Uitgebreide samenvatting

## Doelstelling van het project, resultaten en aanbevelingen

Het Fyto-V project is door het ministerie van LNV in het leven geroepen op verzoek van het kennisnetwerk Bioconnect en de deelnemende biologische ondernemers. Eén van de voornaamste doelstellingen van het project was om meer kennis over (werkzame) kruidenpreparaten (fytotherapeutica) voor de biologische veehouder beschikbaar te krijgen.

In het bestek werd gevraagd naar:

- de stand van zaken (welke veelbelovende middelen zijn er),
- een toetsing van een aantal van deze middelen,
- een advies over hoe de wetgeving de verdere productontwikkeling mogelijk kan maken, en
- het verhogen van de acceptatie van kruidenproducten middels kennisoverdracht.
- mogelijkheden om door middel van communicatie erkenning te krijgen voor het belang van fytotherapeutica.

Het project is uitgevoerd door het RIKILT, in samenwerking met onderzoeksinstituten van de Universiteit Utrecht, de ASG, het IEZ, het LBI en de HAS Den Bosch.

### 1 Inventarisatie beschikbare middelen en selectie van middelen voor nader onderzoek

Bij een inventarisatie van de in Nederland beschikbare middelen werden 142 kruidenpreparaten gevonden die in 255 aflevervarianten op de markt worden gebracht. De meeste middelen worden verkocht als aanvullende diervoeders of als diervoederadditieven. Slechts enkele fytotherapeutica staan geregistreerd als diergeneesmiddel en dit betreft meestal oude registraties.

De door de fabrikanten aangegeven claims zijn zeer uiteenlopend en omvatten algemene termen zoals groeibevordering, weerstandsverhoging, eetlustverhoging en dergelijke, maar daarnaast ook medische claims zoals “tegen diaree”, die aan een registratie als diergeneesmiddel gebonden zijn. Ook producten voor locale toepassing (huid, klauwen) werden hier genoemd. Alle beschikbare preparaten en informatie over kruiden (producten) zijn in een aantal databases geplaatst waarin per diersoort en per kruid kan worden gezocht op producten, indicaties, leveranciers en beschikbare literatuur. De databases zijn toegankelijk via de website van het project ([www.fyto-v.nl](http://www.fyto-v.nl)).

Tevens is er een korte inventarisatie gemaakt van ziekten en bedrijfsproblemen waarvoor de biologische sector middelen nodig heeft. Op de lijst staan enkele aandoeningen die volgens de huidige inzichten meestal niet goed met kruiden te behandelen zijn.

Op grond van de resultaten van deze inventarisatie werd besloten om voor de dierstudies de volgende indicatiegebieden te kiezen:

- bij melkvee: subklinische mastitis en een verhoogd celgetal,

- bij varkens: algemene prestatiebevordering (groei en voederconversie en het aantal (conventionele) behandelingen als maat voor gezondheid en weerstand),
- bij pluimvee: preventie en behandeling van coccidiose.

Uit de databases van producten werden per diersoort een aantal veelbelovende middelen gekozen (drie tot vijf per indicatiegebied). Deze producten werden verder op hun kwaliteit en biologische activiteit onderzocht in laboratoriumproeven en uiteindelijk getest op werkzaamheid in dierstudies.

## **2 Toetsing geselecteerde preparaten**

### *A Kwaliteitsanalyses en controle op mogelijke contaminanten*

Voor de geselecteerde producten werd door de fabrikant een samenstelling opgegeven die in sommige gevallen zeer summier was. Op grond van de internationale literatuur werd per kruidenproduct een aantal inhoudsstoffen geïdentificeerd die typisch zijn voor de plant, het gebruikte plantendeel en/of de biologische werking van het kruid. Door middel van een chemische screening op deze inhoudsstoffen of het inhoudstoffenpatroon in de producten kon worden aangetoond dat de opgaven van de fabrikant in alle gevallen correct bleken te zijn. Dit wil zeggen dat kwalitatieve analyses de door de leveranciers gedeclareerde samenstelling bevestigden. Voor acht van de elf betrokken kruidenproducten kon tevens worden bevestigd dat het productieproces reproduceerbaar is, wat betekent dat verschillende productcharges een hoge mate van overeenkomst lieten zien. Voor drie producten kon hierover geen uitspraak worden gedaan vanwege de aard van de verstrekte informatie of vanwege het ontbreken van de benodigde gegevens van de producenten.

Deze kwaliteitsanalyse is niet alleen van betekenis voor de controle van de in dit project gebruikte middelen, maar heeft ook een modelkarakter. De beschreven methoden kunnen namelijk door fabrikanten (en de overheid) gebruikt worden om de identiteit en samenstelling van kruidenmengsels te standaardiseren en controleren.

Kruiden kunnen stoffen bevatten die onder meer antimicrobiële eigenschappen (zoals het traditionele gebruik van kruiden in de voedselbereiding/conservering) of hormonale eigenschappen (zoals oestrogenen in sojaproducten of klaver) hebben. Op juist deze eigenschappen worden veevoedergrondstoffen en veevoeders ook gecontroleerd om niet geoorloofd gebruik van antimicrobiële middelen en hormonen in de veehouderij op te sporen. Omdat bij deze controle vaak gebruik wordt gemaakt van functionele testen (bioassays) die het effect maar niet de (chemische) stof aantonen, kunnen bij kruidenproducten of met kruidenproducten verrijkte diervoeders onverwachte problemen ontstaan zoals de resultaten van dit onderzoek aantonen.

Zo zijn in de geteste diervoeders met kruiden en de bijbehorende controlevoeders geen antimicrobiële groeibevorderaars, coccidiostatica en/of veterinair toegepaste antibiotica aangetroffen. Verscheidene voermonsters hadden toch een remmende werking op bacteriële groei, waarschijnlijk door de hierin aanwezige kruidenproducten. Daarnaast bleek één kruidenproduct volgens de test oestrogene activiteit te bezitten, terwijl enkele andere kruidenproducten een anti-oestrogene (3 producten) en/of anti-androgene (9 producten) werking lieten zien. Deze werking werd overigens alleen gezien in zeer



geconcentreerde extracten van deze producten. In hoeverre deze antimicrobiële en/of hormonale activiteit ook waarneembaar is bij de gehalten die volgens voorschrift in de voeders zitten, is niet bekend maar gezien de sterke verdunning niet waarschijnlijk.

Op basis van deze experimenten kan geconcludeerd worden dat de kwaliteit van de kruidenproducten kan worden onderbouwd en de gedeclareerde samenstelling bevestigd. Hiermee is aangetoond dat er kwalitatief betrouwbare middelen beschikbaar zijn voor gebruik binnen de (biologische) veehouderij. Daarnaast moet worden vastgesteld dat de toepassing van kruidenproducten mogelijk tot vals-positieve resultaten bij de controle van veevoeder op ongewenste stoffen met een antimicrobiële of hormonale werking kan leiden. De huidige praktijk van toezicht schrijft voor dat verdachte monsters door andere (scheikundige) methoden dan de snelle en low-cost bioassays dienen te worden bevestigd. Dit onderwerp verdient meer aandacht en aanvullend onderzoek.

## *B Onderzoek naar biologische eigenschappen met behulp van in vitro assays*

De meeste op de markt aanwezige kruidenproducten claimen een verbetering van de gezondheidsstatus en de weerstand. Dit effect wordt vaak toegeschreven aan het feit dat de meeste geneeskrachtige kruiden een reeks van fenolen en/of antioxidanten bevatten, maar ook stoffen met een modulerend effect op het afweersysteem, die deze positieve effecten teweeg zouden kunnen brengen. Het positieve effect op de darmflora –dat zich uit in de verbetering van de darmgezondheid bij pluimvee en varkens– wordt ook wel aan de lichte antimicrobiële werking van vele planteninhaltsstoffen toegeschreven.

Om deze werkingshypoteses te toetsen, werden de elf verschillende producten die voor de dierproeven waren geselecteerd in verschillende *in vitro* assays getoetst, waarbij gebruik werd gemaakt van de volgende testen:

- Directe meting van het fenolengehalte: de concentratie van fenolen kan door scheikundige methoden (in dit onderzoek met een specifieke kleurreactie op fenolische groepen) gemeten worden.
- Antioxidant activiteit: een door middel van een gestandaardiseerde methode (ORAC- assay) uitgevoerde test meet de aanwezigheid van stoffen die reactieve zuurstofmoleculen (radicalen) – stoffen die vele celprocessen in het lichaam negatief beïnvloeden– wegvangen. Het resultaat wordt uitgedrukt in zogeheten Trolox-equivalenten (de naam verwijst naar de indicatorstof die in de assay wordt gebruikt).
- Productie van reactieve zuurstofmetabolieten door polymorf-kernige granulocyten: polymorf-kernige granulocyten (PMN's), ontstekingscellen die uit bloed kunnen worden geïsoleerd, spelen een belangrijke rol in de afweer van infectieziekten. Hun werkzaamheid is derhalve een maat voor de lichaamseigen afweer. In een *in vitro* assay wordt in gestimuleerde PMN's de productie van reactieve zuurstofmetabolieten gemeten.
- Biofilm assay: Bacteriële biofilms spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van chronische (vaak subklinische) infecties, ondermeer bij uierontsteking bij melkkoeien. Bacteriën die een biofilm vormen, zijn in een soort “winterslaap” en kunnen door normale kweekmethoden niet meer aangetoond worden. In aanwezigheid van stress worden deze bacteriën weer actief en dit kan tot acute infecties leiden. De producten die geselecteerd waren voor de proeven met melkkoeien werden hierom met een *in vitro* test onderzocht op hun invloed op de vorming van een biofilm door *Staphylococcus aureus*.

- Bacteriële groei van *Escherichia coli*: de bacterie *E. coli* komt in de darm voor en kan in situaties van verminderde weerstand tot (opportunistische) problematische infecties leiden. De middelen die in studies met varkens en kippen zijn gebruikt, zijn getest op hun eventuele remmende werking op *E. coli* waarbij gebruik werd gemaakt van klinische isolaten uit de betreffende diersoorten. Hiervoor zijn bacterie-groecurves gemaakt in aan- en afwezigheid van de kruidenproducten.

De resultaten van de elf onderzochte kruidenproducten zijn in detail beschreven in het betreffende deelrapport (bijlage 2A.1). Samengevat tonen de resultaten aan dat alle gebruikte producten fenolen bevatten en als antioxidant werken. Een vergelijkend onderzoek van het voer liet zien dat normaal voer (dat ook bestaat uit verschillende plantaardige grondstoffen) eveneens fenolen bevat en al een bepaalde antioxidant activiteit bezit. De bijdrage van de kruidenproducten aan het fenolengehalte en de totale antioxidant-capaciteit van het voer is dan ook gering.

Twee van de drie kruidenproducten die zijn onderzocht in relatie tot uiergezondheid, beïnvloedden niet alleen het functioneren van PMN's, maar ook de biofilm-vorming door *Staphylococcus aureus*. Met name dit laatste is een zeer gewenste eigenschap om chronisch-recidiverende infecties te voorkomen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat de onderzochte kruidenproducten ook een directe antimicrobiële werking bezitten, waardoor de resultaten van de biofilm-assay moeilijker interpreteerbaar zijn.

Alle vier de producten die zijn ingezet bij de proeven met varkens vertonen *in vitro* activiteit op zowel het functioneren van PMN's als op de groei van *E. coli* bacteriën (antimicrobiële werking).

Onderzoek van kruidenmiddelen gebruikt bij de studie met leghenkuikens gaf bij één product een positief resultaat te zien wat betreft de remming van de groei van *E. coli* bacteriën.

## C Dierstudies

Wat betreft de studies met dieren is in overleg met de begeleidingscommissie gekozen voor demonstratieprojecten met veelbelovende of in de praktijk veel gebruikte middelen die tijdens de eerste inventarisatie van in Nederland beschikbare middelen werden geselecteerd. Deze studies zijn gedaan bij gangbare bedrijven (melkvee), op het biologisch proefbedrijf in Raalte (varkens), bij biologische bedrijven (varkens) en met een gevalideerd diermodel (kuikens, ASG).

### C1 Onderzoek met melkkoeien

Voor koeien worden in de praktijk veel kruidenproducten gebruikt bij een verhoogd celgetal. Een verhoogd celgetal wordt voornamelijk door ontstekingsprocessen in de uier veroorzaakt. Het celgetal is dus een indicator voor de uiergezondheid maar tevens voor de productiviteit, want een hoog celgetal leidt ook onmiddellijk tot een afname van de melkproductie. In eerder gepubliceerd onderzoek en/of in de praktijk was aangetoond dat de voor dit onderzoeksproject geselecteerde kruidenproducten een gunstige invloed hadden op celgetal bij gevallen van (sub)klinische mastitis en bij koeien met een verhoogd celgetal. In de in het kader van dit project uitgevoerde praktijkstudies met melkvee kon de door de fabrikanten geclaimde verlaging van het celgetal niet worden bevestigd. Het celgetal van de betrokken koeien bleek bij aanvang van de proef echter zeer laag te zijn (ondanks de voorafgaande selectie van dieren met een historie van verhoogd celgetal) en kon derhalve nauwelijks verder omlaag worden gebracht door de te testen kruidenproducten. Door deze suboptimale omstandigheden kunnen

er dus op basis van deze studie geen conclusies getrokken worden over de effectiviteit van de geteste producten.

