



landbouw, natuur en
voedselkwaliteit



Natuurlijke Weerstand - (on)mogelijkheden voor het beleid

Verslag van een workshop op 29 juni 2007

W.J. van der Weijden (CLM)

F.C. van der Schans (CLM)

m.m.v.

E.G.M. van Klink (ministerie van LNV)

M. Snijdelaar (ministerie van LNV)

oktober 2007

**Natuurlijke weerstand -
(on)mogelijkheden voor het beleid**

Verslag van een workshop op 29 juni 2007

Inhoud

Woord vooraf	
Samenvatting	
1 Welkom en introductie namens het ministerie van LNV	1
2 Inleiding door dagvoorzitter Jan Staman	2
3 Diergezondheid en immunomodulatie van de natuurlijke weerstand, inleiding prof. dr. ir. Huub Savelkoul	3
3.1 Probleemstelling	3
3.2 Immunomodulatie en ziekteverweer	3
3.3 Versterking van de weerstand door immunomodulatie	4
3.4 Discussiepunten	4
4 Reactie prof. dr. Arjan Stegeman	5
5 Reactie prof. dr. Willem van Eden	6
6. Discussie over het belang van natuurlijke weerstand	7
7 Discussie over beleid	11
8 Slotronde	12
9 Slotwoord door mr. Alida Oppers	13
10 Wat kan het diergezondheidsbeleid met het concept “natuurlijke weerstand”?	14
10.1 Onderzoek en praktijkleren met natuurlijke weerstand	15
10.2 Communicatie naar de praktijk	15
10.3 Europees netwerk ‘natuurlijke weerstand’	16
10.4 Natuurlijke weerstand in het beleid	16
Bijlage 1 Deelnemers en toehoorders workshop	17
Bijlage 2 Sheets bij lezing prof. dr. ir. Huub Savelkoul	18

Woord vooraf

Op 29 juni 2007 heeft het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit in samenwerking met CLM Onderzoek en Advies in Den Haag een workshop gehouden met als thema "Natuurlijke weerstand, (on)mogelijkheden voor het beleid". Deze workshop werd gehouden in het kader van de voorbereiding van de samenstelling van de nieuwe Nationale Agenda Diergezondheid van LNV.

Voor de inhoudelijke discussie tijdens deze workshop was een groep experts uitgenodigd. Vanuit het ministerie van LNV was een brede delegatie als toehoorder aanwezig. In de bijlage staat de complete lijst van aanwezigen.

De workshop werd geleid door Jan Staman (directeur van het Rathenau Instituut). Frits van der Schans en Wouter van der Weijden (CLM) hebben, met medewerking van Ed van Klink en Mirjam Snijdelaar van de Directie Kennis van LNV, het verslag opgesteld.

Op verzoek van LNV heeft het CLM na afloop een aantal aanbevelingen geformuleerd voor het beleid. Deze staan vermeld aan het eind van dit verslag.

Samenvatting

De huidige diergezondheidszorg leunt, waar het gaat om infectieziekten, op een scala van preventieve en curatieve methoden. Naast algemene dierzorg zijn de belangrijkste methoden: bedrijfshygiëne, vaccinatie en (in geval van bacteriële infecties) gebruik van antibiotica. Vindt toch een uitbraak plaats van een bestrijdingsplichtige ziekte, dan moet de overheid in veel gevallen overgaan tot verdergaande maatregelen, zoals vervoersverboden, ruiming en noodvaccinaties.

Hoewel deze methoden serieuze beperkingen kennen, staat vast dat hygiëne, vaccinatie, ruiming en antibiotica ook in de toekomst onmisbaar zullen blijven om dierziekten te voorkomen en te bestrijden. Wel bestaat er behoefte aan een verbreding van het repertoire aan methoden. Eén potentiële methode die steeds meer in de belangstelling staat is: versterking en betere benutting van de natuurlijke weerstand van het dier.

Op 29 juni 2007 heeft het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit op initiatief van en in samenwerking met CLM Onderzoek en Advies een workshop in Den Haag gehouden met als thema "Natuurlijke weerstand, (on)mogelijkheden voor het beleid". Deze workshop, waaraan wetenschappers, beleidmakers en ervaringsdeskundigen op het terrein van de diergezondheid deelnamen, werd gehouden in het kader van de voorbereiding van de nieuwe Nationale Agenda Diergezondheid van het ministerie van LNV.

Vanuit hun specifieke achtergronden hebben de hoogleraren Savelkoul (immunoloog Wageningen Universiteit), Van Eden (immunoloog Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht) en Stegeman (epidemioloog van dezelfde faculteit) de meest recente inzichten inzake natuurlijke weerstand gepresenteerd. Met name in de immunologie zijn de laatste decennia de inzichten sterk gewijzigd. Gebleken is dat ook de aangeboren of natuurlijke weerstand van mens en dier deels specifiek en beïnvloedbaar is. Dat biedt kansen om de gezondheid van dieren te bevorderen en de ziektegevoeligheid te verminderen.

De inleidingen laten zich als volgt samenvatten:

- er zijn nieuwe, perspectiefvolle ontwikkelingen in de immunologie. De eerste commerciële toepassingen zijn al in zicht;
- natuurlijke weerstand is ontoereikend om zeer besmettelijke ziekten zoals MKZ en vogelgriep te pareren. Wel kan zij een indirecte bijdrage aan de bestrijding leveren: dieren met een goed ontwikkelde natuurlijke weerstand reageren beter op vaccinatie;
- nauwkeurige definities zijn van groot belang;
- voor onderzoek naar natuurlijke weerstand zijn ook andere disciplines nodig, zoals epidemiologie en pathologie;
- vooruitlopend op dit onderzoek kunnen reeds bestaande inzichten, bijvoorbeeld over de gunstige werking van bepaalde worminfecties, worden toegepast;
- resultaten van immunologisch onderzoek aan dieren kunnen ook voor de humane geneeskunde van grote betekenis zijn.

Tijdens de inhoudelijke discussie bleek er onder de aanwezigen geen unanimititeit over de mogelijke bijdrage van natuurlijke weerstand. Dat werd mede veroorzaakt doordat er (nog) geen eenduidig beeld van natuurlijke weerstand bestaat. Sommige deelnemers bleken moeite te hebben met de *term* natuurlijke weerstand omdat die associaties kan oproepen met homeopathie. Wel bleek iedereen voorstander van meer onderzoek op dit terrein, van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek tot empirisch praktijkonderzoek.

De nieuwe immunologische inzichten van de afgelopen 10 à 15 jaar worden nog nauwelijks toegepast door veehouders en in het beleid van de sector en de overheid. Wel blijken in de melkveehouderij steeds meer ondernemers aspecten gerelateerd aan natuurlijke weerstand te (willen) toepassen. Zij doen dat op basis van ervaringskennis en *trial and error*. De sterk toegenomen verzameling van bedrijfs- en koegegevens en de mogelijkheden om bestanden te koppelen, bieden perspectief om in de toekomst de natuurlijke weerstand gericht te monitoren en inzichten op te doen over bepalende factoren en sturingsmogelijkheden.

Het perspectief is duidelijk: naast algemene dierzorg, hygiëne en vaccinatie kan versterking van de natuurlijke weerstand een interessante rol gaan spelen in de preventie en beheersing van besmettelijke dierziekten. Aanknopingspunten liggen in de genetica, voeding, huisvesting, blootstelling aan periodieke infecties en probiotica.

