

Promotie Tom van der Heijden, 1 april jl.

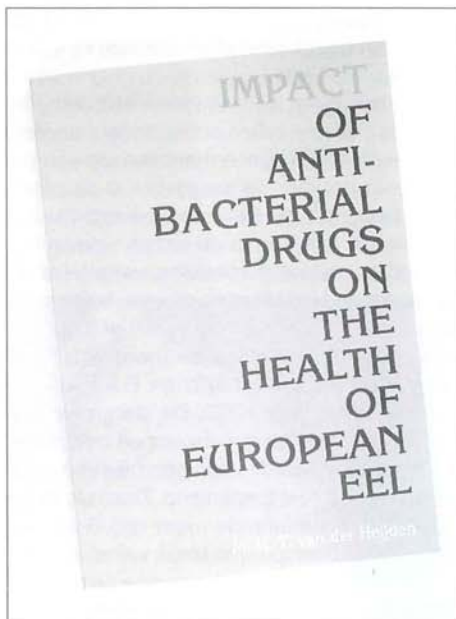
Invloed van antibacteriële medicijnen op de gezondheid van Europese aal

Ronald Faber

Maandag 1 april jl., was een speciale dag voor Tom van der Heijden. Hij promoveerde aan de Landbouwwuniversiteit Wageningen op het proefschrift getiteld: 'Impact of antibacterial drugs on the health of European eel'. Ondanks de datum had de promotieplechtigheid een serieus karakter. Promotor was de hoogleraar Dr. E.A. Huisman (Visteelt en Visserij), terwijl Dr. J.H. Boon (Visteelt en Visserij) en Dr. J.H.W.M. Rombout (Experimentele Diermorphologie en Celbiologie) optraden als co-promotoren. Hieronder volgt een aangepaste samenvatting van het proefschrift.

De intensieve houderij methoden, welke worden toegepast voor het kweken van vis, gaan gepaard met een verhoogde prevalentie van infectieziekten ten gevolge van een combinatie van een hoge infectiedruk en een verminderde weerstand van de dieren. Om verliezen ten gevolge van bacteriële infectieziekten te beperken worden onder andere antibacteriële medicijnen aan de vis toegediend. Vooral bij overdadig gebruik zullen deze echter, naast de zo belangrijke antibacteriële eigenschappen, een aantal nadelige effecten hebben. In dit verband moet gedacht worden aan het ontstaan van tegen de gebruikte antibacteriële middelen resistente bacteriën, geneesmiddelresiduen in consumptievis en milieu, maar ook aan een negatieve invloed op de gezondheid van de vis.

Gedurende het afgelopen decennium is het



◆ Proefschrift van M.H.T. van der Heijden.

aantal aanwijzingen toegenomen dat erop duidt dat bepaalde, ook in de visteelt toegepaste, geneesmiddelen bijwerkingen in de vorm van stimulatie of remming van het immuunsysteem vertonen. Een mogelijke immunosuppressie als gevolg van medicatie is echter ongewenst omdat een efficiënte werking van het afweermechanisme zowel van belang is voor de uiteindelijke eliminatie van het pathogeen waarvoor de therapie werd ingesteld,



◆ Assortiment van in de visteelt gebruikte medicijnen.

als voor de weerstand tegen een eventueel volgende infectie. Stimulatie van de weerstand is daarentegen een gunstig effect dat volkomen past bij het doel van een farmacotherapie.

Zowel positieve als negatieve effecten van geneesmiddelen zullen onder andere bepaald worden door het concentratieverloop van het middel in het dier. In het eerste in dit proefschrift beschreven experiment werd daarom de kinetiek van een in de visteelt veelvuldig toegepast middel, flumequine, vergeleken bij drie, voor de Nederlandse situatie, belangrijke vissoorten, te weten gewone karper (*Cyprinus carpio* L., 1758), Afrikaanse meerval (*Clarias gariepinus* Burchell, 1822) en Europese aal (*Anguilla anguilla* L., 1758). De dieren werden op dezelfde manier gehuisvest en behandeld en flumequine werd in een gebruikelijke dosis eenmalig peroraal toegediend. Zoals uit analyses van het, gedurende meer dan 6 weken, verzamelde bloedplasma bleek waren er significante verschillen in onder andere de hoogste gemeten plasmaconcentratie en in de distributie- en eliminatiehalfwaardetijd van flumequine tussen de soorten. Dit betekent dat voor een gelijkwaardige werkzaamheid en ter voorkoming van residuen in consumptievis, dosering en wachttijd aangepast dienen te worden per vissoort.