## C2 Onderzoek aan varkens

In de varkensstudies stond de verbetering van de groei en/of voederconversie centraal die het gevolg zou zijn van een verhoging van de algemene weerstand tegen infectieziekten door een betere darmgezondheid. Drie verschillende kruidenproducten die deze effecten zouden hebben, werden getest. De resultaten die in detail in bijlage 2B.2 beschreven zijn, lieten inderdaad een trendmatig positief effect van de kruidenproducten op de dagelijkse gewichtstoename en de voederconversie van de biggen zien. Deze resultaten waren niet significant –mogelijk vanwege de geringe omvang van deze studie– maar kwamen getalsmatig sterk overeen met de gegevens van eerdere praktijkproeven van de fabrikanten. De veelbelovende uitkomst van de varkensproef dient in een groter opgezette vervolgstudie bevestigd te worden.

In het vervolg van de varkensstudies werden op het tijdstip van slacht van een groot aantal dieren levermonsters verzameld voor onderzoek op biomarkers voor (darm)gezondheid. Dit aanvullend onderzoek maakte gebruik van de hypothese dat de toegediende kruiden de darmgezondheid verbeteren waardoor in de darm in mindere mate bacteriële toxinen, schadelijk afbraakproducten van voercomponenten en ontstekingsmediatoren ontstaan. Als gevolg hiervan wordt de lever minder belast met deze toxische stoffen. Als eerste werd de totale capaciteit van het cytochroom P450 enzymstelsel gemeten; cytochroom P450 is het voornaamste enzymstelsel dat schadelijke stoffen inactieveert. De meetresultaten van de levermonsters van varkens lieten zien dat na de behandeling van de dieren met de drie kruidenproducten het totaal gehalte aan cytochroom P450 in de lever inderdaad afnam ten opzichte van de onbehandelde dieren. Deze afname was niet significant door de aanzienlijke variatie tussen de individuele dieren. In een tweede stap werd de expressie van genen gemeten die coderen voor specifieke enzymen die betrokken zijn bij de verwerking van oxidatieve stress. Uit de eerste gegevens uit dit onderzoek bleek dat de mate van expressie van deze twee genen een betrouwbare parameter lijkt te zijn voor (darm)gezondheid. Hierbij werden niet alleen de invloed van een behandeling in het algemeen (er waren significante verschillen tussen de controle-dieren en de behandelde dieren), maar ook verschillen tussen producten aantoonbaar.

De resultaten van dit onderzoek op moleculair niveau laten zien dat de toevoeging van de drie geselecteerde kruidenproducten aan het varkensvoer meetbare (positieve) veranderingen in het dier teweeg brengt. Het onderzoek zal de komende tijd nog worden uitgebreid naar een groter aantal genen (designer microarray) waarbij niet alleen biomarkers voor oxidatieve stress, maar ook ontstekingsmarkers en markers voor de lichaamseigen afweer (immuunstatus) betrokken zullen worden. Deze onderzoekslijn kan worden gebruikt voor verder onderzoek bij varkens, maar kan ook bij andere diersoorten zoals kippen, kalveren en runderen worden ingezet.

## C3 Onderzoek aan kuikens

In de pluimveehouderij vormt coccidiose (een infectie van de darm) een grote uitdaging omdat de economische verliezen door geïnfecteerde en zieke dieren zeer hoog zijn. Er bestaat op dit moment geen onomstreden vaccinatiemethode voor de praktijk en het infectierisico is met name op biologische bedrijven (met verplichte uitloop) hoog. Hierdoor is er vanuit de praktijk een dringende vraag naar natuurlijke middelen voor dit probleem. De ASG zou in een ander project onderzoek doen naar alternatieve middelen voor de behandeling van pluimveeziekten. Omdat de ASG al een model had ontwikkeld waarbij vleeskuikens met infectieuze coccidiënoocyten gechallenged worden, werd dit

model nu gebruikt voor onderzoek naar producten die in het kader van het Fyto-V project geselecteerd waren. Hoewel uit literatuurgegevens en/of bedrijfsinformatie kon worden opgemaakt dat de voor dit onderzoeksproject geselecteerde kruidenproducten een gunstige invloed hadden op de darmschade ten gevolge van een coccidiose-besmetting bij vleeskuikens, waren er in dit onderzoek bij leghennen geen positieve resultaten van de kruidenmiddelen te zien (een rapport van het onderzoek werd door de ASG beschikbaar gesteld, zie bijlage 2B.3). Deze uitkomst suggereert dat de speciaal voor vleeskuikens ontwikkelde kruidenproducten geen positief effect hebben op het verloop van een acute coccidiose-uitbraak bij jonge leghennen.

### **3 Wettelijke regelingen**

Om mogelijke knelpunten voor het gebruik van kruidenpreparaten in de dierhouderij in kaart te brengen is een inventarisatie gemaakt van de wetten en regelingen die in dit kader van belang zijn. De resultaten hiervan zijn uitgebreid besproken in een al eerder uitgegeven rapport (RIKILT Rapport 2007.017, hier bijlage 3). Hieruit bleek dat de voornaamste knelpunten niet lagen in de veiligheid van de kruiden, maar in de gehanteerde claims. Bij een medische of gezondheidsclaim valt een middel onder de diergeneesmiddelenwet. Kruidenmiddelen zijn moeilijk te registreren als diergeneesmiddel omdat de werking vaak berust op meerdere werkzame inhoudsstoffen en de kosten voor registratie hierdoor hoog oplopen. Er wordt dan ook gepleit voor een alternatief registratiesysteem, waarbij kruiden(preparaten) op basis van een monografie en een dossier dat hun veiligheid en werkzaamheid aannemelijk maakt, voor gebruik kunnen worden toegestaan. Ze blijven dan onder de voederwetgeving vallen maar met een onderbouwde gezondheidsclaim.

Een andere mogelijkheid zou kunnen liggen in de uitbreiding van de lijst genoemd onder artikel 19 van het Diergeneesmiddelenbesluit. Hier worden stoffen aangewezen –zoals rozenwater, venkelwater en zoethoutextract– waarop de registratieplicht niet van toepassing is. Als deze lijst uitgebreid zou kunnen worden met onderbouwd veilige kruiden, dan zouden er meer middelen op basis van kruiden ontwikkeld en toegelaten kunnen worden. Ook de interpretatie van de Europese regelgeving zoals die door sommige andere landen wordt gehanteerd biedt mogelijk perspectieven voor de Nederlandse situatie en kan als voorbeeld dienen om te komen tot een eenvoudiger regeling voor het gebruik van kruiden voor dieren.

### **4 Communicatie**

Dit projectdeel had als doel om door middel van communicatie erkenning te krijgen voor het belang van het ontwikkelen van fytotherapeutica voor de (biologische) veehouderij en de beschikbare kennis hierover te delen. Onderdeel hiervan was de inventarisatie van de beschikbare literatuur met onderbouwing voor effecten van kruidenproducten. Tevens is een onderwijsmodule opgezet voor het hoger agrarisch beroepsonderwijs. Deze module kan dit jaar op de HAS in Den Bosch van start gaan. Verder is er een website gemaakt om de beschikbare kennis toegankelijk te maken. De databases op deze website met informatie over kruiden, middelen, leveranciers en de literatuur over de

werkzaamheid worden veel gebruikt, zoals blijkt uit het grote aantal reacties dat binnenkomt via de website. De resultaten van de hiervoor besproken onderzoeken zullen, na goedkeuring, ook op de website worden gezet.

In januari 2008 werd een symposium georganiseerd om meer bekendheid te geven aan kruidenpreparaten en de implementatie van rationeel onderbouwde toepassingen van kruiden in de (biologische) veehouderij te bevorderen. Dit symposium werd bezocht door 150 deelnemers uit verschillende disciplines en werd als zeer positief gewaardeerd. Daarnaast is er in de landelijke pers en op de radio veel aandacht geweest voor het project en zijn er meer dan 20 artikelen over het project verschenen.

## Conclusies

Het Fyto-V project was er primair op gericht om meer kennis beschikbaar te krijgen over de mogelijkheden voor de toepassing van kruidenproducten in de biologische veehouderij. De kennis die in dit project is opgedaan lijkt ook relevant voor de reguliere veehouderij. Immers, de problemen met de diergezondheid in de reguliere veehouderij zijn (deels) vergelijkbaar met die van de biologische veehouderij en ook hier wordt gestreefd naar preventie in plaats van behandeling van dierziekten en wordt gezocht naar alternatieven voor het gebruik van antibiotica. De belangrijkste conclusies van het onderzoek zijn:

- In Nederland is reeds een relatief groot aantal kruidenproducten te koop. Het gebruik van deze producten wordt beperkt omdat het wettelijk kader, de kwaliteitscontrole en de beoordeling van de werkzaamheid onvoldoende zijn afgestemd op dit soort producten. Daarnaast zijn gegevens over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid onvoldoende beschikbaar voor de gebruiker. Kennisoverdracht –waaronder het opzetten van een website met relevante informatie, de organisatie van symposia en het ontwikkelen van onderwijsmodules– is hiervoor van groot belang.
- Er zijn op dit moment een aantal analytische en *in vitro* onderzoeksmodellen beschikbaar om de kwaliteit en veiligheid van de kruidenmiddelen objectief te kunnen beoordelen. Een verdere validatie van deze testen en het ontwikkelen/exploreren van nieuwe testen is echter noodzakelijk.
- Voor een aantal van de in dit project geselecteerde kruidenproducten is de geclaimde werking aannemelijk gemaakt met laboratoriumproeven (met name effecten op bacteriele biofilm-vorming in relatie tot uiergezondheid bij melkvee en op de groei van de *E. coli* bacterie in relatie tot darmgezondheid bij varkens) en dierstudies (darmgezondheid bij varkens). De laboratoriumproeven en dierstudies hebben ook laten zien dat er nog kennislacunes zijn en dat nog slechts een beperkt aantal geschikte onderzoeksparameters voor handen is om de werking van kruidenproducten onder praktijkomstandigheden objectief aan te tonen.
- Er is geen duidelijke regelgeving die geschikt is voor kruidenproducten met een complexe samenstelling en waarbinnen de werking van kruidenproducten door de leveranciers helder kan worden gecommuniceerd naar de gebruikers. Mede hierdoor is de acceptatie van kruidenproducten door veehouder, dierenarts en adviesorganen in de landbouwsector relatief laag.

## Aanbevelingen

- Professionalisering van de toepassing van kruiden(producten) in de biologische (en reguliere) veehouderij vereist nader wetenschappelijk onderzoek naar kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, aanpassingen in de wetgeving en het bevorderen van onderwijs en kennisoverdracht.
- Om de kwaliteit en veiligheid van kruidenproducten te kunnen borgen, dienen gestandaardiseerde kwaliteitscontroles ontwikkeld en/of geïmplementeerd te worden. Hieronder valt ook de validatie van bestaande onderzoeksprotocollen voor toezicht op de kwaliteit van veevoedergrondstoffen en veevoerders.
- Wetenschappelijk onderzoek naar het werkingsmechanisme en de werkzaamheid (en de beperkingen in dit opzicht) van kruidenproducten moet worden geïntensiveerd met gebruik van recente ontwikkelingen op het gebied van biomarkers als gezondheidsparameters. Hierbij gaat de voorkeur uit naar praktijkstudies met verschillende diersoorten (pluimvee, varkens, melkvee en melkgeiten) waarin positieve effecten (bevordering darmgezondheid, weerstand) maar ook mogelijke negatieve effecten (verminderde groei, toxiciteit) van kruidengebruik objectief worden gemeten.
- Er dient een transparant wettelijk kader ingesteld te worden dat geschikt is voor kruidenproducten met een complexe samenstelling en waarbinnen de werking van kruidenproducten door de leveranciers helder kan worden gecommuniceerd naar de gebruikers. In eerste instantie wordt geadviseerd om een alternatief registratiesysteem voor kruidenproducten met een onderbouwde gezondheidsclaim te ontwikkelen en/of de lijst genoemd onder artikel 19 van het Diergeneesmiddelenbesluit uit te breiden met kruiden(producten). De interpretatie van de Europese regelgeving zoals die door sommige andere landen wordt gehanteerd biedt ook perspectieven voor de Nederlandse situatie en kan als voorbeeld dienen om te komen tot een eenvoudiger regeling voor het gebruik van kruiden voor dieren. Deze aanpassingen van de huidige wetgeving kunnen mogelijk bijdragen aan een toenemend gebruik van kruidenproducten
- Het verdient tenslotte aanbeveling om het onderwijs over kruiden(producten) op alle niveaus (MBO/HBO/universitair) te bevorderen en de kennisoverdracht aan de betrokken beroepsgroepen te continueren (bijvoorbeeld door middel van informatieve websites, publicaties in de vakpers en symposia).