1 Welkom en introductie namens het ministerie van LNV

De workshop wordt geopend met een korte introductie op het thema door Mariëtte Klein. Zij spreekt namens mw. mr. Alida Oppers, directeur Voedselkwaliteit en Diergezondheid van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, die pas later aanwezig kan zijn, de openingstekst uit:

Op dit moment is LNV bezig met opstellen van Nationale Agenda Diergezondheid. Het voorkómen van dierziekten en een hoog peil voor de gezondheid van alle dieren is hierbij onze ambitie. Dit vraagt van LNV een wijziging in oriëntatie van *end-of-pipe* naar de bron.

Bij allerlei vraagstukken m.b.t. diergezondheid is de vraag: wat is de genetische kwaliteit en hebben we voor het beïnvloeden van de genetische kwaliteit een sturingsmogelijkheid in handen? Deze vraag leeft breed, ook in de primaire sector (zoals ik deze week bij een bezoek aan een dierenarts bespeurde). In dit kader wil ik ook aandacht vragen voor de hoge uitval in de biologische landbouw.

Doel van deze workshop: ik wil weten of het genetische vraagstuk aan de basis van diergezondheid ligt. Hebben we hiermee voor het beleid in de komende jaren een sturingsmogelijkheid?

Mijn verwachting is dat vanmiddag zin en onzin van elkaar gescheiden worden en dat ik een beeld heb waar kansen liggen die verder moeten worden opgepakt.

2 Inleiding door dagvoorzitter Jan Staman

De dagvoorzitter legt uit volgens welke methodiek de workshop zal plaatsvinden. Er zijn twee cirkels. In de binnencirkel zal zich de hoofdmoot van de discussie afspelen. De buitencirkel kan daarbij opmerkingen maken en vragen stellen. Het gaat vandaag bij het nader bekijken van de natuurlijke weerstand over drie basisvragen:

- Wat zijn de beloften?
- Hoe dicht zit je bij de praktijk?
- Wat betekent één en ander voor de diergezondheid en de nota?

3 Diergezondheid en immunomodulatie van de natuurlijke weerstand

Inleiding prof. dr. ir. Huub Savelkoul

3.1 Probleemstelling

De huidige praktijk van dierhouderij kent een aantal hardnekkige gezondheidsproblemen. Deze problemen zijn niet altijd via gerichte vaccinaties te voorkomen. Bij sommige ziekten zijn vaccinaties wel degelijk zeer effectief, maar dan kunnen er overwegingen van handelspolitieke aard aanleiding zijn om deze vaccinaties niet uit te voeren. Bij de fokkerij, dierhouderij en voeding gaat het in het algemeen om slechts één productieparameter waarop wordt geoptimaliseerd. Daarna wordt door specifieke aanpassingen geprobeerd de gezondheidsconditie van de individuele dieren te verbeteren, wat meestal veel tijd vergt.

Uitgangspunt in de discussie is dat door optimalisatie van de aangeboren of natuurlijke weerstand, de complete gezondheidsstatus op een duurzame wijze versterkt kan worden, zonder te suggereren dat hiermee gevaarlijke infectieziekten zoals mond- en klauwzeer efficiënt het hoofd geboden kan worden. Wel kan op deze wijze de werking van vaccins verder worden versterkt.

Het gaat er om parameters van gezondheid van het individuele dier te definiëren en deze te testen op hun voorspellende waarde waardoor gerichte maatregelen genomen kunnen worden die de natuurlijke weerstand van dieren versterken. Deze parameters zijn wellicht bruikbaar voor het gebruik als selectiemerkers in de fokkerij, de monitoring van gezondheidsstatus, de monitoring van behandeling, de vaststelling van de efficiëntie van vaccinatie, vroege detectie van infectie, etc. Deze metingen moeten bij voorkeur *on-site*, snel, gevoelig en niet-invasief (bijv. in melk) kunnen worden uitgevoerd. Een complicerende factor is hierbij dat er nog weinig gegevens beschikbaar zijn om deze bevindingen van natuurlijke weerstandsparameters op het niveau van het individuele dier te vertalen naar de situatie op bedrijfsniveau.

3.2 Immunomodulatie en ziekteverweer

Recente nieuwe inzichten in de natuurlijke afweer hebben laten zien dat dit systeem flexibel (moduleerbaar) is en dat deze natuurlijke afweerreactie essentieel is om daarna een optimale specifieke immunorespons op gang te helpen. Het kunnen beïnvloeden van de totale immunoreactie (zowel de natuurlijke als de specifieke immuniteit) noemt men *immunomodulatie*.

Preventie van ziekten in de veehouderij wordt normaliter bereikt via een uitgebreid arsenaal van vaccins en agentia die beschermen tegen virale-, bacteriële-, parasitaire- en schimmelinfecties. De toepassing van chemotherapeutica en vaccins tegen diverse complexe ziekten dreigt echter een plafond te bereiken in effectiviteit en daarom wordt onderzocht of nieuwe concepten mogelijk een betere weerstand op dierniveau kunnen realiseren.

Immunomodulatie is een van dergelijke veelbelovende alternatieven en heeft als additioneel voordeel dat de specifieke immuniteit wordt versterkt, waardoor vaccinaties tegen levensbedreigende ziekten effectiever kunnen worden. Immunomodulatie

kan eveneens een staat van immuunsuppressie doorbreken zoals deze optreedt bij chronische stress, voedingsgerelateerde problemen, reproductieproblemen en chronische inflammatoire condities.

3.3 Versterking van de weerstand door immunomodulatie

Immunomodulatie kan plaatsvinden door veranderingen in de erfelijke achtergrond van de dieren (middels gerichte fokkerijprogramma's en selectie) en door veranderingen in de leefomgeving. Het immuunsysteem van een dier is continu actief en schommelt doorgaans rond de optimale natuurlijke weerstand. De immuniteit beweegt zich binnen een zekere bandbreedte, uiterlijk is het dier dan 'gezond'. Hoe groter de bandbreedte, hoe groter de infectiedruk kan zijn zonder dat het dier ziek wordt. Vaccinatie zal leiden tot een sterke verbreding van de bandbreedte, maar wel slechts tegen één infectieus agens. Er zijn daarom cocktails van bij elkaar passende vaccins nodig om een brede bescherming tegen infecties op te wekken.

Versterking van de natuurlijke weerstand van dieren op een bepaald bedrijf, zou een alternatief kunnen vormen. Dit kan worden bereikt met maatregelen via de voeding, huisvesting, etc. Deze vergroting van de bandbreedte zou het aantal bedrijfsgebonden infecties kunnen terugdringen.

3.4 Discussiepunten

Om het concept van verbeterde diergezondheid via immunomodulatie van de natuurlijke weerstand verder uit te bouwen is een gecombineerde visie nodig vanuit de fokkerij, epidemiologie, immunologie, infectiologie en de voeding. Hierbij kunnen voorin genomen standpunten en dominante opinies de voortgang belemmeren. Anderzijds kan een dergelijke samenwerking de basis vormen voor een betere dierzorg en voor keuzes die maatschappelijke organisaties, de diverse politieke gremia en beleidsorganen zullen moeten maken.