Zeer opvallend was de uitermate trage eliminatie van flumequine in plasma van de aal. Het was daarom interessant om te kijken naar de verdeling van flumequine over de belangrijkste weefsels in deze vissoort. Het middel bleek een nogal homogene verdeling te vertonen en

slechts zeer langzaam weer vrij te komen vanuit de onderzochte weefsels. Dit zou, naast een minimale biotransformatie en actieve excretie, een mogelijke bijdrage kunnen leveren aan de waargenomen langzame eliminatie. Na ruim 6 weken was de flumequineconcentratie in de weefsels nog hoog genoeg voor remming van de groei van de meest belangrijke, voor aal pathogene bacteriën. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het gebruik van flumequine in de aalmesterij, maar benadrukt tevens het eerder genoemde gevaar voor residuen in aal bestemd voor consumptie. De lange verblijfsduur van het farmacon in de verschillende weefsels maakt aal bovendien tot een geschikt model voor de bestudering van een eventuele invloed van flumequine op de natuurlijke weerstand en de hiermee geassocieerde gezondheidsstatus van de vis.

Gebrek aan passende testen maakte de ontwikkeling van gereedschap voor de bepaling van een aantal immunologische parameters noodzakelijk. Er werd gekozen voor *in vivo* testen omdat hiermee het probleem van extrapolatie van *in vitro* verkregen resultaten naar de praktijksituatie omzeild wordt. In eerste instantie werden monoclonale antilichamen tegen immunoglobuline van de aal gemaakt onder andere ter bepaling van eventuele veranderingen in relatieve en absolute aantallen B-lymfocyten in perifeer bloed. Vervolgens werd een *in vivo* lymfocyt-stimulatie-test ontwikkeld waarmee een indruk verkregen kan worden van de proliferatiecapaciteit van lymfocyten, die van eminent belang is bij de initiatie van zowel cellulaire als humorale immunoresponsen.

Gebruik makend van genoemde technieken is gebleken dat flumequinebehandeling bij aal een stimulatie van lymfocyten teweegbrengt. Het feit dat het relatieve aantal B-lymfocyten in perifeer bloed significant verlaagd werd leidde tot de conclusie dat flumequine waarschijnlijk T-lymfocyten aanzet tot proliferatie. Hierdoor zouden met flumequine behandelde aalen mogelijk op een meer efficiënte manier kunnen reageren op infecties, omdat T-lymfocyten

een sleutelrol vervullen in vrijwel alle specifieke immunoresponsen.