## **Dankwoord**

Dit rapport kwam tot stand dankzij de inspanningen van alle mensen die bij het project betrokken waren. Buiten de auteurs hebben Age Jongbloed, Sander Lourens en Gisabeth Binnendijk van ASG-WUR, Jan-Paul Wagenaar van het Louis Bolk Instituut, Ineke Puls, dierenarts consultant pluimveegezondheid, Hanneke Hansma van Feed Innovation Services, Marc Maas en Henco Vonk Noordegraaf van de HAS Den Bosch en Jan Sol van de Gezondheidsdienst voor Dieren geparticipeerd in het project. Hun bijdrage en advies werd zeer op prijs gesteld. Daarnaast bedanken wij Maurits Steverink en Clemens Oude-Groeniger (Bioconnect), Margreet Hofstede (LNV Directie Landbouw), Anne Marije Sparnaaij (LNV Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid) en Jan Lambers (LNV Directie Kennis) van de begeleidingscommissie voor de stimulerende samenwerking.





# Inhoudsopgave

Verkorte samenvatting.....	3
Uitgebreide samenvatting.....	5
Dankwoord.....	13
<b>1</b> <b>Introductie.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b> <b>Inventarisatie beschikbare preparaten.....</b>	<b>18</b>
2.1   Introductie.....	18
2.2   Methode.....	18
2.3   Resultaten.....	18
2.4   Discussie.....	19
2.4.1 <i>Complexiteit van kruidenmiddelen en de resistentieproblematiek.....</i>	<i>20</i>
2.4.2 <i>Single target of multi target.....</i>	<i>21</i>
2.4.3 <i>Preventief of curatief.....</i>	<i>21</i>
2.5   Aanbevelingen.....	21
2.6   Output.....	21
<b>3</b> <b>Toetsing geselecteerde preparaten.....</b>	<b>23</b>
3.1   Introductie.....	23
3.2   Methoden kwaliteitsanalyses en bioassays.....	23
3.2.1 <i>Kwaliteitsanalyses en biologische activiteit.....</i>	<i>23</i>
3.2.2 <i>Dierstudies.....</i>	<i>24</i>
3.3   Resultaten en discussie.....	24
3.3.1 <i>Kwaliteitsanalyses en biologische activiteit.....</i>	<i>24</i>
3.3.2 <i>Dierstudies.....</i>	<i>26</i>
3.4   Aanbevelingen.....	28
3.5   Output.....	29
<b>4</b> <b>Wettelijke regelingen.....</b>	<b>30</b>
4.1   Introductie.....	30
4.2   Methode.....	30
4.3   Resultaten en discussie.....	30
4.4   Aanbevelingen.....	32
4.5   Output.....	32
<b>5</b> <b>Communicatie.....</b>	<b>33</b>
5.1   Introductie.....	33
5.2   Methoden.....	33
5.3   Resultaten en discussie.....	33
5.4   Aanbevelingen.....	34
5.5   Output.....	34
5.5.1 <i>Onderwijs.....</i>	<i>34</i>
5.5.2 <i>Symposium.....</i>	<i>35</i>
5.5.3 <i>Media belangstelling.....</i>	<i>35</i>
5.5.4 <i>Website.....</i>	<i>35</i>

<b>6</b>	<b>Kwaliteitsbewaking.....</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Discussie.....</b>	<b>37</b>
<b>8</b>	<b>Conclusies.....</b>	<b>39</b>
<b>9</b>	<b>Aanbevelingen.....</b>	<b>40</b>
	Bijlage I Inhoudsopgave van de bijlagen bij eindrapport Fyto-V.....	41
	Bijlage II Afkortingen.....	44

# 1      **Introductie**

Het Fyto-V project is door het ministerie van LNV in het leven geroepen op verzoek van het kennisnetwerk Bioconnect en de deelnemende biologische ondernemers. Dit om meer kennis over werkzame kruidenpreparaten (fytotherapeutica<sup>1</sup>) voor de biologische veehouder beschikbaar te krijgen. Daarnaast bestaat ook in de reguliere veehouderij belangstelling voor dergelijke producten, met name om een vermindering van antibioticagebruik mogelijk te maken.

In het bestek werd gevraagd naar de stand van zaken (welke veelbelovende middelen er zijn), een toetsing van deze middelen op kwaliteit en werkzaamheid en naar een advies over hoe de wetgeving de verdere productontwikkeling mogelijk kan maken. Ten slotte werd gevraagd hoe door middel van communicatie bredere erkenning kan worden verkregen voor het belang van het ontwikkelen en onderzoeken van kruidenproducten.

Het project is verdeeld in vier thema's: 1) inventarisatie van beschikbare preparaten, 2) toetsing van de geselecteerde middelen, 3) wettelijke regelingen, en 4) communicatie. Dit rapport beschrijft de inhoudelijke resultaten van het hele project van oktober 2006 tot april 2008. Het bestaat uit een overkoepelend eindverslag waaraan de verslagen van de verschillende deelprojecten als bijlagen zijn toegevoegd.

Per thema worden hieronder de onderzoeksvraagstelling, de resultaten, discussie en de conclusies en aanbevelingen besproken. Uitgebreide discussies over de diverse thema's staan in de betreffende rapportages (zie bijlagen). In dit eindverslag worden alleen de belangrijkste resultaten en conclusies uit deze thema's weergegeven.

---

<sup>1</sup> In strikte zin wordt veterinaire fytotherapie gedefinieerd als het preventief of curatief toepassen van kruiden(preparaten) bij landbouwhuisdieren waarbij de kruiden kunnen worden toegepast als voeder, als voederadditief of als diergeneesmiddel. In de praktijk bleek dat de meeste kruiden als (aanvullend) voeder of voederadditief worden gebruikt ter preventie van ziekten of om de gezondheid te bevorderen.

## 2 Inventarisatie beschikbare preparaten

### 2.1 Introductie

Er werd gevraagd naar de actuele stand van zaken wat betreft veelbelovende (perspectiefvolle, kansrijke, effectieve) kruidenmiddelen voor de biologische veehouderij. Om meer zicht te krijgen op de markt van kruidenpreparaten is een brede inventarisatie gemaakt van het aanbod. Veelbelovend werd door de projectgroep gedefinieerd in relatie tot de volgende criteria: dat er literatuurgegevens over de werkzaamheid van (de ingrediënten van) het product en de afwezigheid van toxiciteit beschikbaar zijn, dat het product in Nederland te telen of gemakkelijk te verkrijgen is, dat de prijs in verhouding staat tot de prestatie, dat het product een constante kwaliteit en samenstelling heeft (standaardisatie en normalisatie), dat het product van nut beoogt te zijn voor een gezondheidsprobleem dat ook daadwerkelijk bestaat bij de Nederlandse veehouders en dat het product wordt geleverd door een bedrijf dat ook wil meewerken aan het onderzoek.

Projectleider: drs. A.G.M. van Asseldonk (IEZ)

### 2.2 Methode

Om de markt van de kruidenmiddelen die aangeboden worden voor de (biologische) veehouderij te verkennen, is informatie verzameld en werden contacten gelegd met leveranciers van fytotherapeutica en veevoeradditieven op kruidenbasis. Er werd een brede inventarisatie gemaakt van het aanbod. Naast het eigen literatuuronderzoek zijn bij een groot aantal leveranciers de gepubliceerde en ongepubliceerde klinische studies en data over de veiligheid en werkzaamheid van kruiden(producten) opgevraagd.

In het kader van dit thema is tevens een inventarisatie gemaakt van de gezondheidsproblemen in de biologische sector bij melkvee, varkens en pluimvee. Op grond van de hier aangegeven problemen zijn uit de inventarisatie van de beschikbare kruidenmiddelen enkele producten geselecteerd om in het kader van Fyto-V nader te worden onderzocht op kwaliteit en effectiviteit.

### 2.3 Resultaten

In de loop van november en december 2006 werden circa 60 Nederlandse en buitenlandse leveranciers opgespoord die samen 142 kruidenpreparaten op de markt hebben gebracht. Dat het zo'n groot (en nog steeds groeiend) aantal preparaten betreft heeft veel te maken met het verbod op het gebruik van antibiotica als groeibevorderaars (AMGBs) in het veevoeder in de EU (sinds 1 januari 2006). Hoewel er over het algemeen weinig onderzoek met deze preparaten is gepubliceerd, hebben de fabrikanten voor een groot aantal middelen een veel omvattende documentatie gepresenteerd –waaronder onderzoek door onafhankelijke instituten en praktijkervaringen– die aangeven dat de geclaimde werking onderbouwd is.

De beschikbare preparaten zijn geïnventariseerd en in een database geplaatst. Hierin kan per diersoort worden gezocht naar beschikbare middelen en bijbehorende leveranciers. Ook is er een database van achterliggende literatuur per kruid. De databases staan op de website ([www.fyto-v.nl](http://www.fyto-v.nl)). Het aanbod op het moment van onderzoek omvatte 142 middelen. Uitgesplitst naar sectoren betreft het 86 middelen voor rundvee, 74 middelen voor varkens, 54 middelen voor pluimvee en 41 middelen voor kleine herkauwers (een groot aantal producten wordt dus bij meerdere diersoorten gebruikt). De 142 merkenamen kennen in de praktijk zelfs meer dan deze 255 aflevervarianten, omdat er niet alleen varianten bestaan voor de verschillende diersoorten maar in sommige gevallen ook varianten voor leeftijden of omstandigheden van de dieren.

Kruidenpreparaten kunnen ongeregistreerd als aanvullend diervoeder in de handel zijn en in een aantal gevallen betreft het voederadditieven of voederbestanddelen. Losse kruiden zijn inzetbaar als enkelvoudige voedermiddelen. Registratie van veterinaire kruidenproducten als dieetvoedingsmiddel, als homeopathicum of als regulier diergeneesmiddel komt ook, zij het zelden, voor. De kanalisatie is vrijwel zonder uitzondering vrij. Voor zover het buitenlandse middelen betreft zijn ze via een dierenarts of groothandel, ook wel door middel van bestellingen via internet, in Nederland verkrijgbaar.

Om de gevonden literatuur te kunnen wegen is een indeling gemaakt die varieert van bedrijfseigen data tot meta-analyses. In totaal zijn tot dusver 190 publicaties gevonden, waarvan 43 op het terrein van rundvee, 92 op het terrein van varkens en 55 op het terrein van pluimvee. Wat betreft het indicatiegebied zijn de middelen ingedeeld in een systeem dat de hoofdingeling van de ATCvet-code volgt. Het grootste aanbod voor alle diersectoren bestaat uit middelen die op de darmgezondheid werken en langs die weg de opbrengst vergroten. Hoewel de claim bij veel middelen "algemeen weerstandsverhogend" luidt, is er niet vaak onderbouwing van effecten op het immuunsysteem, terwijl meestal wel effecten op de opbrengst (bijvoorbeeld een verbeterde voederconversie of verlaagde uitval) zijn gemeten. Daarom zijn deze middelen ingedeeld in de categorie voor spijsvertering en stofwisseling: eetlust- en groeibevordering. Kruiden die als voederadditieven worden gegeven behoren officieel altijd tot geur- en smaakverbeteraars ook al beïnvloeden ze de gezondheid ook op andere manieren; aanvullende diervoeding die weinig calorische waarde heeft maar verondersteld wordt een betere productieprestatie te geven, doet dit in het algemeen via verbeterde spijsvertering en stofwisseling. Dit verklaart ook waarom deze categorie zo omvangrijk is. Andere indicatiecategorieën die goed gevuld zijn omvatten middelen voor de voortplanting en middelen voor de uier, dit betreft met name de uierzalven, waaronder twee die als diergeneesmiddel zijn geregistreerd.

Er is een overzicht gemaakt van de actuele problemen in de praktijk waarvoor de biologische veehouders een oplossing zoeken. Het overzicht liet de volgende prioriteiten zien aan de vraagkant:

- Melkvee: subklinische mastitis of verhoogd celgetal, acute mastitis, kreupelheid, leverbot, vliegenbestrijding.
- Varkens: luchtwegaandoeningen, darmgezondheid/diarree, spoelworm, melkgift zeug, algemene weerstand.
- Pluimvee: worminfecties, coccidiose, darminfecties (*Clostridium*, *Salmonella*, *E-coli*), bloedluis, algemene weerstand.

Aan de hand van de vraag uit de praktijk en de beschikbare middelen en onderzoeksmodellen zijn veelbelovende middelen geselecteerd voor nader onderzoek. Er is gekozen voor onderzoek naar

effecten van Sel-Plex®, Allicin-Liquid® en Microbioticum® op hoog celgetal bij melkvee, onderzoek naar effecten van Biomin®-PEP1000, Digestamin® (twee formuleringen) en Ropadiar® op de darmgezondheid van vleesvarkens en onderzoek naar effecten van Eimericox®, Enteroguard®, Ropadiar®, Natustat® en Zicomill® op de respons van legghenkuikens na een coccidiosebesmetting.