4 Reactie prof. dr. Arjan Stegeman

De vooruitgang in de immunologie is enorm. Ik ben daar zelfs een beetje jaloers op. Er blijkt meer te zijn dan de klassieke tweedeling in aangeboren en adaptieve immuniteit. Nieuwe kennis in de nabije toekomst over de immunologie is beloftevol.

De vraag is of natuurlijke weerstand kan bijdragen aan de gezondheid van het vee en aan het diergezondheidsbeleid. Het is nu nog te vroeg om deze vraag met JA te beantwoorden. Wel merk ik op dat ook adaptieve weerstand een vorm van natuurlijke weerstand is.

Vast staat dat er interacties zijn tussen verschillende niveaus (cellen <> weefsels <> organen <> dieren <> bedrijven <> regio's) en interacties op de verschillende niveaus: weefsels onderling, organen onderling, etc. Met name van dat laatste weten we nog veel te weinig, zowel op celniveau als op individuniveau. Immunologie, microbiologie, pathologie, genetica etc. tezamen komen tot uiting in de epidemiologie. En met epidemiologie naast economie, management en communicatie komen we tot een diergezondheidsbeleid.

Wat nu te doen?

- Maak een eenduidige definitie van natuurlijke weerstand. Natuurlijke weerstand heeft – mogelijk – effect op bedrijfsgebonden dierziekten, maar maak dan wel onderscheid tussen bijvoorbeeld de verschillende vormen van klauwaandoeningen, zoals Mortellaro en stinkpoot.
- Definieer ook wat gezonde dieren zijn.
- Zoek naar relevante parameters, kwantificeer deze parameters en de associatie tussen deze parameters en robuustheid en immuunmodulatoren.
- Zoek naar genetische verschillen tussen robuuste en niet-robuuste dieren.
- Helder het complexe mechanisme van natuurlijke weerstand op.

Het is nodig een goede definitie te geven van wat gezond is. Wat ziekte is, is duidelijker gedefinieerd. Als je geen goede definities hebt, loop je het risico associaties te missen.

Het concept natuurlijke weerstand is interessant maar het is nu nog te vroeg om het te vertalen naar het diergezondheidsbeleid. Over enkele jaren zal er door multidisciplinair onderzoek meer duidelijkheid zijn.

Tot die tijd kan toepassing van bestaande kennis, zoals een goede voeding, verzorging, huisvesting en prikkeling van immuunsysteem door repeterende infecties, natuurlijk geen kwaad. Sterker nog: gewoon doen.

5 Reactie prof. dr. Willem van Eden

Ik ondersteun het verhaal van Huub Savelkoul voor 90% en wil graag een aanvulling geven m.b.t. natuurlijke weerstand vanuit een humaan perspectief.

De afname van de infectiedruk is gepaard gegaan met een toename van allergieën, astma, diabetes type 1 en de ziekte van Crohn (een auto-immuunziekte). Mensen moeten weer (meer) worden geconfronteerd met infectieuze agentia. Een goed (gereguleerd) immuunsysteem is een actief en getraind systeem. Vaccinaties kunnen daarbij een belangrijke rol spelen, maar ook 'viezigheid' (extreem voorbeeld: de eettafel in de koestal, zoals geïllustreerd met een foto uit Kampen, 1954) kan goed zijn. Daarmee krijgt een individu zijn 'oude vrienden' terug, zoals wormen, mijten en micro-organismen die het immuunsysteem prikkelen. In de stal is dat bijvoorbeeld *Mycobacterium vaccae*. Mogelijk kunnen stresseiwitten (*heat shock proteins*) van micro-organismen worden ingezet tegen reuma. Eén van mijn medewerkers heeft een (stress-)eiwitvaccin tegen paratbc bij rundvee ontwikkeld, dat Intervet wil gaan produceren.

Ook wordt vermoed dat de groeibevorderende werking van antibiotica niet alleen berust op de antimicrobiële, maar mogelijk voor een deel op de ontstekingsremmende werking. Ook immunologisch gezien kan het goed reguleren van ontsteking bij dragen aan immunologische fitness en natuurlijke weerstand. Er zijn interessante verschillen tussen individuen. Zo blijkt een (recent in *Nature*) herpesvirus drager een betere weerstand tegen de pestbacterie en tegen *Listeria* te hebben. Het meten van de immunestatus is daarom een hot issue. Er is zelfs een ratrace aan de gang, waarin bijvoorbeeld Philips zeer actief is met betrekking tot de ontwikkeling van elektronische hulpmiddelen voor immunologische monitoring.

Wat ons te doen staat:

1. Bevorderen van de natuurlijke weerstand:
 - versterken van T-cel regulatie (door probiotica, *heat shock proteins*, slimme vaccins);
 - betere regulatie van ontstekingsreacties (te vergelijken met groeibevorderaar op darmniveau);
 - versterken van het *innate* immuunsysteem (door voeding, fokkerij, latente infecties¹).
2. Implementeren van nieuwe immunologische kennis en technologie:
 - aanpassingen van (bestaande en nieuwe) vaccins en adjuvantia;
 - definiëren van *critical nodes* in natuurlijke weerstand.
3. Technologie ontwikkelen voor het meten van de immunestatus.
4. Onderzoek doen naar de epidemiologie van reeds aanwezige of zich ontwikkelende veranderingen in *immune fitness*.

¹ Er worden interessante vergelijkingen gemaakt tussen het immuunsysteem en de *computer sciences*. Beide systemen monitoren permanent. Zie: Cohen, *Nature Review of Immunology* July 2007.

6 Discussie over het belang van natuurlijke weerstand

Jan Staman vat de inleidingen samen:

- er zijn veel nieuwe ontwikkelingen m.b.t. immunologie en die zijn perspectiefvol (Huub Savelkoul).
- er zijn ook andere aspecten (zoals epidemiologie, pathologie, etc) die een belangrijke rol spelen en die we nodig hebben. Immunologie kan het niet alleen doen (Arjan Stegeman).
- ook in de humane sector vormt de immunologie een heel belangrijke en perspectiefvolle wetenschap (Willem van Eden).

Willem van Eden: De dierlijke sector kan het voortouw nemen m.b.t. immunologisch onderzoek en daar kan de humane sector veel van leren en overnemen.

Jan Staman: Een geheel nieuwe duurzame veehouderij met hoge natuurlijke weerstand is er niet zomaar; daar gaan jaren van onderzoek en ontwikkeling overheen.

Huub Savelkoul: Vooruitgang in dit vakgebied en andere vakgebieden, kun je bundelen en daarbij verder gaan dan zoeken naar 'meer van hetzelfde'. We hebben zo'n tien jaar ontwikkelingen in de immunologie nog niet toegepast en kunnen nu een aanzienlijke stap in een andere richting maken. Maar dat red je niet met alleen de immunologie, ook andere disciplines zijn daarbij nodig.

Jan Paul Wagenaar: Zijn er niet verschillende wegen en manieren om tot robuustere dieren c.q. een robuustere veehouderij te komen? Focussen we ons op het individu of op het systeem? Wil je 100 % succes of accepteer je verliezen?

Huub Savelkoul: Een hoge natuurlijke weerstand betekent niet dat een dier vrij is van allerlei infectieziekten. Willem van Eden noemde eerder al het voorbeeld van mensen die drager zijn van het herpesvirus (o.a. koortslip) die een hogere weerstand hebben tegen andere ziekten. Is robuustheid dan wellicht de snelheid waarmee een dier weer kan terugkeren naar de 'normale' homeostase?