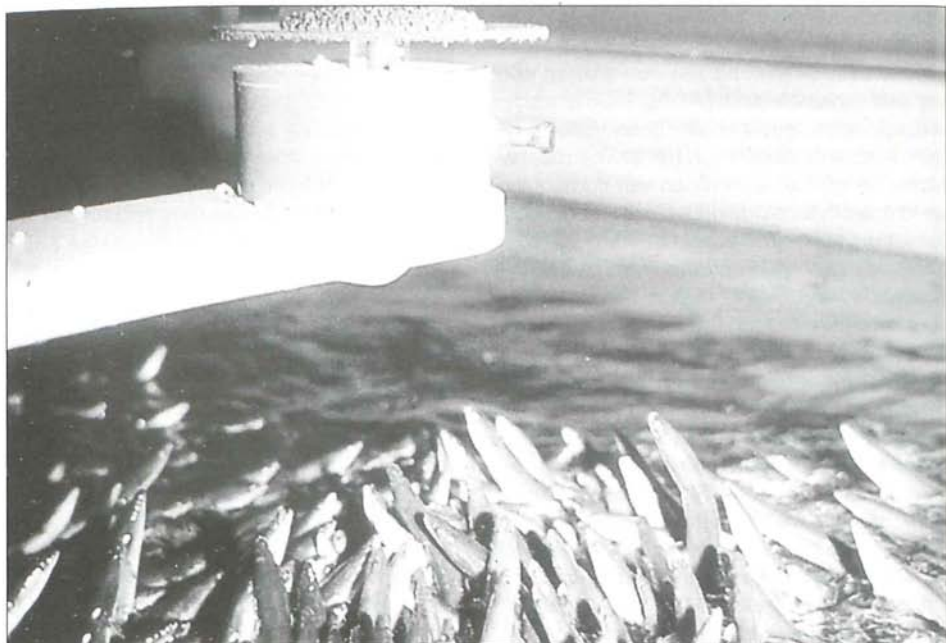
Kennis over de invloed van een stof op een bepaald immunologisch proces, zoals lymfocytenproliferatie, geeft echter geen volledig inzicht in de effectiviteit van het afweermecanisme als geheel. De invloed van flumequine werd daarom tenslotte onderzocht met behulp van een challenge model. Aal werd hiervoor experimenteel geïnfecteerd met infectieuze larven van *Anguillicola crassus*, een algemeen voorkomende parasitaire nematode van de zwemblaas in aal. Naast flumequine werd voor dit experiment tevens een groep dieren behandeld met oxytetracycline, een in de visteelt toegepast antibioticum met immunosuppressieve eigenschappen. Het uiteindelijk in de zwemblaas aangetroffen aantal nematoden in aal behandeld met flumequine was lager dan in de niet-gemedicineerde controle-vissen en significant lager dan in de met oxytetracycline behandelde aal. De betere bescherming tegen deze parasiet na toediening van flumequine is

een indicatie voor een verhoogde weerstand van de aal als gevolg van de behandeling met dit middel. Specifieke antilichamen tegen de wormen konden in geen van de behandelingsgroepen worden aangetoond, hetgeen aangeeft dat het waargenomen verschil in protectie waarschijnlijk moet worden toegeschreven aan een effect op de cellulaire respons.

Toepassing van genoemde resultaten betekent voor de praktijk van de aalmesterij dat flumequine, ook gezien de in de literatuur beschreven relatief hoge gevoeligheid van de belangrijkste vispathogenen hiervoor, een effectief middel kan zijn ter bestrijding van bacteriële infecties in de vroege fasen van het afmesten. Gebruik in de latere fasen wordt afgeraden gezien het risico voor residuen in de af te zetten vis. Met klem moet erop gewezen worden dat het gebruik van medicijnen geen onderdeel van de bedrijfsvoering mag worden. Alleen met verantwoord medicijngebruik kunnen problemen met resistentie en contaminatie van consumptievis en effluent worden be-



◆ De promovendus bij het nemen van een bloedmonster.



◆ Palingen onder een voerautomaat in een intensief systeem.

perkt. De grote verschillen met betrekking tot de kinetiek van flumequine tussen verschillende vissoorten, die uit het onderhavige onderzoek naar voren kwamen, in combinatie met andere variabelen, zoals de reeds langer bekende invloed van de omgevingstemperatuur op de farmacokinetiek in poikilotherme organismen, geven aan dat het vrijwel onmogelijk

is om op grond van de huidige resultaten uitspraken te doen over het gebruik van antibacteriële middelen in de visteelt in het algemeen. Voor een completer beeld is verder onderzoek op dit gebied gewenst, waarbij de mogelijkheden van clustering van verwante vissoorten en een modelmatige benadering in beschouwing dienen te worden genomen.

Advertentie

ENKEV

De Toek 2, 1131 PB Volendam Postbus 3, 1130 AA Volendam
Tel.: 0299-364355. Fax: 0299-368409.