## 2.4 Discussie

Uit de gemaakte overzichten blijkt dat de meeste middelen worden verkocht als aanvullende diervoeders of als diervoederadditieven. Slechts enkele fytotherapeutica staan geregistreerd als diergeneesmiddel en dit betreft meestal oude registraties. De regelgeving wordt door de branche als belangrijke oorzaak genoemd voor het uitblijven van registratie. Daarnaast is onbekendheid met voor- en nadelen van fytotherapeutica en gebrek aan vertrouwdheid met de context van het gebruik (complexiteit, multi-target strategie en preventieve aanpak) een rem op de wetenschappelijke bemoeienis met deze branche. Hierdoor is de potentiële vruchtbare samenwerking tussen wetenschap en praktijk op dit gebied nog niet optimaal van de grond gekomen. Onder de huidige omstandigheden wordt verwacht dat kruidenmiddelen binnen het domein van (aanvullende) diervoeders of diervoederadditieven zullen blijven en vooral gezondheidsbevorderend –dus niet curatief in acute situaties– zullen worden gebruikt.

Toch is er wel veel onderzoek gedaan naar de effectiviteit, met name door de grotere bedrijven (al zijn deze resultaten meestal alleen beschikbaar als bedrijfsgegevens en niet gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften). Men gaat er daarnaast ook vanuit dat een middel zich moet bewijzen in de praktijk want als het product niet werkt zal de boer het niet gebruiken.

Daarnaast is een inventarisatie gemaakt van de problemen in de praktijk waar de biologische boeren graag kruidenpreparaten voor willen gebruiken. Wat betreft de vraag vanuit de sector viel op dat het aanbod van preparaten en de onderzoeksresultaten niet geheel parallel lopen. Veel vraag is er naar antiwormmiddelen, in alle sectoren. Op dit gebied is weinig aanbod en de resultaten van onderzoeken geven geen aanleiding te veronderstellen dat in deze situatie snel verandering zal komen. De toxicologische aspecten van antiparasitaire kruidenmiddelen vragen zodanig specifieke kennis dat deze de mogelijkheden van dit project momenteel overstijgen. Veel aanbod richt zich op een verhoging van de weerstand, vaak overigens zonder een exacte inhoudelijke onderbouwing van dit begrip te geven (de onderbouwing wordt veelal gegeven in afgeleide parameters zoals minder uitval, meer groei). Uit de onderzoeksliteratuur kwamen drie belangrijke discussiepunten naar voren:

### 2.4.1 *Complexiteit van kruidenmiddelen en de resistentieproblematiek*

Dit overzicht beperkt zich tot fytotherapeutische producten die nog hun natuurlijke complexiteit hebben. Daarmee worden preparaten uitgesloten die zodanig zijn gezuiverd dat het feitelijk gaat om één inhoudsstof. Na diverse zuiveringsstappen nadert het moment waarop men niet meer kan spreken van een gestandaardiseerd kruidengeneesmiddel maar van een geïsoleerde stof (en het laatste valt niet meer onder de definitie van fytotherapie, ook niet als vervolgens een combinatie wordt gemaakt van enkele werkzame stoffen uit kruiden). Deze geïsoleerde stoffen worden (al dan niet in combinatie met een kruidenmiddel) ook aangeboden voor veehouders. Verwacht mag worden dat preparaten die

bestaan uit één of enkele werkzame stof(fen) eerder resistentie oproepen dan meer complexe kruidenextracten, waarin door het grote aantal inhoudstoffen, met meerdere aangrijpingspunten, het veel moeilijker is voor pathogenen om zich aan te passen. De biologische veehouderij zal transparante richtlijnen voor het gebruik van de verschillende geïsoleerde en complexe plantenstoffen moeten ontwikkelen.

#### 2.4.2 *Single target of multi target*

In de gangbare veehouderij wordt hard gewerkt aan nieuwe manieren van groeibevordering cq opbrengstverhoging, nu de AMGB's in Europa verboden zijn. Op dit moment is er meer activiteit te zien rond kruidenpreparaten in de gangbare, dan in de biologische sector. Er zijn daarbij twee sporen te onderscheiden. Enerzijds zijn er bedrijven die geïsoleerde antibiotisch werkzame plantenstoffen, al dan niet in een cocktail, als groeibevorderend product aanbieden (bijvoorbeeld carvacrol). Anderzijds wordt er internationaal gesproken over een *multi-target* benadering voor een verbeterde darmgezondheid, waarbij naast verschillende managementmaatregelen ook de inzet van pre- en probiotica, organische zuren, enzymen, gistproducten en kruiden een rol spelen. Deze laatste benadering lijkt goed te passen bij de biologische veehouderij en biedt aanknopingspunten voor gangbare en biologische veehouders om gezamenlijk te streven naar kwaliteitsverbetering en verhoogd dierenwelzijn.

#### 2.4.3 *Preventief of curatief*

Op dit moment groeit het inzicht dat preventie van dierziekten goedkoper en efficiënter is dan genezen. Dit betekent tevens een verschuiving van de rol van de dierenarts van verstrekker van geneesmiddelen tot adviseur op een veel breder gebied. Wat preventie betreft wordt er op dit moment vooral gekeken naar management en vaccinaties. Er wordt steeds meer gevaccineerd. De inzet van voedingsgerelateerde kruiden (en andere natuurproducten) zou eveneens een belangrijke rol kunnen spelen bij ziektepreventie. Gebruik van kruiden is dan een van de managementmiddelen die passen in een systeembenadering.

## 2.5 Aanbevelingen

- Onderhouden en uitbreiden van de Fyto-V databases van kruidenmiddelen en onderbouwende literatuurgegevens.
- Onderzoek naar de mogelijkheden om gezondheidseffecten te bewerkstelligen met kruiden die door het voer worden gemengd.
- Onderzoek naar de werkingsmechanismen van de verschillende kruiden, onder meer om de gezondheidsclaims wetenschappelijk te kunnen onderzoeken.
- Onderzoek naar de mogelijkheden en risico's van combinaties van de verschillende kruidenmiddelen met elkaar, met voedingsbestanddelen en met reguliere geneesmiddelen.

## 2.6 Output

- Asseldonk AGM, Fink-Gremmels, J, Groot, MJ, Halkes SBA, Kleijer-Ligtenberg, E. en Puls, I.

Veelbelovende preparaten: stand van zaken, Deelverslag Werkpakket 1 project Fyto-V, IEZ, april, 2007 (Bijlage 1.1)

- Asseldonk, AGM en MJ Groot. Tussenverslag bij het afsluiten van de eerste termijn van het Fyto-V project. (Bijlage 1.2)



## 3 Toetsing geselecteerde preparaten

### 3.1 Introductie

In dit onderdeel zijn de in de inventarisatie geselecteerde kruidenproducten met behulp van laboratoriumproeven en dierstudies onderzocht op kwaliteit en werkzaamheid. Bij de laboratoriumproeven is de samenstelling en kwaliteit van de preparaten getoetst en is de biologische activiteit onderzocht. Parallel hieraan zijn de kruidenproducten in studies met dieren getest. Met de begeleidingscommissie is overlegd over proefopzet en uitvoering van deze dierstudies (aantal dieren, primaire en secundaire onderzoeksparameters, statistische verwerking, etc.). Deze onderzoeken waren gericht op door de sector aangegeven gezondheidsproblemen. Waar mogelijk zijn ook praktijkonderzoeken uitgevoerd om de betrokkenheid van de veehouders bij dit project te vergroten. Tenslotte zijn van de varkens aan de slachtlijn ook nog levermonsters verzameld voor *ex vivo* onderzoek naar biomarkers voor darmgezondheid.

Projectleiders: laboratoriumproeven: dr. S.B.A. Halkes (PhytoGeniX); dierstudies: drs. E Kleijer-Ligtenberg (IEZ)

### 3.2 Methoden kwaliteitsanalyses en bioassays

#### 3.2.1 *Kwaliteitsanalyses en biologische activiteit*

Met betrekking tot de kwaliteitscontrole is voor alle producten in eerste instantie de samenstelling vastgesteld. Hiertoe werd het inhoudstoffenpatroon van de aanwezige plantaardige bestanddelen kwalitatief geanalyseerd met behulp van dunne-laag chromatografie. Verder zijn alle kruidenproducten en/of de hiermee verrijkte voermonsters zoals die zijn gebruikt in de dierproeven gecontroleerd op de aanwezigheid van mogelijke contaminanten, met name antimicrobiële groeibevorderaars, coccidiostatica, veterinair toegepaste antibiotica en hormonale activiteit. De kruidenproducten en/of voermonsters zijn ook onderzocht op het totaal fenolen-gehalte en op de antioxidant activiteit. Het totaal fenolen-gehalte kan van invloed zijn op de verteerbaarheid van de voeders. Antioxidanten in diervoeding zijn van belang voor een optimale ontwikkeling en groei, voor het afweersysteem en de vruchtbaarheid. Deze bepalingen kunnen eveneens worden gebruikt ter karakterisatie van de potentiële gezondheidseffecten (i.e. biologische activiteit) van de kruidenproducten en/of de hiermee verrijkte voermonsters. De kruidenproducten die zijn geselecteerd voor de praktijkproeven bij koeien met een verhoogd celgetal zijn onderzocht op een mogelijke beïnvloeding van het functioneren van polymorf-kernige granulocyten (PMN's) en op een eventueel effect op de biofilm-formatie door *Staphylococcus aureus*. De voor praktijkproeven bij varkens geselecteerde kruidenproducten zijn onderzocht op het functioneren van de PMN. Tevens zijn deze producten getest op hun antimicrobiële werking tegen klinische isolaten van *Escherichia coli* uit varkens omdat deze pathogenen één van de belangrijkste veroorzakers zijn van (spenen)diarree bij varkens. Omdat *in vitro* onderzoek naar het directe effect van de geselecteerde kruidenproducten op *Eimeria*-soorten binnen de ter beschikking staande laboratorium-faciliteiten niet mogelijk was, is er voor gekozen om de kruidenproducten die zijn

gebruikt in de kippenproef nader te analyseren op eventuele antibacteriële activiteit tegen klinische isolaten van *E. coli* uit kippen. Dit omdat bekend is dat *E. coli* de darmschade en/of mortaliteit ten gevolge van *Eimeria*-besmettingen kan verhogen.

### 3.2.2 *Dierstudies*

In overleg met de begeleidingscommissie van het Ministerie van LNV is besloten de volgende studies uit te voeren waarin in totaal elf geselecteerde preparaten zijn onderzocht:

- 1) Drie kruidenpreparaten zijn onderzocht op het effect op het celgetal van melkvee (uitvoering door Feed Innovation Services (FIS) uit Wageningen).
- 2) Drie preparaten zijn getest bij biologische slachtvarkens op het Praktijkcentrum voor de Varkenshouderij (PC Raalte), waarbij tevens implementatieproeven bij biologische varkenshouders werden ingezet door het IEZ.
- 3) Vijf kruidenpreparaten werden getoetst in een coccidiose challenge op een preventief of anderszins gunstig effect op coccidiose bij biologische leghenkuikens. Dit betrof een proef van de Animal Sciences Group (ASG) in Lelystad die parallel aan FYTO-V werd gehouden en waar de projectgroep heeft geadviseerd over de te gebruiken middelen; opzet en uitvoering van deze proef waren dan ook in handen van de ASG.

Bij elke proefopzet is een literatuuroverzicht gemaakt dat inzicht geeft in de achtergrond van de preparaten en de te verwachten effecten op basis van de claims van de leveranciers. Tenslotte heeft de Faculteit Diergeneeskunde in aanvulling op de studies met varkens *ex vivo* onderzoek gedaan aan levermonsters welke bij het slachten zijn verzameld. Hierbij is specifiek gekeken naar parameters voor darmgezondheid. De hypothese was dat fytotherapeutica of gezondheidsbevorderende kruiden het gehalte aan cytochroom P450 in de lever doen dalen. Deze parameter is in het verleden ook gebruikt om het gunstig effect van AMGB's op de groei te karakteriseren. Daarnaast werden de effecten van de behandeling met kruidenmiddelen op de mate van oxidatieve stress gemeten. Oxidatieve stress op cellulair niveau is een indicatie voor de blootstelling van een orgaan aan schadelijke stoffen of de aanwezigheid van ontstekingsprocessen veroorzaakt door pathogenen in de darm. Om de oxidatieve stress te kwantificeren werd de expressie van twee enzymen –haem oxygenase (HMOX-1) en xanthine oxidoreductase (XOR)– waarvan bekend is dat zij in gevallen van oxidatieve stress meer tot expressie komen, gemeten door middel van qPCR.

## 3.3 Resultaten en discussie

### 3.3.1 *Kwaliteitsanalyses en biologische activiteit*

De resultaten van de kwalitatieve analyse van het inhoudsstoffenpatroon van de geselecteerde kruidenproducten zoals die is uitgevoerd met dunne-laag chromatografie of spectrometrische technieken, bevestigen de door de producenten/importeurs gedeclareerde samenstelling. Voor acht van de in dit onderzoek betrokken kruidenproducten is door de producenten/importeurs tevens aangetoond dat het productieproces reproduceerbaar is, dat wil zeggen dat de verschillende productcharges van deze kruidenproducten vergelijkbaar zijn qua samenstelling. Voor drie van de onderzochte

kruidenproducten kan vooralsnog geen uitspraak worden gedaan over de reproduceerbaarheid van het productieproces.