Jan Paul Wagenaar: Een robuust systeem vormt de basis voor robuuste dieren. Daarom denk ik ook niet aan het realiseren van robuuste dieren in huidige technologische (niet-robuste) systemen. Je moet kijken wat er op populatieniveau speelt.

Anton Pijpers: Door technologische ontwikkelingen kunnen de dieren sterker en robuuster worden. Dan wordt het mogelijk om de productie van deze dieren te verhogen en dat kan nieuwe uitwassen geven. De praktijk gaat opnieuw de grenzen opzoeken. Daarom leiden ontwikkelingen op dit vlak niet zozeer tot een betere gezondheid maar tot een hogere productie bij een gelijkblijvend niveau van diergezondheid.

Jan Cees Vogelaar: De vraag is of je robuustere dieren wil? Mijn antwoord is ja, want ik wil dieren die fysiek in orde zijn en economisch produceren. Of ze dan wat meer of minder melk per jaar geven vind ik van minder belang. Ik streef naar dieren die 14-15 jaar produceren.

Geart Benedictus: Het is belangrijk om al in een vroeg stadium te kunnen meten aan gezondheid / natuurlijke weerstand. Want dan kun je ziekten voorkomen. Koppel onderzoek aan de praktijk.

Anton Pijpers: Ik krijg langzamerhand allergie van termen als 'natuurlijk', 'robuust', 'welzijn', 'gezondheid'. Het concept 'natuurlijke weerstand' is nog helemaal niet duidelijk en bovendien mag het niet alleen staan. En de humane sector vergelijken met de dierlijke sector is wat dat betreft niet zo relevant, want dieren worden veel minder oud dan mensen. Voor hygiëne ligt dat anders: daarmee is heel veel bereikt en zijn zowel mensen als dieren gezonder geworden. In het verleden waren er veel meer ziekten dan nu en het gezondheidsniveau is nu veel hoger. Volgens mij is eerder de dierintensiteit een probleem dan de natuurlijke weerstand. En daarom vind ik dat Huub Savelkoul veel te smal kijkt.

Jan Cees Vogelaar: Wanneer een kalf wordt geboren, kost het eerst twee jaar geld. Pas daarna gaat ze produceren en geld opleveren en dan is het aantrekkelijk om zowel een hoge productie als hoge gezondheid te realiseren. Door een hoge productie en goede gezondheid is een hogere levensproductie mogelijk. Dat is bedrijfseconomisch aantrekkelijk.

Jan Paul Wagenaar: In het huidige veehouderijsysteem zit veel ruis, waardoor bepaalde ziekten worden weggedrukt en natuurlijke weerstand onvoldoende tot uiting komt. Je moet daarom veel integraler naar het bedrijfsysteem kijken en dat systeem moet robuust zijn.

Jan Cees Vogelaar: Op een bedrijf met een goede verzorging en huisvesting kan het dier per definitie gezonder zijn. Dat gecombineerd met een hoge natuurlijke weerstand maakt het mogelijk dat een koe oud wordt.

Jan ten Napel: Ik wil dieren graag zodanig toerusten dat zij zo goed mogelijk om kunnen gaan met de omstandigheden op het bedrijf. Dan is immunologie een te enge benaderingswijze. Want pas de algehele verzorging in combinatie met de aanwezigheid van ziektekiemen maakt een ziekte. De situatie wordt nooit optimaal op alle bedrijven. Er zijn dan twee strategieën: de dierenarts moet het oplossen, en/of je moet het dier zo goed mogelijk toerusten. Ook op 'mindere' bedrijven moeten dieren goed kunnen presteren.

Arjan Stegeman: Stress, huisvesting, voeding e.a. hebben allemaal effect op het immuunsysteem. De uitdaging is om een concept te maken waarin al deze aspecten tot uiting komen.

Henk Vaarkamp: Natuurlijke weerstand, wat is dat? Velen in onze samenleving denken bij natuurlijke weerstand direct aan homeopathie.

Anton Pijpers: En wat wil je ermee bereiken? Een hogere gezondheid of een hogere productie?

Willem van Eden: Je wilt de weerstand tegen (mogelijke) infecties optimaliseren. Dat kan leiden tot een hogere productie EN hogere gezondheid.

Paul Bours: Maar is het dier (dierenwelzijn) wel gebaat bij een dubbel zo hoge melkproductie van koeien? Ik denk van niet.

Andre Bianchi: Aan natuurlijke weerstand wordt al heel lang, meer dan 20 jaar onderzoek gedaan. Er is niets nieuws onder de zon. We maken er al jaren gebruik van en er is veel over bekend.

Wouter van der Weijden: Dat een betere natuurlijke weerstand zou leiden tot een veel hogere melkproductie per koe per jaar en daarmee tot welzijnsproblemen vind ik wat vergezocht. Een goed functionerend immuunsysteem kost energie, dus misschien gaat de melkproductie juist wel wat omlaag. Belangrijker is dat de dieren gezonder zijn en langer meegaan. Ook het bezwaar van eenzijdigheid verbaast me een beetje. Het huidige beleid is juist eenzijdig en dat willen we met deze workshop doorbreken. Voorbeeld: in de Raad voor Dierenaangelegenheden zit niet één immunoloog.

Vaarkamp: Er zijn wel meer disciplines die niet in de Raad zitten.

Jan Staman: Maar je kunt niet volhouden dat er al voldoende gebruik wordt gemaakt van de nieuwe immunologische inzichten.

Arjan Stegeman: We moeten het niet hebben over ziekten als KVP en MKZ, maar over veel andere ziekten. We weten dat daar veel variatie is tussen dieren en bedrijven. Er zijn mogelijkheden, kansen en perspectieven. Laten we die onderzoeken.

Jan Cees Vogelaar: Ik heb geen wetenschappelijk insteek, ben maar een simpele boer. Toch was het rapport *Naar een veehouderij met meer natuurlijke weerstand*² voor mij een *eye-opener*. De afgelopen jaren heb ik kennis genomen van de Noorse melkveehouderij. Daar loopt al veertig jaar lang een precieze registratie van het gebruik van antibiotica tot op dierniveau. Dieren worden geselecteerd op laag antibioticumgebruik. Ik gebruik nu ook sperma van Noorse stieren. De kalveren zijn lelijk gekleurd, maar ijzersterk en kerngezond. Is het een geloof? Ik denk het niet. Deze dieren zijn gezond. Geen hogere melkproductie waarschijnlijk, maar wel gezond.

Andre Bianchi: Fokkerij lost een deel van het probleem op, dan kan best. En dat moet je zeker doen. Maar als je beweert dat je de ruimte in de natuurlijke weerstand van het dier kunt benutten, dan moet je eerst aantonen dat er ruimte is.

Jan Staman: Boeren zijn op zoek naar gezondere dieren en dieren met meer natuurlijke weerstand. Er zijn gevalideerde parameters nodig.

Jan ten Napel: Als we natuurlijke weerstand willen meten, moeten we uitleesparameters hebben. Wat zijn relevante parameters? Moeten we het immuunsysteem als vertrekpunt kiezen of de directe waarnemingen die boeren zelf kunnen doen?