In de met de geselecteerde kruidenproducten verrijkte diervoeders en bijbehorende controlevoeders zoals die zijn gebruikt in de dierstudies zijn geen antimicrobiële groeibevorderaars, coccidiostatica en/of veterinair toegepaste antibiotica aangetroffen. Desondanks is met de gebruikte testsystemen voor verscheidene van de voermonsters aangetoond dat deze een remmende werking op bacteriële groei hebben. De antibacteriële eigenschappen van (inhoudsstoffen in) enkele van de kruidenproducten kunnen dit resultaat mogelijk deels verklaren maar het is waarschijnlijk dat componenten in het voer zelf ook bijdragen. Met behulp van functionele testen voor (anti-)oestrogene en (anti-)androgene activiteit is aangetoond dat één kruidenproduct oestrogene activiteit bezit en dat enkele andere kruidenproducten een anti-oestrogene en/of anti-androgene werking hebben (respectievelijk drie en negen van de onderzochte kruidenproducten). Hoewel deze functionele testen normaal gesproken worden toegepast om (synthetische) hormonale residuen in diervoeders op te sporen, duidt deze positieve uitslag er in dit geval niet op dat de betreffende kruidenproducten ook daadwerkelijk dit soort contaminanten bevatten. Het is waarschijnlijker dat de resultaten kunnen worden verklaard uit de aanwezigheid van bepaalde inhoudsstoffen die van nature (in kleine hoeveelheden) voorkomen in de plantaardige grondstoffen waaruit de kruidenproducten zijn bereid en die door de gebruikte extractieprocedure in hogere doseringen in de testmonsters aanwezig zijn. Overigens is het niet aannemelijk dat de voor de kruidenproducten waargenomen (anti-)oestrogene en/of (anti-)androgene activiteit ook daadwerkelijk zal resulteren in een beïnvloeding van de hormoonhuishouding van dieren die met deze producten verrijkte diervoeders eten; de aanbevolen doseringen van de kruidenproducten zijn zo laag dat hiervan geen fysiologische effecten zijn te verwachten die uitstijgen boven de potentiële hormonale beïnvloeding die het gevolg is van bestanddelen die normaliter in basisvoer voorkomen (zoals bijvoorbeeld soja).

Alle onderzochte kruidenproducten blijken fenolen en/of antioxidanten te bevatten. Bij de doseringen waarin de kruidenproducten volgens instructie van de producent aan het diervoer zijn toegevoegd, wordt geen significante toename gevonden in het totale gehalte aan fenolische verbindingen en/of antioxidanten in het diervoer. Ook bij de twee kruidenproducten die als zodanig aan dieren worden verstrekt, blijkt de inname van fenolen en antioxidanten bij gebruik volgens voorschrift van de producent gering in vergelijking met de totale hoeveelheid fenolische verbindingen en antioxidanten die in het dagelijkse voer aanwezig zijn. Het is dan ook de vraag of de fenolische verbindingen en antioxidanten in de kruidenproducten bijdragen aan de potentiële gezondheidseffecten hiervan.

Twee van de drie kruidenproducten die zijn onderzocht op aan uiergezondheid gerelateerde onderzoeksparameters vertonen activiteit ten aanzien van het functioneren van PMN's en de biofilmformatie door *Staphylococcus aureus*. Deze uitkomsten vormen een verdere onderbouwing voor de veronderstelde positieve effecten van deze twee kruidenproducten op de uiergezondheid. Voor het derde kruidenproduct lijken de uitkomsten van het *in vitro* onderzoek geen nadere onderbouwing te geven van de door de producent gedeclareerde effecten op de uiergezondheid. Hieruit mag niet worden geconcludeerd dat dit kruidenproduct onwerkzaam is. Door de producent is namelijk met meerdere dierproeven aangetoond dat dit kruidenproduct wel degelijk een gunstige invloed heeft op de uiergezondheid. Mogelijk zijn de in dit *in vitro* onderzoek gebruikte experimentele methoden (extractbereiding en/of test-systemen) minder geschikt voor het onderbouwen van de werking van dit kruidenproduct. Uit enkele elders gepubliceerde onderzoeken blijkt dat een ander

werkingsmechanisme ten grondslag ligt aan de positieve beïnvloeding van de uiergezondheid door dit product.

Alle vier de kruidenproducten die zijn onderzocht op aan darmgezondheid bij varkens gerelateerde onderzoeksparameters vertonen activiteit ten aanzien van het functioneren van PMN's en de groei van *Escherichia coli* bacteriën. Deze uitkomsten vormen een verdere onderbouwing voor de veronderstelde positieve effecten van deze kruidenproducten op de darmgezondheid van varkens.

Binnen de ter beschikking staande laboratorium-faciliteiten was *in vitro* onderzoek naar het directe effect van de kruidenproducten op *Eimeria*-soorten niet mogelijk. In verband met het in de praktijk waargenomen potentiërende effect van *E. coli* op de darmschade en/of mortaliteit ten gevolge van *Eimeria*-besmetting, is er daarom voor gekozen om enkele droogextracten van deze kruidenproducten nader te analyseren op een eventuele antibacteriële activiteit tegen klinische isolaten van *E. coli* uit kippen. De resultaten van dit *in vitro* onderzoek laten zien dat de geteste droogextracten van vier van de vijf kruidenproducten geen antibacteriële activiteit vertonen. Het droogextract van het vijfde kruidenproduct vertoont wel antibacteriële activiteit tegen klinische isolaten van *E. coli* uit kippen en dit kruidenproduct is dus mogelijk ook van nut bij gevallen van coccidiose die worden gecompliceerd door additionele bacteriële besmettingen.

### 3.3.2 Dierstudies

Wat betreft de onderzoeken met dieren werd in eerste instantie gedacht aan geconditioneerde experimenten ter onderbouwing van dossiers voor registratie als diergeneesmiddel of diervoederadditief. Na de inventarisatie van de beschikbare middelen en gesprekken met diverse leveranciers bleek dat deze registratie niet wordt nagestreefd. Deels vanwege de kosten, maar ook omdat de wetgeving niet is afgestemd op registratie van complexe kruidenpreparaten. Er is daarom in overleg met de begeleidingscommissie gekozen voor demonstratieprojecten met veelbelovende of in de praktijk veel gebruikte middelen om een indruk te geven van de mogelijke effecten. Praktijkproeven met individuele middelen zijn belangrijk om de aandacht van de sector op deze producten te vestigen. Nadeel is dat de verkregen resultaten vaak slechts een aanvulling zijn op onderzoeken die de fabrikanten al hebben gedaan.

De praktijkstudies met melkvee gaven niet de door de fabrikanten geclaimde verlaging van het celgetal te zien. Het celgetal –een maat voor de aanwezigheid van (sub)klinische uierontsteking– was echter bij aanvang van de proef onverwacht laag of zelfs (bijna) normaal. De kans dat in zo'n situatie nog een positieve invloed van de kruidenmiddelen wordt waargenomen is dan ook klein. Op basis van deze proef kan er dus geen uitspraak gedaan worden over de effectiviteit van de geteste kruidenproducten.

De studies met varkens, waarbij middelen zijn gebruikt die groei en gezondheid positief zouden beïnvloeden gaven veelbelovende resultaten te zien. De verwachte effecten op basis van het literatuuronderzoek deden zich trendmatig voor bij de in de Fyto-V proef verstrekte kruidenmiddelen. Voor het verkrijgen van statistisch significante resultaten zijn groter opgezette studies met meer herhalingen nodig.

De trendmatige verbetering in groei, voederconversie, en/of vleeskwaliteit zoals die werd waargenomen in de varkensstudies, kon worden bevestigd met *ex vivo* onderzoek naar biomarkers in de levermonsters van de slachtvarkens. Zo werd voor alle drie de kruidenproducten waargenomen dat het totaal gehalte aan cytochroom P450 in de lever afneemt. Dit duidt er op dat de darmen minder zijn blootgesteld aan schadelijke stoffen. De statistische bewerking van de resultaten laat in dit geval geen significant verschil zien, mede door het feit dat de resultaten van de individuele dieren een vrij grote spreiding vertonen. Door deze interindividuele spreiding lijkt cytochroom P450 dan ook een minder geschikte indicator te zijn voor gezondheidseffecten als onder praktijkomstandigheden wordt gemeten. In aanvulling op de gehalteevaluatie van cytochroom P450 is in de levermonsters ook gekeken naar de gen-expressie van haem oxygenase (HMOX-1) en xanthine oxidoreductase (XOR) omdat bekend is dat beide enzymen meer door de lever worden aangemaakt bij oxidatieve stress. De resultaten lieten een significante afname zien (in vergelijking met de niet-behandelde controledieren) van de mRNA-expressie van HMOX-1 in de levers van die dieren die gevoerd zijn met de drie verschillende kruidenproducten. De mRNA-expressie van XOR daalde significant in één groep varkens, namelijk in de groep die voer kregen met een product dat kruiden(extracten) en vluchtige olie bevat. Ook bij de twee andere groepen varkens, die producten met vluchtige oliën kregen toegediend, werd een lagere expressie van XOR in de levers gemeten dan in de levers van niet behandelde controledieren. In deze gevallen was het verschil echter niet significant. De hier gepresenteerde resultaten maken aannemelijk dat de toevoeging van de drie geselecteerde kruidenmiddelen meetbare (positieve) veranderingen in het dier teweeg brengen. Op basis van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat onderzoek op moleculair niveau het mogelijk maakt om objectief de gezondheidseffecten van kruidenproducten in praktijkstudies aan te tonen; terwijl parameters als groei en voederconversie onder praktijkomstandigheden in sterke mate worden beïnvloed door factoren als management, voeding, genetica, huisvesting en klimaat, lijkt op basis van biomarkers een betrouwbaardere –onafhankelijk van externe invloeden– voorspelling te kunnen worden gedaan over het nut van kruidenproducten. Hiermee is het mogelijk geworden om een impuls te geven aan het op grotere schaal onderbouwen van de werkzaamheid van kruidenpreparaten in nauwe samenwerking met de praktijk.

De coccidiosechallenge bij leghenkuikens werd gedaan om te zien of kruidenmiddelen ook effect sorteren bij acute infecties. Deze proef is uitgevoerd in het kader van een project van de ASG betreffende alternatieve middelen voor pluimvee dat gelijktijdig met en parallel aan het Fyto-V project plaats vond. Hierbij heeft de Fyto-V werkgroep de te gebruiken kruidenpreparaten voor de ASG-proef geselecteerd. Voor de geselecteerde middelen was de door de fabrikanten/leveranciers verstrekte informatie zodanig van aard dat deze de geclaimde werking leek te onderbouwen; de claims gingen in de richting van de helft tot driekwart van de werkzaamheid van reguliere preparaten waar het gaat om vermindering van de darmlaesies door coccidiose. In het experiment (Lourens 2008, bijlage 2B3) konden echter geen positieve effecten van de kruidenmiddelen worden aangetoond. Deze uitkomst suggereert dat de speciaal voor vleeskuikens ontwikkelde kruidenproducten geen positief effect hebben op het verloop van coccidiose bij leghennen. De negatieve resultaten van deze proef zijn mogelijk ook te wijten aan de proefopzet die werd gehanteerd en die in eerste instantie is ontwikkeld om de werkzaamheid van enkelvoudige, sterk werkzame, (synthetische) geneesmiddelen te bewijzen. Wellicht is deze opzet minder bruikbaar voor het testen van –over het algemeen milder werkende– kruidenproducten. Omdat de positieve controle met een coccidiostaticum ook een zeer matig effect had, kan het ook zijn dat de gekozen methodiek ongeschikt was. Het challenge-model is namelijk in eerste instantie ontwikkeld voor slachtkuikens en mogelijk niet direct toepasbaar voor leghenkuikens. Deze proef moet dan ook vooral worden gezien als een aanzet tot de ontwikkeling van een model voor

leghennen, waarbij de juiste dosering van de kruidenmiddelen, leeftijd voor de inoculatie met de diverse *Eimeria*-stammen, meettijdstippen en periode waarin de dieren onderzocht worden, nog nader moeten worden vastgesteld.

Samenvattend kan het volgende worden geconcludeerd: De resultaten uit de varkensstudies zijn veelbelovend en geven aan dat praktijkproeven, in combinatie met *ex vivo* onderzoek naar biomarkers die gezondheidseffecten op moleculair niveau objectief kunnen kwantificeren, een goede mogelijkheid bieden voor het onderbouwen van de werkzaamheid van kruidenproducten (onder praktijkomstandigheden). De demonstratieproeven met koeien en kippen konden de door de fabrikanten/leveranciers geclaimde werking en ervaringsgegevens uit de dagelijkse praktijk van de veehouder niet bevestigen. Omdat de in dit project gebruikte onderzoeksmethodieken duidelijke beperkingen hebben laten zien is het echter niet mogelijk conclusies te trekken over de effectiviteit van de onderzochte kruidenproducten.

### 3.4 Aanbevelingen

- Aandacht voor de reproduceerbaarheid (standaardisatie) van de kruidenproducten.
- Onderzoek naar de geschiktheid van de gebruikte (*in vitro*) test-systemen voor het opsporen van antimicrobiële groeibevorderaars, cocciostatica, veterinair toegepaste antibiotica en/of (synthetische) hormonale residuen bij onderzoek aan kruiden. Inhoudsstoffen uit kruiden kunnen (in hoge doseringen) namelijk ook een antibacteriële, (anti-)oestrogene en/of (anti-)androgene activiteit vertonen. Hiermee moet bij de interpretatie van de testresultaten rekening worden gehouden om vals-positieve uitslagen ten gevolge van de toevoeging van diervoederadditieven op kruidenbasis te voorkomen.
- Onderzoek naar de identiteit en fysiologische activiteit van plantaardige componenten met een antimicrobiële, (anti-) oestrogene en/of (anti-)androgene activiteit omdat dit enerzijds bij kan dragen aan de validering van de bovengenoemde testsystemen en anderzijds mogelijke risico's kan uitsluiten.
- Uitbreiding en verdieping van onderzoek naar de mogelijke werkingsmechanismen van het uiergezondheid- en darmgezondheidsbevorderende effect van kruidenproducten en de ontwikkeling van nieuwe, relevantere onderzoeksparameters om effecten van kruiden in dit opzicht te meten.
- Aandacht voor de farmacokinetiek en metabolisatie van kruidenproducten, en/of de werkzame inhoudsstoffen hieruit, in het dier.
- Identificatie en implementatie van beter bruikbare fysiologische/klinische parameters voor het bepalen van de gezondheidseffecten van kruiden in praktijkstudies met dieren.
- Uitbreiding van het aantal biomarkers voor diergezondheid, met name ook richting indicatoren voor ontstekingsprocessen en het immuunsysteem.
- Onderzoek naar de eventuele interacties tussen kruiden en bepaalde bestanddelen van mengvoeders om de effecten van de toe te voegen kruiden te kunnen optimaliseren.

### 3.5 Output

- Bijlage 2A.1 Toetsing van geselecteerde preparaten; kwaliteitscontrole en in vitro biologische activiteit (Halkes et al., PhytoGeniX)
- Bijlage 2A.2 Fyto-V: Varkensstudies: Onderzoek naar biomarkers (Schricks et al., VFFT)
- Bijlage 2B.1 Kruidenpreparaten getest bij vleesvarkens, legkippen en melkvee
- Bijlage 2B.2 Kleijer-Ligtenberg, E. et al. Fyto-V varkensstudies. IEZ in opdracht van RIKILT, april 2008. Bundeling van de rapporten 2008.041, 2008.402 en 2008.403.
- Bijlage 2B.3 Effect van kruiden en kuikenkwaliteit op de respons van biologische leghenkuikens na een coccidiosebesmetting (Lourens en Jongbloed, ASG rapport 120, 2008)
- Bijlage 2B.4 Rapport Fyto-V melkvee experiment (Hansma, FIS)

## 4 Wettelijke regelingen

### 4.1 Introductie

Er werd gevraagd de huidige wetgeving in Nederland, Europa en enkele andere landen wat betreft het gebruik van kruiden bij landbouwhuisdieren te onderzoeken, de knelpunten te identificeren en te adviseren hoe deze knelpunten verantwoord kunnen worden opgelost. Onderzoek naar wettelijke regelingen inzake de toepassing van kruiden in de veehouderij betrof regelgeving over toepassing als voederbestanddeel, aanvullend voeder, voederadditief of diergeneesmiddel. Doel was te komen tot een aanvaardbaar registratietraject voor fytotherapeutica waarbij klinische effectiviteit, veiligheid voor het dier en de dierlijke productie en de volksgezondheid zijn gewaarborgd en met wetenschappelijk onderzoek onderbouwd.

Projectleider: dr. G.A. Kleter/dr. M.J. Groot (RIKILT).

### 4.2 Methode

Er is onderzoek gedaan naar de toepassing van de Europese regelgeving in andere Europese landen, een vergelijking gemaakt met de humane regelgeving voor kruidenpreparaten en functional foods om zo te komen tot mogelijk perspectiefvolle modellen voor kruiden voor dieren in Nederland.

Er was overleg met het Bureau Registratie Diergeneesmiddelen (BRD), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de European Medicines Agency (EMA), de voedsel en Waren Autoriteit (VWA) en de sector over knelpunten bij de registratie, en risico's van ongecontroleerd gebruik. Mogelijke toxicologische aspecten en eventuele risico's voor de volksgezondheid bij ongecontroleerd gebruik en de residuproblematiek waren nadrukkelijk aandachtspunt in deze fase. Verder is overlegd met de juridische afdeling van LNV over mogelijkheden voor uitzondering en ontheffing. Er is overlegd met het bedrijfsleven (zowel bedrijven die veevoederadditieven en reguliere diergeneesmiddelen maken als bedrijven voor fytotherapeutische diergeneesmiddelen en supplementen) over de kosten van en problemen bij registratie en er is met diverse groepen gesproken over mogelijke oplossingen hiervoor. Op het congres van de NVF (november 2006) is een lezing gehouden over wettelijke regelgeving over fytotherapie en dit moment is aangegrepen om de discussie met de sector op te starten.

### 4.3 Resultaten en discussie

Er is een rapport geschreven waarin de wettelijke regelingen voor verschillende toepassingen uitgebreid zijn beschreven, vergeleken met humane wetgeving en gebruik in andere landen en met aanbevelingen voor een alternatief registratiesysteem.

Specifieke wetgeving die het gebruik van kruiden bij dieren in algemene zin reguleert, ontbreekt momenteel nog. Afhankelijk van het toepassingsgebied en de gevoerde claim zijn verschillende



regelingen van toepassing op kruiden(producten). Kruiden kunnen worden gebruikt als diervoederingsrediënt, aanvullend voeder, diervoederadditief en als diergeneesmiddel. Voor gebruik als diervoeder geldt de eis dat het product veilig moet zijn, de kruiden die in de producten zijn verwerkt niet mogen voorkomen op lijsten van verboden stoffen en/of de dosering van de toegepaste kruiden onder geldende maxima blijven. Voor voedermiddelen mogen geen gezondheids- of medische claims worden gebruikt. Een medische claim maakt het product tot een diergeneesmiddel en dus registratieplichtig. De VWA stelt dat gedroogde kruiden onder de voedermiddelen kunnen vallen en extracten meer als additieven worden gezien. Zodra er iets geclaimd wordt zijn het additieven of diergeneesmiddelen. Een additief op een drager kan als aanvullend voedermiddel worden verkocht. Kruiden bevattende aanvullende voedermiddelen hebben wel degelijk een werking op de gezondheid en veelal slechts een zeer geringe voederwaarde. Dat er niets geclaimd mag worden, heeft als nadeel dat er behalve veiligheid ook geen werkzaamheid geëist kan worden. Een zeer groot aantal kruidenextracten staat genotificeerd als diervoederadditieven in de categorie aromatische stoffen. Hoewel de werkzaamheid van de additieven vóór 2010 met een dossier dient te worden onderbouwd, mogen de genoemde middelen tot dat moment vrij gebruikt worden. Bovendien staan in deze lijst genotificeerde aromatische botanische producten veel middelen die meer activiteit vertonen dan alleen de smaak bevorderen.

De biologische productiemethode is binnen Europa wettelijk vastgelegd en binnen de geldende wetgeving is het gebruik van voederadditieven uit de categorie aromatische stoffen en darmgezondheidsbevorderende stoffen verboden.

Zodra een preventieve of curatieve werking wordt geclaimd valt een middel onder de diergeneesmiddelenwet. Deze wetgeving is echter volledig ingesteld op enkelvoudige (synthetische) producten en kruidenextracten zijn altijd combinaties van vele stoffen die vaak ook variëren in samenstelling. Kruidenextracten zijn volgens het CVI per definitie combinatieproducten, de EMEA stelt echter dat een kruidenextract als één werkzame stof dient te worden beschouwd. Bij combinaties van kruiden wordt het product beschouwd als een combinatiepreparaat en dient het voordeel van de combinatie ten opzichte van de enkelvoudige stoffen te worden bewezen. Aangegeven werd dat registratie een zeer lastige opgave zou zijn en dat het beter zou zijn de kruiden in de voederhoek te houden. Daarbij is registratie een zeer duur traject. Diergeneesmiddelen worden beoordeeld door de EMEA en levensmiddelen en voedermiddelen door de EFSA. Beide organisaties kijken dus vanuit een ander perspectief naar kruidenmiddelen. Bij de humane kruidenpreparaten bestaat een mogelijkheid tot een vereenvoudigd registratietraject voor de zogenaamde traditionele kruidenpreparaten. Hierbij worden minder strenge eisen aan werkzaamheid gesteld zolang kwaliteit en veiligheid maar gegarandeerd zijn. Daarnaast bestaat er binnen de humane wetgeving de mogelijkheid gezondheidsclaims voor levensmiddelen te voeren, mits wetenschappelijk onderbouwd en erkend door de EU. Voor gebruik van kruidenmiddelen bij dieren zou een registratievorm moeten komen waarbij gebruik van kruidenpreparaten wettelijk mogelijk is voor de biologische landbouw. Hierbij dient de werkzaamheid, veiligheid voor het dier en de dierlijke productie en de volksgezondheid te zijn gewaarborgd en met wetenschappelijk onderzoek onderbouwd.

Een gezondheidsclaim voor food-grade kruidenpreparaten conform de humane situatie zou veel gunstiger zijn. Hierbij dient de gezondheidsclaim wetenschappelijk te zijn onderbouwd. Hiervoor zou een soort registratiesysteem kunnen worden opgezet voor nationaal gebruik van kruiden bij dieren, leidend tot een (in Nederland geldende) positieve lijst. Een andere mogelijkheid, die in het rapport niet

is opgenomen, is uitbreiding van de lijst genoemd onder artikel 19 van het Diergeneesmiddelenbesluit. Hier worden stoffen aangewezen, zoals rozenwater, venkelwater en zoethoutextract, waarop de registratieplicht niet van toepassing is. Als deze lijst uitgebreid zou kunnen worden met onderbouwde veilige kruiden, dan zouden er meer diergeneesmiddelen op basis van kruiden ontwikkeld kunnen worden. Deze bijlage is een aanvulling op de residurichtlijn en betreft stoffen waarvan de residuen niet schadelijk worden geacht voor de volksgezondheid. Hierbij gaat het dus niet over de mogelijke effecten op de gezondheid voor dieren. Bij aanvulling van de lijst met kruiden zou daarbij ook de gebruikte extractiemethode en de veilige dosering moeten worden vermeld.

In het buitenland wordt binnen Europa de Europese regelgeving gevolgd. Maar er waren ook een aantal creatieve oplossingen gevonden. Zo stelt de Spaanse wetgeving dat planten die traditioneel als geneeskrachtig beschouwd worden en zonder verwijzing naar therapeutische, diagnostische, en preventieve eigenschappen worden aangeboden bij dieren mogen worden toegepast. De Belgische biologische regelgeving noemt bij de toegelaten diervoedingssupplementen ook aromatische en eetlustopwekkende stoffen die uit natuurlijke producten bestaan. In Zwitserland mogen dierenartsen kruiden voorschrijven, ook als deze niet als diergeneesmiddel geregistreerd zijn. Mogelijk biedt de interpretatie zoals die door andere landen aan de Europese wetgeving wordt gegeven ook perspectieven voor de Nederlandse situatie en kan deze als voorbeeld dienen om te komen tot een eenvoudiger regeling voor het gebruik van kruiden voor dieren.

#### 4.4 Aanbevelingen

- Uitwerken van de aanbevelingen voor een alternatief registratiesysteem
- Onderzoek naar de mogelijkheden voor de uitbreiding van de lijst met stoffen zoals genoemd in artikel 19 van het Diergeneesmiddelenbesluit
- Onderzoek naar de mogelijke implementatie van toepassingen zoals deze in andere landen worden gebruikt om tot een eenvoudiger gebruik van kruiden te komen
- De problematiek van registratie van kruidenmiddelen Europees bespreekbaar maken door het schrijven van een *Position Paper* voor de EU.

#### 4.5 Output

- Groot, M.J., Noordam M.Y. en Kleter G.A. Werkpakket 3: Wettelijke regelingen over gebruik van kruiden bij landbouwhuisdieren. RIKILT Rapport 2007.017

## 5 Communicatie

### 5.1 Introductie

Een van de kennisvragen binnen het Fyto-V project was hoe door middel van communicatie bredere erkenning kan worden verkregen voor het belang van het ontwikkelen en onderzoeken van fytotherapeutica in Nederland. De projectgroep heeft, mede op basis van de vragen die over het project werden gesteld vanuit de betrokken sectoren en de publieksmedia, gesignaleerd dat er veel behoefte is aan onafhankelijke en objectieve kennis over deze materie. De projectgroep heeft een start gemaakt met het verzamelen en verspreiden van objectieve informatie over kruiden(producten) om zo de interesse voor onderzoek naar en ontwikkeling van fytotherapie bij diverse instituties te vergroten.. Hierbij werd beoogd om bij alle betrokkenen een reëel beeld te scheppen van de mogelijkheden en beperkingen van het gebruik van kruiden in de veehouderij.