Hans Komen: Er zijn verschillen tussen runderrassen qua gedrag, weerstand en productie. De bedrijfsvoering is heel erg verschillend tussen bedrijven. En misschien zijn voor sommige bedrijven Holstein-koeien niet de juiste koeien. Elke fokkerijorganisatie zal op natuurlijke weerstand willen selecteren. Om vooruitgang te boeken moet je

² W.J. van der Weijden en R. Schrijver (2004). *Naar een veestapel met meer natuurlijke weerstand*. Innovatienetwerk Groen Ruimte en Agrocluster, Den Haag.

goed weten welke gegevens je moet verzamelen, ook ten aanzien van managementaspecten die er op van invloed zijn. Geef die parameters maar.

Willem van Eden: We moeten per bedrijf kijken. Met de moderne technologie kun je al veel beter inzoomen op de kwaliteit van dieren en het bedrijfsysteem. Dus niet alleen de kwaliteit van het immuunsysteem maar ook breder de kwaliteit van de dieren. Hiervoor bestaat veel belangstelling bij grote commerciële bedrijven.

7 Discussie over beleid

Jan Staman: Wat is de rol van de overheid bij dit onderwerp?

Henk Vaarkamp: Temper de verwachtingen van de rechtstreekse output (natuurlijke weerstand).

Jan Cees Vogelaar: We hebben veel meer inzicht nodig in natuurlijke weerstand. De afgelopen jaren heb ik op mijn bedrijf door de diergezondheidsmonitor, die een combinatie van datastromen op bedrijfsniveau maakt, een veel beter inzicht gekregen.

Andre Bianchi: Pas op om elke keer iets nieuws op te pakken. Ga niet elke keer naar een nieuwe oplossing voor hetzelfde probleem. Ga niet hypen en hou je beleid en onderzoek consistent.

Geart Benedictus: Koppel de *state of the art* van de wetenschap met de laatste inzichten en ervaringen uit de praktijk. Hier liggen kansen.

Hans Komen: Het koppelen van datasets is vanuit de immunologie erg belangrijk. Meten is weten. Recent hebben we bijvoorbeeld voor het eerst gekeken naar de vetzuren samenstelling van koeienmelk en bleek de variatie veel groter dan verwacht.

Anton Pijpers: De diergezondheidsmonitor is inderdaad oké. Ik ben getriggerd door de ontwikkelingen en nieuwsgierig naar de resultaten. Wat is het waard? Wat kun je ermee?

Jan ten Napel: In de praktijk moet een denkomslag plaatsvinden. Daarvoor hebben veehouders ook enige experimenteerruimte nodig.

Jan Paul Wagenaar: We moeten de praktijk een goede plaats geven bij wetenschappelijke onderzoeken. En we moeten veel meer datasets koppelen.

8 Slotronde

Na deze suggesties geeft Jan Staman de inleiders / referenten nogmaals het woord.

Willem van Eden:

- Ben het eens met degenen die zeggen dat we in onderzoek en beleid niet met de waan van de dag moeten meegaan. Tien jaar geleden wisten we niet waarom een specifiek varkenspestvaccin heel goed werkte. Daarom is het niet gebruikt, nu weten we het wel.
- Er is heel veel (hoeveel?) variatie in natuurlijke weerstand en benut die zo snel mogelijk.
- Wacht niet op de humane sector, maar zorg dat je als veehouderij een voorbeeld bent voor humaan.
- Ga met de kennis van vandaag nadenken om de bedrijfsvoering aan te passen en te optimaliseren.

Arjan Stegeman:

- Een heldere definitie van natuurlijke weerstand is gewenst.
- Multidisciplinair onderzoek doen met toetsbare hypothesen.
- De door Huub Savelkoul genoemde immunomodulators zijn al bekende ziektefactoren. Daarop kunnen veehouders hun bedrijfsvoering nu al verbeteren.

Huub Savelkoul:

- Meten is weten, mits je weet wat je meet.
- Immunologie is zeker niet de enige belangrijke discipline.
- Genetische spreiding in natuurlijke weerstand kun je vergroten door minder selectiedruk op andere kenmerken.
- Koppeling van wetenschap met de praktijk.

Nog enkele losse opmerkingen tot slot:

Kees Spek (LNV-DL): Kijk naar wat de Noren en Zweden in de melkveehouderij hebben gedaan en waarom.

Koos Verhoef (GD): Natuurlijke weerstand komt deels uit de alternatieve hoek en heeft deels zijn oorsprong in de MKZ-ruiming. Wees daarop alert en pas op voor onrealistische verwachtingen.

Jan Staman bedankt iedereen voor zijn / haar inbreng en geeft het laatste woord aan Alida Oppers.

9 Slotwoord door mr. Alida Oppers, ministerie van LNV, directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid

Ik heb meer inzicht gekregen waarom de term natuurlijke weerstand emotie oplevert. Dit gezelschap heeft vooral belangstelling voor melkkoeien, maar ook andere diersoorten (varkens en pluimvee) zijn belangrijk.

In het verlengde van diergezondheid speelt ook dierenwelzijn een belangrijke rol. Zien wij op dit moment geen variabelen over het hoofd die van belang zijn voor een goede diergezondheid?

Het beleid was tot nu toe te veel *end-of-pipe* gericht met weinig aandacht voor preventie. Met deze workshop lijkt er meer ratio te zijn gekomen in de discussie over natuurlijke weerstand. Natuurlijke weerstand lijkt perspectiefvol. Dit moeten we verder uitwerken en leren van de goede voorbeelden.

10 Wat kan het diergezondheidsbeleid met het concept “natuurlijke weerstand”?

Aanbevelingen vanuit CLM Onderzoek en Advies

De huidige diergezondheidszorg leunt, waar het gaat om “bedrijfsgebonden” infectieziekten, op een scala van preventieve en curatieve methoden. Naast algemene dierzorg zijn de belangrijkste methoden: bedrijfshygiëne, vaccinatie en gebruik van antibiotica (en andere medicijnen).³

Het staat wel vast dat deze methoden onmisbaar zullen blijven om dierziekten te voorkomen en te bestrijden. Wel bestaat er toenemende behoefte aan een verbreding van het repertoire. Eén methode die steeds meer in de belangstelling staat is: versterking en betere benutting van de natuurlijke weerstand van het dier.

Onder de natuurlijke weerstand verstaan we hier dat deel van het afweersysteem dat in de klassieke immunologie bekend staat als het “aangeboren” of “algemeen” systeem. In feite is dat systeem niet echt ‘algemeen’, maar deels specifiek. Ook is het niet geheel aangeboren, maar deels adaptief: het kan veranderen onder invloed van onder meer chronische stress, voeding, huisvesting en infectiedruk.

Overigens is de term “natuurlijke” weerstand evenmin geheel adequaat. Ten eerste is ook het adaptieve (specifieke, verworven) systeem min of meer natuurlijk. Ten tweede kan de term “natuurlijk” associaties oproepen met dieren die leven onder natuurlijke omstandigheden, wat in de veehouderij niet het geval is. Bij gebrek aan een betere term blijven we vooralsnog de term natuurlijke weerstand gebruiken.