Projectleider: drs. H. van Osch (HAS Den Bosch).

### 5.2 Methoden

Eerst werd de beschikbare kennis verzameld en geïnventariseerd (zie hoofdstuk 2 van dit eindverslag). Daarnaast is door contacten met de verschillende leveranciers en wetenschappers een kennisnetwerk opgezet om de interesse te vergroten voor fytotherapie als wetenschappelijk onderbouwde geneeswijze voor dieren. Hiervoor is gebruik gemaakt van het kennisnetwerk van Bioconnect en zijn contacten gelegd met de fytofarmaceutische industrie, onderzoeksinstituten en (inter)nationale universiteiten. Om het onderwijs in de fytotherapie (weer) nieuw leven in te blazen is er een onderwijsmodule geschreven voor het hoger agrarisch onderwijs. Ook is er een symposium georganiseerd over de rol van fytotherapie in een duurzaam diergezondheidsbeleid. Hierbij is zowel beschikbare kennis uit eerdere onderzoeken gepresenteerd als de uit dit project verkregen kennis. Tevens is er actief contact met de media gezocht en is via de pers en radio aandacht gevraagd voor dit onderwerp.

### 5.3 Resultaten en discussie

In het kader van het maken van de lijst met beschikbare preparaten is contact gelegd met veel leveranciers van kruiden en betrokken onderzoekers. Er werd een website opgezet ([www.fyto-v.nl](http://www.fyto-v.nl)), die via een directe link in het hoofdmenu van Biokennis ([www.biokennis.nl](http://www.biokennis.nl)) bereikbaar is. De site is sinds december 2006 in de lucht en geeft informatie over het project, de deelnemende instituten, samenvattingen van de resultaten, een overzicht van de publicaties en de databases met kruiden, preparaten, indicaties en doeldieren. De site heeft een Engelse parallelsite. Deze website wordt veel bezocht en er worden vragen gesteld over het onderzoek en de mogelijke toepassingen van kruidenmiddelen.

In de reguliere middelbare en hogere agrarische beroepsopleidingen, maar ook bij de studie diergeneeskunde wordt kennis van kruiden niet (meer) onderwezen. In het kader van het Fyto-V

project is bij de HAS Den Bosch een module ontwikkeld voor het hoger agrarisch onderwijs: "Plant, dier en gezondheid - toegepaste fytotherapie bij landbouwhuisdieren". Deze module is te zien als een eerste aanzet tot het herintroduceren van de fytotherapie in het onderwijs.

Door middel van een symposium op 17 januari 2008 is de implementatie van rationeel onderbouwde toepassingen van kruiden in de veehouderij onder de aandacht gebracht. Doel was tevens om een brug te slaan tussen de reguliere wetenschap en de fytotherapie. Het symposium was goed bezocht (150 bezoekers, zowel boeren, wetenschappers, beleids mensen en fabrikanten) en gezien de vele positieve reacties heeft het aan de doelstelling voldaan.

Tenslotte was er vanaf het begin veel aandacht van de media voor het Fyto-V project zodat ook via deze weg de beschikbare kennis kon worden verspreid. Daarnaast is ook actief de publiciteit gezocht met name richting LNV, de faculteit Diergeneeskunde en de VWA. Dit resulteerde in twee radio-interviews, en meer dan 20 artikelen. Deze artikelen zijn geplaatst in biologische en algemeen agrarische tijdschriften, in landelijke dagbladen, LNV circulaires en algemenere bladen. Meer specifiek zijn artikelen verschenen in het Tijdschrift voor Diergeneeskunde, het magazine "Dier en Arts" en in het Journaal van de Warenwet.

## 5.4 Aanbevelingen

- Opzet van een kennisloket voor vragen over het gebruik van kruiden en natuurproducten in de veehouderij, waarbij onder meer gebruik wordt gemaakt van de geactualiseerde en uitgebreide Fyto-V website.
- Aandacht voor fytotherapie in het onderwijs in alle geledingen, onder meer door uitbreiding van de HAS onderwijsmodule naar modules voor het middelbaar agrarisch onderwijs en universiteiten.
- Communicatie over dit thema tussen alle betrokken sectoren stimuleren en onderhouden door middel van regelmatig terugkerende symposia.

## 5.5 Output

### 5.5.1 *Onderwijs*

- Onderwijsmodule: Plant, dier en gezondheid, toegepaste fytotherapie bij landbouwhuisdieren. IEZ, juli 2007.(bijlage 4A.1)
- Verslagen van diepte-interviews tbv de onderwijsmodule (bijlage 4A.2)
- Presentatie onderwijsmodule (bijlage 4A.3)
- Docentenhandleiding onderwijsmodule (bijlage 4A.4)

### 5.5.2 *Symposium*

- Stagerapportage Symposium Fyto-V: Fyto - Diergezondheid in de toekomst, J. van Alebeek, S. Beekmans en N. Everts, HAS Den Bosch, februari 2008 (bijlage 4B.1)
- Persbericht symposium (bijlage 4B.2)
- Poster symposium (bijlage 4B.3)
- Programmaboekje symposium (bijlage 4B.4)
- Voordrachten op het symposium (bijlage 4B.5)

### 5.5.3 *Media belangstelling*

- Meer dan 20 artikelen en 2 radio interviews (bijlage 4C).

### 5.5.4 *Website (zie bijlage 4D)*

## **6 Kwaliteitsbewaking**

Het project is uitgevoerd door het RIKILT, in samenwerking met de Universiteit Utrecht, het IEZ, de ASG, het LBI, en de HAS Den Bosch. Het project Fyto-V is in oktober 2006 van start gegaan. De eerste halfjaarrapportage is in april 2007 opgeleverd en de tweede volgde eind oktober 2007. Voor dit project is een uitgebreid kwaliteitsbewakingstraject afgesproken en uitgevoerd. De projectgroep kwam eens per maand samen en eens in de drie maanden is een bijeenkomst met de begeleidingscommissie gehouden. De projectgroep kende een unieke samenstelling qua samenwerkende organisaties en qua verschillende disciplines. Productafspraken zijn nagekomen in een prettige werksfeer. Algemeen coördinator van het project was dr. M.J. Groot (RIKILT).

## 7 Discussie

Doel van dit project was meer kennis beschikbaar te maken over de toepassing van fytotherapeutische preparaten voor de biologische sector door professionalisering van het vakgebied, het transparant maken van de mogelijkheden wat betreft beschikbare preparaten, onderzoek naar kwaliteit en werkzaamheid, het in kaart brengen van de wettelijke knelpunten en een verbeterde communicatie over de toepassingen van kruidenproducten bij dieren. Het gebruik van kruiden en haar combinatie van werkzame (bio-actieve) stoffen is een vakgebied met potentieel voor het ontwikkelen van een meer 'natuurlijker veehouderijsysteem'. Niet alleen voor de biologische veehouderij, maar het vakgebied kan een rol spelen in het verduurzamen van het veehouderij-systeem (reduceren antibiotica gebruik en risico op resistentievorming). De beschikbaarheid én onderbouwing van de werkzaamheid van kruidenpreparaten (fytotherapeutica) voor de (biologische) veehouder is momenteel nog beperkt.

Uit het onderzoek naar de beschikbare preparaten bleek dat er zeer veel preparaten op de markt zijn, met name voor darmgezondheid en weerstand. Omdat registratie als diergeneesmiddel kostbaar is en in veel gevallen niet haalbaar wegens de complexe aard van de producten, worden de meeste van deze kruidenproducten dan ook als aanvullend diervoeder of diervoederadditief verkocht. Hoewel het hier dus veelal geen diergeneesmiddelen betreft verdient het toch aanbeveling de effecten van deze kruidenmiddelen op de gezondheid van de dieren objectief vast te stellen, zodat het voor veehouders mogelijk wordt deze middelen rationeel toe te passen bij hun dieren en het voor dierenartsen mogelijk wordt hiermee bij de behandeling rekening te houden. Het ontsluiten van internationaal verzamelde kennis, het documenteren van Nederlandse ervaringen en het vermeerderen van kennis over de werkzaamheid door middel van Nederlands onderzoek en onderwijs op dit gebied kunnen, met name in samenhang, de basis vormen voor een verantwoord gebruik van kruidenmiddelen in de veehouderij. Een dergelijk proces zal tevens de groei en professionalisering stimuleren van de sectoren die zich hiermee bezighouden; dit bleek reeds uit de vele positieve reacties die de projectgroep vanuit de betrokken sectoren in het eerste projectjaar ontving. Het is daarom van belang dit proces te continueren.

Tot nu toe is het een probleem om de subtiele, multifactoriële effecten van kruiden, die niet curatief maar vooral preventief (weerstandshogend) beogen te werken, in harde onderzoeksmodellen zichtbaar te maken. De bestaande modellen, die in eerste instantie zijn ontwikkeld om de werkzaamheid van enkelvoudige, sterk werkzame, (synthetische) geneesmiddelen te bewijzen, lijken hiervoor minder geschikt. De varkensstudie uitgevoerd in het kader van het Fyto-V project heeft laten zien dat praktijkproeven, in combinatie met *ex vivo* onderzoek naar biomarkers die gezondheidseffecten op moleculair niveau objectief kunnen kwantificeren, in dit opzicht van meer nut kunnen zijn voor het onderbouwen van de werkzaamheid van kruidenproducten. Deze koppeling van de praktijksituatie aan biomarker-onderzoek maakt het mogelijk de doelgroep goed te bedienen – waarbij zelfs rekening kan worden gehouden met specifieke managementfactoren op de individuele bedrijven– en tegelijkertijd kruidentoepassingen met algemeen geaccepteerde wetenschappelijke methodieken (in de humane functional foods sector is het gebruik van dit soort biomarkers ter onderbouwing van claims geaccepteerd in de EU) te onderbouwen en te optimaliseren. In een demonstratieproject is dit bij varkens gedaan, waarbij gekeken werd naar oxidatieve stress op cellulair niveau. Dit soort onderzoek moet uitgebreid worden naar andere diersoorten en naar meerdere

specifieke biomarkers (bijvoorbeeld voor ontstekingen of glucose-stofwisseling). Het Fyto-V project heeft laten zien dat gezondheidsbevorderende effecten van kruidenproducten bij varkens potentieel objectief te meten zijn door middel van specifieke biomarkers. Hierdoor sluit dit onderzoek aan bij andere lopende projecten zoals Biologisch Gezonder (kippen) en Weerbaar Vee (melkvee), die ook streven naar de ontwikkeling van objectieve diergezondheidsparameters. Samenwerking met deze projecten wordt daarom aanbevolen.

Indien het gebruik van kruidenproducten een bijdrage kan leveren aan het verbeteren van de diergezondheid wordt het mogelijk langs die weg, met behoud van optimaal dierenwelzijn, het gebruik van antibiotica terug te dringen.

In dit verband lijkt het gebruik van kruidenproducten vooral van nut te zijn ter preventie, met name in perioden waarin dieren kwetsbaarder zijn voor ziekten, door bijvoorbeeld verandering in voeding, huisvesting en klimaat. Kruidenproducten kunnen, mits met beleid ingezet in een goed managementsysteem, helpen om dieren gezond te houden. Kruidenproducten kunnen de effecten van slecht management of slechte kwaliteit van voer niet compenseren en ook niet dienen ter vervanging van het therapeutisch gebruik van antibiotica en andere diergeneesmiddelen. Voor een verdere ontwikkeling van dit vakgebied is nog veel onderzoek nodig en zullen de wettelijke mogelijkheden voor het gebruik van werkzame, veilige kruidenmiddelen moeten worden vergroot. De resultaten van dit project hebben hiervoor een basis gelegd. Aanbevolen wordt deze basis te verstevigen en het vakgebied in Nederland verder te professionaliseren door:

- het onderwijs op dit gebied op alle niveaus te bevorderen;
- gegevens over beschikbare kruidenproducten en hun werkzaamheid transparant te maken door het onderhouden en uitbreiden van de Fyto-V databases en website;
- voortzetten en thematisch uitbreiden van dierstudies in de praktijk, gericht op het in kaart brengen van werkzame kruidenproducten waarbij de gezondheidseffecten worden gekwantificeerd door middel van relevante biomarkers;
- ontwikkelen van protocollen voor de kwaliteitscontrole en reproduceerbaarheid (standaardisatie) van kruidenproducten;
- uitwerken van een passende registratie voor kruidenproducten in wet- en regelgeving.



## 8 Conclusies

Het Fyto-V project was er primair op gericht om meer kennis beschikbaar te krijgen over de mogelijkheden voor de toepassing van kruidenproducten in de biologische veehouderij. De kennis die in dit project is opgedaan lijkt ook relevant voor de reguliere veehouderij. Immers, de problemen met de diergezondheid in de reguliere veehouderij zijn (deels) vergelijkbaar met die van de biologische veehouderij en ook hier wordt gestreefd naar preventie in plaats van behandeling van dierziekten en wordt gezocht naar alternatieven voor het gebruik van antibiotica. De belangrijkste conclusies van het onderzoek zijn:

- In Nederland is reeds een relatief groot aantal kruidenproducten te koop. Het gebruik van deze producten wordt beperkt omdat het wettelijk kader, de kwaliteitscontrole en de beoordeling van de werkzaamheid onvoldoende zijn afgestemd op dit soort producten. Daarnaast zijn gegevens over kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid onvoldoende beschikbaar voor de gebruiker.
- Kennisoverdracht –waaronder het opzetten van een website met relevante informatie, de organisatie van symposia en het ontwikkelen van onderwijsmodules– is hiervoor van groot belang.
- Er zijn op dit moment een aantal analytische en *in vitro* onderzoeksmodellen beschikbaar om de kwaliteit en veiligheid van de kruidenmiddelen objectief te kunnen beoordelen. Een verdere validatie van deze testen en het ontwikkelen/exploreren van nieuwe testen is echter noodzakelijk.
- Voor een aantal van de in dit project geselecteerde kruidenproducten is de geclaimde werking aannemelijk gemaakt met laboratoriumproeven (potentiele effecten op uiergezondheid bij melkvee en op darmgezondheid bij varkens) en dierstudies (darmgezondheid bij varkens). De laboratoriumproeven en dierstudies hebben ook laten zien dat er nog kennislacunes zijn en dat nog slechts een beperkt aantal geschikte onderzoeksparameters voor handen is om de werking van kruidenproducten onder praktijkomstandigheden objectief aan te tonen.
- Er is geen duidelijke regelgeving die geschikt is voor kruidenproducten met een complexe samenstelling en waarbinnen de werking van kruidenproducten door de leveranciers helder kan worden gecommuniceerd naar de gebruikers. Mede hierdoor is de acceptatie van kruidenproducten door veehouder, dierenarts en adviesorganen in de landbouwsector relatief laag.

## 9 Aanbevelingen

- Professionalisering van de toepassing van kruiden(producten) in de biologische (en reguliere) veehouderij vereist nader wetenschappelijk onderzoek naar kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, aanpassingen in de wetgeving en het bevorderen van onderwijs en kennisoverdracht.
- Om de kwaliteit en veiligheid van kruidenproducten te kunnen borgen, dienen gestandaardiseerde kwaliteitscontroles ontwikkeld en/of geïmplementeerd te worden. Hieronder valt ook de validatie van bestaande onderzoeksprotocollen voor toezicht op de kwaliteit van veevoedergrondstoffen en veevoerders.
- Wetenschappelijk onderzoek naar het werkingsmechanisme en de werkzaamheid (en de beperkingen in dit opzicht) van kruidenproducten moet worden geïntensiveerd met gebruik van recente ontwikkelingen op het gebied van biomarkers als gezondheidsparameters. Hierbij gaat de voorkeur uit naar praktijkstudies met verschillende diersoorten (pluimvee, varkens, melkvee en melkgeiten) waarin positieve effecten (bevordering darmgezondheid, weerstand) maar ook mogelijke negatieve effecten (verminderde groei, toxiciteit) van kruidengebruik objectief worden gemeten.
- Er dient een transparant wettelijk kader ingesteld te worden dat geschikt is voor kruidenproducten met een complexe samenstelling en waarbinnen de werking van kruidenproducten door de leveranciers helder kan worden gecommuniceerd naar de gebruikers. In eerste instantie wordt geadviseerd om een alternatief registratiesysteem voor kruidenproducten met een onderbouwde gezondheidsclaim te ontwikkelen en/of de lijst genoemd onder artikel 19 van het Diergeneesmiddelenbesluit uit te breiden met kruiden(producten). De interpretatie van de Europese regelgeving zoals die door sommige andere landen wordt gehanteerd biedt ook perspectieven voor de Nederlandse situatie en kan als voorbeeld dienen om te komen tot een eenvoudiger regeling voor het gebruik van kruiden voor dieren. Deze aanpassingen van de huidige wetgeving kunnen mogelijk bijdragen aan een toenemend gebruik van kruidenproducten
- Het verdient tenslotte aanbeveling om het onderwijs over kruiden(producten) op alle niveaus (MBO/HBO/universitair) te bevorderen en de kennisoverdracht aan de betrokken beroepsgroepen te continueren (bijvoorbeeld door middel van informatieve websites, publicaties in de vakpers en symposia).

# Bijlage I Inhoudsopgave van de bijlagen bij eindrapport Fyto-V

Alle bijlagen zijn digitaal beschikbaar op:

- [www.rikilt.wur.nl](http://www.rikilt.wur.nl) (onder publicaties / rapporten)
- [www.fyto-v.nl](http://www.fyto-v.nl)

## Bijlage 1 Beschikbare preparaten

*in deel 2*

- 1.1 Veelbelovende preparaten: stand van zaken, Deelverslag project Fyto-V, IEZ, april 2007.
- 1.2 Tussenverslag bij het afsluiten van de eerste termijn van het Fyto-V project.

## Bijlage 2 Toetsing geselecteerde preparaten

*in deel 3*

### 2A Kwaliteitsanalyses en bio-assays

- 2A.1 Toetsing van geselecteerde preparaten; kwaliteitscontrole en in vitro biologische activiteit.
- 2A.2 Fyto-V: Varkensstudies: Onderzoek naar biomarkers.

*in deel 4*

### 2B Dierstudies

- 2B.1 Kruidenpreparaten getest bij vleesvarkens, legkippen en melkvee.
- 2B.2 Fyto-V varkensstudies. IEZ in opdracht van RIKILT, april 2008. Bundeling van de rapporten 2008041, 20080402 en 20080403.
- 2B.3 Effect van kruiden en kuikenkwaliteit op de respons van biologische leghenkuikens na een coccidiosebesmetting.
- 2B.4 Rapport Fyto-V melkvee experiment.

## Bijlage 3 Wettelijke regelingen

*in deel 5*

- 3 Wettelijke regelingen over gebruik van kruiden bij landbouwhuisdieren, RIKILT Rapport 2007.017.

## Bijlage 4 Communicatie

*in deel 6*

### 4A Onderwijs

- 4A.1 Plant, dier en gezondheid, toegepaste fytotherapie bij landbouwhuisdieren. HAS 2007.
- 4A.2 Interviews.
- 4A.3 Docentenhandleiding bij de onderwijsmodule.

*in deel 7*

### 4B Symposium

- 4B.1 Stagerapportage symposium fyto-V.
- 4B.2 Persbericht symposium (bijlage 10.1).

- 4B.3 Poster en uitnodiging symposium (bijlage 10.2).
- 4B.4 Programmaboekje symposium (bijlage 10.3).
- 4B.5 Voordrachten op het symposium (bijlage 10.4).
- 4B.6 Deelnemerslijst (bijlage 10.5).

#### *in deel 8*

##### *4C Mediabelangstelling*

- 4C.1 2 november 2006: Persbericht RIKILT, BIOLOGICA en NVF: Nieuw project: geneeskrachtige planten als alternatief voor antibiotica.
- 4C.2 30 november 2006: Resource: Veevoer met peper en knoflook, door Willem Koert.
- 4C.3 November 2007, V-Focus: Antibiotica, het maakt meer kapot dan je lief is, door ing. Alice Booij.
- 4C.4 December/januari 2006/2007: Nederlands Tijdschrift voor Fytotherapie: Fytotherapie bij dieren; verslag van het najaars-symposium van de NVF, door S. Halkes-Pos.
- 4C.5 Februari 2007 De Molenaar: Hoopvolle resultaten, nog veel werk aan winkel, door Carolien Makkink.
- 4C.6 Februari 2007 Beyond Medicine: Nieuw antibacterieel medicijn, In Nederland weet men van niets.....
- 4C.7 27 februari 2007, Trouw, Economie, Bioboer wil studie naar kruiden, door Jeroen den Blijker.
- 4C.8 27 maart 2007, Hoezo Radio, Dieren aan de kruiden, radio interview met Maria Groot (te beluisteren via fyto-v.nl, publiciteit).
- 4C.9 April 2007, Biologische landbouw inspireert, Minder antibiotica met fytotherapie, interview met Johanna Fink-Gremmels door Sjors Willems.
- 4C.10 April 2007, Melkveemagazine, april nr. 4. Antibiotica vervangers serieus genomen, door Erik Colenbrander.
- 4C.11 15 mei 2007 Hoezo Radio. Kruidige veehap, radio interview met Maria Groot (te beluisteren via fyto-v.nl, publiciteit).
- 4C.12 15 mei 2007 ANP bericht op diverse sites (Nu.nl, Telegraaf, Volkskrant).knoflook en kaneel voor koe en kip.
- 4C.13 25 mei 2007, Intermediair, Cartoon Koeien groeien beter door knoflook, van Bas van der Schot.
- 4C.14 Juli/augustus 2007, Berichten Buitenland, Fenolen als functionele voedingsingrediënten, door Rob Barnhoorn, pagina 8 en 9.
- 4C.15 Augustus 2007, Landleven, Kruiden voor nerveuze kippen, door Esther van Middendorp.
- 4C.16 Januari 2008, Tijdschrift voor Diergeneeskunde, Ministerie investeert in kruidenonderzoek, door Maria Groot, Johanna Fink Gremmels en Tedje van Asseldonk.
- 4C.17 Januari 2008, Melkveemagazine, Effect van kruiden niet bewezen, door Joyce Cornelissen.
- 4C.18 6 februari 2008, Agrarisch dagblad, Wet hindert toepassing kruiden.
- 4C.19 Februari 2008, Dier en Arts, Symposium Fyto, diergezondheid in de toekomst, door Maria Groot, Jolijn van Alebeek, Susan Beekmans en Nienke Everts.
- 4C.20 Februari 2008, Agrarisch Dagblad, Wet hindert toepassing kruiden.
- 4C.21 Februari 2008, De Molenaar, Fytoproducten voor gezondheid, door Carolien Makkink (bijlage 11.21).
- 4C.22 Maart 2008, Ekoland Fyto-V, met de V van veelbelovend, door Liesbeth Idema.
- 4C.23 Juni 2008, Bio-Kennis, Biologische alternatieven voor antibiotica.
- 4C.24 Juli 2008, Journaal van de Warenwet, Kruiden voor dieren, knelpunten in de wetgeving, door Maria Groot.
- 4C.25 2008, Bioconnect, Kruiden goed voor dier en maatschappij.

#### *in deel 9*

##### *4D Website*

- 4D.1 Homepage.

- 4D.2 Disclaimer.
- 4D.3 Legenda bij databases.
- 4D.3a Legenda bij databases, vervolg.
- 4D.4 Kruidendatabase.
- 4D.4a Kruidendatabase, vervolg 1.
- 4D.4b Kruidendatabase, vervolg 2.
- 4D.5 Leveranciers.
- 4D.5a Leveranciers, vervolg (preparatenoverzicht).
- 4D.5b Leveranciers, vervolg (leveranciersoverzicht).
- 4D.6 Databases per diersoort.
- 4D.6a Database rund.
- 4D.6b Database kleine herkauwers.
- 4D.6c Database varken.
- 4D.6d Database pluimvee.
- 4D.7 Wetgeving.
- 4D.8 Definities.
- 4D.9 Publiciteit.
- 4D.10 Symposium.
- 4D.11 Definitie fytotherapie.
- 4D.12 Module HAS.
- 4D.13 Dierproeven.
- 4D.14 Preparaten.
- 4D.15 Laboratorium.
- 4D.16 Resultaten.
- 4D.17 Homepage in het Engels.

## Bijlage II Afkortingen

AMGB	AntiMicrobiële GroeiBevorderaars
ASG	Animal Sciences Group (Universiteit Wageningen)
ATC vet code	Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal products
BRD	Bureau Registratie Diergeneesmiddelen
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CIDC	Centraal Instituut Dierziekte Controle
CVI	Centraal Veterinair Instituut
EFSA	European Food Safety Agency
EMA	European Medicines Agency
FD	Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
FIS	Feed Innovation Services
GLP	Good Laboratory Practice
HAS	Hogere Agrarische School
HBO	Hoger Beroeps Onderwijs
HMOX-1	haem oxygenase
IEZ	Institute for Ethnobotany and Zoopharmacognosy
LBI	Louis Bolk Instituut
LNV	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
LNV-DK	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, Directie Kennis
LNV-VD	Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
MBO	Middelbaar Beroeps Onderwijs
NVF	Nederlandse Vereniging voor Fytotherapie
PGX	PhytoGeniX
PMN's	polymorf-kernige granulocyten
PC	PraktijkCentrum voor de Varkenshouderij
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
VWA	Voedsel en Waren Autoriteit
XOR	xanthine oxidoreductase