Verhoging van de natuurlijke weerstand heeft in potentie (!) een zestal voordelen:

1. Minder “bedrijfsgebonden” dierziekten. Dat draagt ook bij aan het welzijn van dieren en verlaagt de directe en indirecte dierziektelasten.
2. Minder risico's op ziekteoverdracht van bijvoorbeeld wilde dieren en grote grazers op vee en hobbydieren.
3. Hogere effectiviteit van vaccinaties. Dat is van groot belang bij alle dierziekten waartegen wordt gevaccineerd, inclusief de zeer besmettelijke, bestrijdingsplichtige ziekten.
4. Lager gebruik van antibiotica en andere medicijnen. Dat beperkt de kansen voor (multi)resistente bacteriën en is zowel in het belang van de volksgezondheid als van de diergezondheid.
5. Minder arbeid en zorg nodig voor zieke dieren.
6. Beter economische resultaten van de veehouderij door lagere kosten van dierzorg en medicijnen. Bij melkkoeien ook door een langere productieve levensduur.

Met dit perspectief formuleren we enkele aanbevelingen om natuurlijke weerstand beter en breder te kunnen benutten in de diergezondheid.

³ Zelfs een goed ontwikkelde natuurlijke weerstand is niet in staat om zeer besmettelijke ziekten te weren. Wel is zo'n weerstand cruciaal voor effectieve vaccinatie. In die indirecte zin is natuurlijke weerstand ook van belang voor zeer besmettelijke ziekten. Dat belang wordt des te groter omdat het maatschappelijk draagvlak voor grootschalige ruiming sterk is vermindert en meer zal worden geleund op vaccinatie.

10.1 Onderzoek en praktijkleren met natuurlijke weerstand

Er is onderzoek nodig op drie sporen: wetenschap, praktijk en ontwerp.

Wetenschap

1. Nader definiëren van het begrip natuurlijke weerstand en zo nodig bedenken van een meer adequate term.
2. Meetbaar maken van de immuunstatus van dieren. Ontwikkelen van indicatoren waarmee veehouder en/of dierenarts op eenvoudige wijze de natuurlijke weerstand van dieren kunnen meten.
3. Nader inventariseren en definiëren van immunomodulators en hun werking. Welke hiervan zijn hanteerbaar voor de veehouder?
4. Samenwerking tussen disciplines. Enerzijds tussen veterinaire disciplines, waaronder immunologie en epidemiologie. Anderzijds tussen veterinaire en humane immunologie. Uitwisseling van kennis en ervaring en afstemming van onderzoeksvragen. Zo mogelijk ook valorisatie van kennis.

Praktijk

1. Inventariseren van reeds bekende en bruikbare immunologische kennis en ervaring. Bijv. over het effect van lichte, repeterende infecties met 'old friends' zoals mycobacteriën en wormen.
2. Vergelijkende analyses maken tussen veebedrijven m.b.t. diergezondheid en natuurlijke weerstand. Relevante databestanden koppelen. Resultaten terugkoppelen naar de veehouders.
3. Pilotgroepen van veehouders formeren die vooroplopen met diergezondheid en gedurende enkele jaren onder begeleiding een leer/innovatiecyclus doorlopen: vergelijken/analyseren > leren > optimaliseren > evalueren > vergelijken/analyseren etc.

Ontwerp

1. Veebedrijven ontwerpen met optimale condities voor de gezondheid, inclusief natuurlijke weerstand van de dieren. Voor melkkoeien wordt hier al aan gewerkt, voor varkens en pluimvee nog niet.

Interactie tussen deze drie sporen kan synergie opleveren. Het praktijkspoor kan hypotheses voor het onderzoek genereren en omgekeerd kunnen resultaten van het onderzoek snel worden toegepast. De sporen moeten dus niet op elkaar te wachten, maar parallel lopen.

10.2 Communicatie naar de praktijk

Reeds beschikbare kennis over natuurlijke weerstand communiceren naar veehouders en dierenartsen. Stapsgewijs aanvullen met kennis die voorkomt uit bovengenoemde drie onderzoeksporen.

10.3 Europees netwerk 'natuurlijke weerstand'

Internationaal wordt veel werk verricht aan de immunologie van mens en dier, inclusief natuurlijke weerstand. Kennisuitwisseling is van groot belang. Daartoe kan een Europees netwerk worden opgezet van wetenschappers, beleidsmakers en dierenartsen. Dat kan ook impulsen geven voor vernieuwing van het Europees diergezondheidsbeleid.

10.4 Natuurlijke weerstand in het beleid

Nagaan of er in het diergezondheidsbeleid:

- negatieve *incentives* zitten voor ontwikkeling van natuurlijke weerstand;
- zo ja, of deze kunnen worden weggenomen;
- positieve *incentives* zijn in te bouwen.

Bijlage 1 Deelnemers en toehoorders workshop

Voorzitter

J. Staman Rathenau Instituut


Deelnemers

H. Savelkoul Wageningen UR, Animal Sciences Group
W. van Eden Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde
A. Stegeman Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde
J. ten Napel Wageningen UR, Animal Sciences Group
H. Komen Wageningen UR, Animal Sciences Group
J.P. Wagenaar Louis Bolk Instituut
A. Pijpers Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde /
Gezondheidsdienst voor Dieren
H. Vaarkamp Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde /
Raad voor Dierenaangelegenheden
A. Bianchi Centraal Instituut voor Dierziekte Controle
G. Benedictus adviseur
J.C. Vogelaar melkveehouder



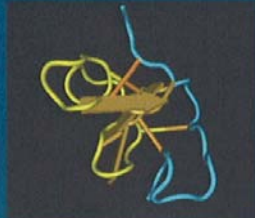
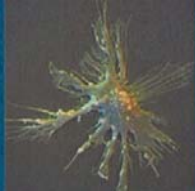
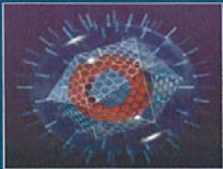
Toehoorders

A. Oppers Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV),
Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
M. Klein LNV, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
M. Weijters LNV, VD plaatsvervangend Chief Veterinary Officer
T. Akkerman LNV, Veterinaire Raad bij de Permanente Vertegenwoordiging
van Nederland bij de EU
A. Meijering LNV, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
W. Geluk LNV, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
M. Silfhout LNV, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
J. van den Broek LNV, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
S. Wiessenhaan LNV, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
C. Posthumus-Meijjes LNV, Directie Voedselkwaliteit en Diergezondheid
E. van Klink LNV, Directie Kennis
M. Snijdelaar LNV, Directie Kennis
P. Bours LNV, Directie Landbouw
K. Spek LNV, Directie Landbouw
M. Huber Louis Bolk Instituut
J. Verhoeff Gezondheidsdienst voor Dieren
F. van der Schans CLM Onderzoek en Advies
W. van der Weijden Stichting Centrum voor Landbouw en Milieu

Bijlage 2 Sheets bij lezing prof. dr. ir. Huub Savelkoul



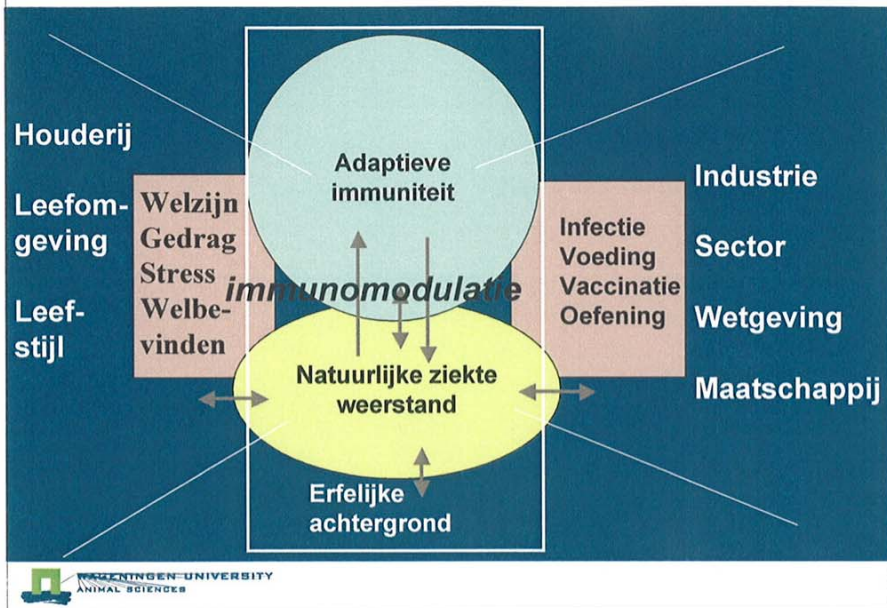
**Natuurlijke ziekte
resistentie**
Huub F.J. Savelkoul



Huidige startpositie

- Persistentende gezondheidsproblemen in de dierhouderij:
Problemen met mastitis, laminitis en reproductie in koeien
intra-uteriene sterfte en speendiarree bij varkens
ascitesvorming in kippen
- Vaccinaties niet altijd mogelijk, meestal effectief maar ook
maatschappelijk acceptabel in productiedieren (?)
- Ernstige infectieziekten die gerapporteerd moeten worden
(lijst A veewetziekten): uitbannen, vaccinatie, geen transport,
inperkingsmaatregelen
- Fokkerij en selectie op slechts 1 parameter, langzame verbetering in
algehele gezondheid
- Houderij, erfelijkheid, voeding: ontworpen voor maximale productie
vervolgens modificatie voor betere gezondheidscondities

Immunomodulatie en natuurlijk ziekteverweer



Wensen voor verbeterde diergezondheid

- Duurzame gezondheid in productiedieren
- Nieuwe fokstammen voor productiedieren
- Nieuwe houderijcondities met meer fysieke (buiten) ruimte
- Nieuw ontworpen voeding: immunostimulatie, variabiliteit door speciale receptuur voor diverse levensstadia
- Creëren gezonde en stabiele darm microbiota en preventie chronische ontsteking in de darm
- Nieuw ontworpen vaccinatieschema met nieuwe vaccins met vooraf bepaalde immunactiviteit

Toegenomen natuurlijke ziekteverweer kan de algehele gezondheidsstatus op een duurzame wijze verbeteren. Geen bescherming tegen hooginfectieuze ziekten, zoals influenza, mond-en-klauwzeer, etc!

Toename gezondheidsstatus van productiedieren

Ultieme doelen:

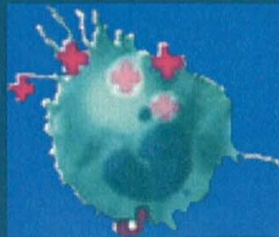
Toename natuurlijke ziekteverstand kan de algehele gezondheidsstatus op een duurzame wijze tegen bedrijfsgebonden infecties verbeteren.

Toename natuurlijke ziekteverstand kan niet compenseren voor ernstige infecties waarvoor vaccinatiestrategieën verplicht zijn.

Toename natuurlijke ziekteverstand zal wel de efficiëntie van vaccinatie tegen ernstige infecties.

Doorbraken in de immunologie

- Veterinaire immunologie: soms voorloper op humane immunologie!
- Innate receptoren, cellen en mechanismen van actie
- Natuurlijke antistoffen
- Immunomodulatie door hormonen, voeding, leefstijl, cytokines, opheffers van blokkering
- Tolerantie/immunoregulatie
- Genomische kaarten
- Immuun-gerelateerde QTL en SNP in diverse soorten





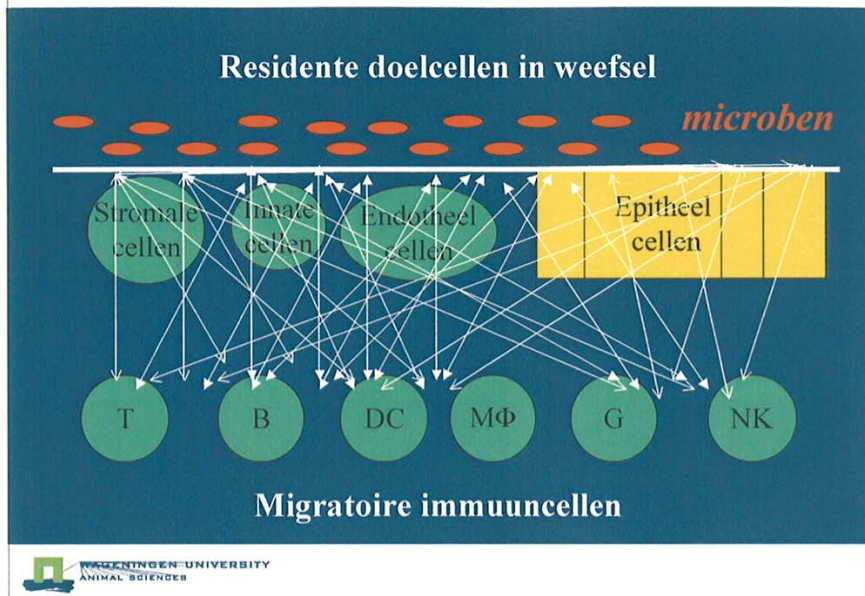
Complete genom sequentieanalyse maakt vergelijking van multigenfamilies in verschillende vertebratenklassen mogelijk

WAGENINGEN UNIVERSITY
ANIMAL SCIENCES

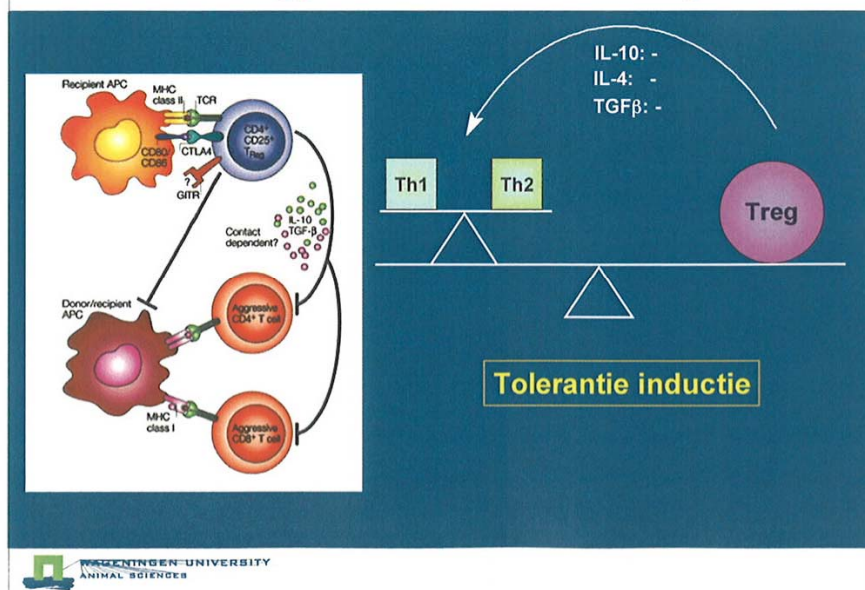
Paradigmaverschuivingen in immunologie

- *Innate* immuniteit is flexibel en moduleerbaar, niet alleen betrokken in inductie van adaptieve immuniteit, maar is een voorwaarde!
- Immunomodulatie en immunopotentiëring door voeding, houderij, oefening, fokkerij en selectie
- Infectie gedreven vorming van immuunsysteem
- Hygiëne hypothese, probiotica, persisterende infectie in vorming immuun homeostase
- Tolerantie en immuunsuppressie
- Ontsteking, acute fase respons en infectie
- Perinatale endotoxine tolerantie en commensale kolonisatie
- Vaccins, adjuvantia voor kwalitatieve en kwantitatieve immunostimulatie

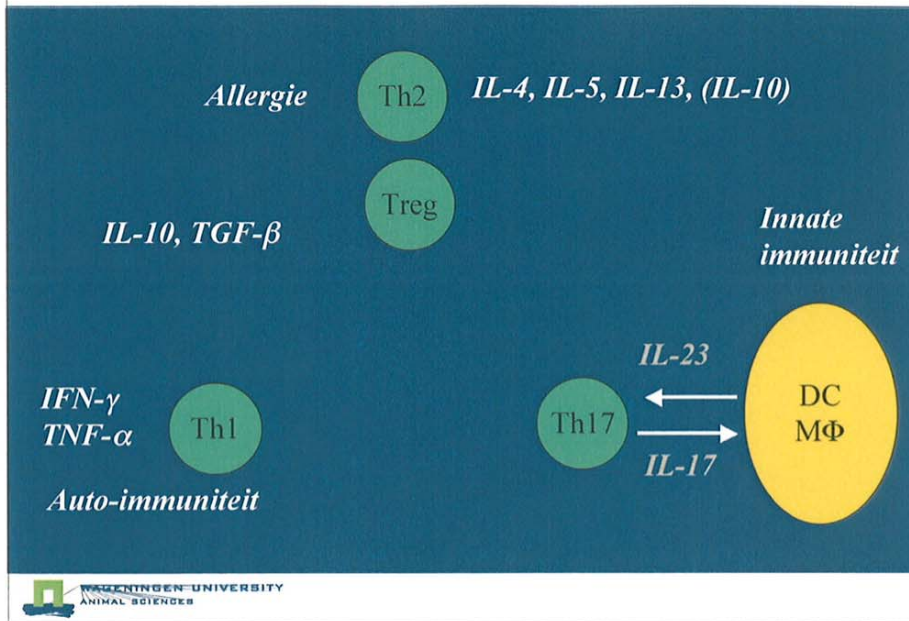
Netwerken in orgaan-specifieke immuniteit en ziekte



Tolerantie hypothese in het immuunsysteem



Cross-talk en regulatie in het immuunsysteem



Immunomodulatie versterkt robuustheid!

Systemische immuun dysregulatie

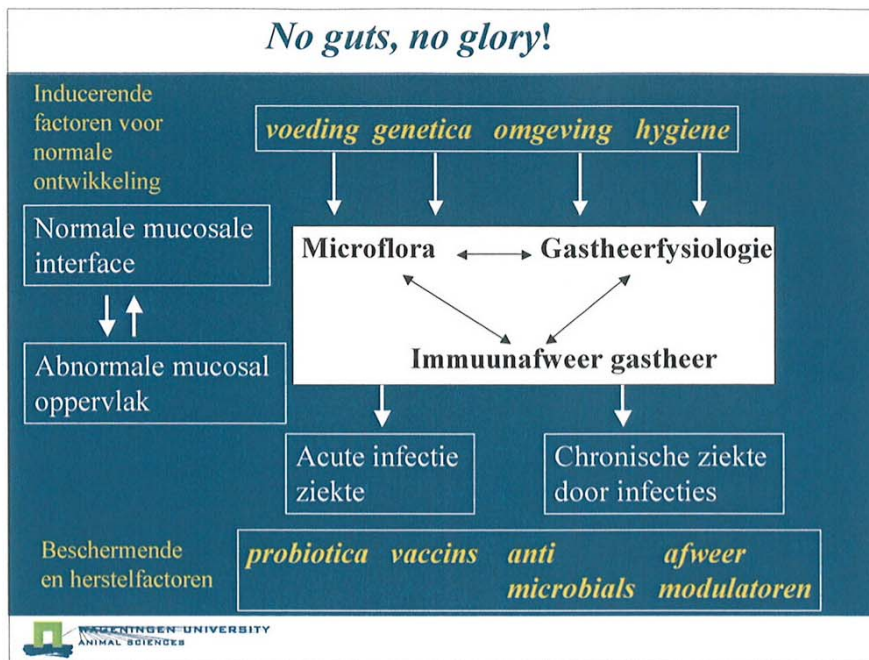
Antibody production (Th2)
Inflammation (Th1)
Cytotoxic response

IL-4, IL-10, IL-13
IFN-γ, TNF-α
IL-12, IL-18, TNF
IL-1, IL-12, IL-18, TNF

MO, DC, NK

Voeding en bacteriële antigenen passeren de darmwand en activeren mucosale immuunsysteem en induceren chronische ontsteking

WAGENINGEN-UNIVERSITY
ANIMAL SCIENCES



Technologische vooruitgang in immunologie

- *in vitro* kweekstelsel en diermodellen: definitie en functionele Analyse van T-cel subpopulaties
Vernieuwde belangstelling natuurlijke antistoffen
- *high throughput* analyse voor screening immunoreactiviteit van genen en eiwitten, componenten (cytokines, etc.), componenten in voeding, etc.
- uitbreiding genoomkaarten van diersoorten
- toename gezondheids gerelateerde QTL en SNP analyse bij diverse diersoorten
- microarray analyse en *in vivo* expressiestudies
- immunomodulatoire vaccinaties, voeding en analysesystemen: β -glucanen, PUFA, *heat shock* eiwitten, anti-microbiele peptiden, paddenstoel extracten (FIP), kruiden, ...

Gewenste uitkomsten

Objectieve parameters voor natuurlijke ziekte weerstand beschermend en voorspellend voor gezondheid

Parameters voor individueel welzijn, gedrag, welbevinden, etc.

Parameters voor nutritionele kwaliteit van voeding en veiligheid voor humane consumptie

Sommige (alle?) van deze parameters voor gebruik als selectiemarker in fokkerij, monitoring van gezondheidsstatus, monitoring van behandeling, efficiëntie van vaccinatie, vroegdetectie van infectie, ...

Technische oplossingen voor meetbaarheid: kritische parameters, on-site, snel, gevoelig, niet-invasief, ...



Discussievragen

Ad 1. Laatste dia

Ad 2. Roep om combinatie fokkerij, epidemiologie, immunologie, infectiologie, voeding

Ad 3. Vooringenomen standpunten, dominante opinies

Onderzoeksprogramma dat specifieke expertise van ASG, FD en DDW combineert (financiën, samenwerking, bestuurlijke dekking)

Ad 4. Maatschappelijke, politieke en beleidskeuzes

- Dieren met hoge weerstand zijn niet per definitie ongevoelig voor ziekten
- Grootschalige gesloten systemen vs kleine robuuste systemen
- Fokkerij, hygiëne, huisvesting en voeding niet als *holy grail* zien!
- Interacties productiedieren met hobbydieren en mensen
- Non-vaccinatiebeleid vs nultolerantie beleid
- Monitoring, surveillance en *early warning* efficiënter?!

