

Antibiotica nadelig voor afweerontwikkeling jonge big



Dat er vanwege resistentie ontwikkeling terughoudend met antibiotica moet worden omgesprongen is inmiddels gemeengoed. Wetenschappelijk onderzoek bij biggen op onderzoeksbedrijf Sterksel en bij Wageningen UR Livestock Research wijst nu ook uit dat antibiotica toediening in de eerste levensfase een langdurige negatieve invloed op de afweer heeft.

MARJAN LENEMAN

Mari Smits is moleculair bioloog en werkt als onderzoeker in Lelystad (Centraal Veterinair Instituut) en in Wageningen (Wageningen UR Livestock Research). Hij werkt mee aan het grote onderzoeksproject Feed4Foodure. Dit project is een samenwerking tussen het Ministerie van Economische Zaken, de Diervoedingsindustrie en Wageningen Universiteit en Researchcentrum (WUR). Mari Smits werkt mee aan de onderzoekslijn 'Voeding, Darmgezondheid en Immunititeit'. Dit onderzoek moet een beter begrip geven van de interacties tussen voeding, darmbacteriën en de (darm)afweer.

Communicatie tussen darminhoud en afweer

"De rol van darmbacteriën is de laatste tijd steeds meer in de belangstelling komen te staan", vertelt Smits. "Enerzijds is er vanuit maatschappelijke zorgen, zoals antibiotica resistentie en de ecologische voetafdruk van de veehouderij, het streven ontstaan er meer over te willen weten. Anderzijds zijn er meer technieken ter beschikking gekomen, waarmee we darmbacteriën beter kunnen onderzoeken. Voorheen waren we in staat om maar 2 tot 5 procent van de darmbacteriën te kweken in het laboratorium en was de aandacht vooral gericht op ziekteverwekkende kiemen. Met de huidige DNA-technieken zijn we in staat om alle darmbacteriën te identificeren en hun hoeveelheid in de darm te bepalen. In 2011 is voor het eerst de volledige darmbevolking van het varken in kaart gebracht. De hele darmbevolking heette voorheen darmflora, wat veronderstelt dat het om plantjes zou gaan. We noemen ze tegenwoordig liever microbiota of microbiom. Het aantal eencelligen in de darm is 10 maal groter dan het totaal aantal cellen in het lichaam. Het microbiom bestaat uit wel 800 tot 1.200 verschillende soorten. Die soorten, weten we nu, communiceren met elkaar en met het lichaam. Het microbiom wordt wel

Baat het niet dan schaadt het wel; dit geldt voor een vroege behandeling met antibiotica.

FOTO: TWAN WIERMANS

eens aangeduid als het 'vergeten orgaan'. En net als een orgaan, kan het microbioom goed of minder goed zijn aangelegd. De aanleg ervan vindt voor een belangrijk deel plaats in de periode direct na de geboorte." Uit onderzoek bij de mens was Smits en zijn collega's al bekend dat baby's, die via de keizersnede geboren zijn of alleen flessenmelk krijgen, minder micro-organismen van de moeder opnemen. Ook via de moedermelk blijken (darm)bacteriën overgedragen te worden. In het latere leven

'leest' wat er zich in de darm afspeelt en dat de aanleg van de microbiota invloed heeft op hoe het afweersysteem zich ontwikkelt. Smits en de zijnen bedachten dat antibiotica toedienen bij biggen in de periode dat de microbiota aangelegd wordt misschien ook wel een effect zou kunnen hebben op de ontwikkeling en werking van het afweersysteem. Smits: "De darmwand is bekleed met een enkele laag cellen (het epitheel) en heeft vingervormige uitstulpingen, waarop ook weer kleine uitstulpingen zitten. Bij

te onderzoeken. Op dag 8, dus 4 dagen na de antibioticumgift, zagen we duidelijke verschillen tussen de microbiota van de beide groepen. Bij de dieren met antibiotica zagen we dat de commensalen (de gunstige bacteriën) in aantallen afgenomen waren, wat ruimte gaf aan andere minder gunstige bacteriën. Op dag 55 en dag 176 waren er veel minder verschillen te zien tussen de microbiota van de beide groepen. Het effect van het antibioticum op de microbiota was dus van tijdelijke duur. We hebben ook gekeken naar de communicatie die via de darmepiteelcellen tussen de microbiota en de afweercellen plaatsvindt. Daar zagen we wel een blijvend effect. De verstoring van de microbiota door het antibioticum is opgetreden tijdens de periode waarin de ontwikkeling en 'programmering' van het afweersysteem in de darm plaatsvindt. Het afweersysteem leert in deze periode dat de verstoorde situatie normaal is. Het maakt het afweersysteem toleranter naar een afwijkende samenstelling van de microbiota, waardoor de kans op darminfecties en diarree groter is bij deze dieren. Ons onderzoek toont aan dat voor een normale ontwikkeling van een goed functionerend afweersysteem, de kolonisatie van de darm met microbiota direct na de geboorte ook bij varkens belangrijk is." §

Darmflora, ook wel aangeduid als het 'vergeten orgaan'

hebben deze mensen vaker last van allergiën of darmontstekingen. Dit is lang onbegrepen gebleven, maar inmiddels is bekend geworden dat het afweersysteem

biggen die volledig steriel opgroeien ontwikkelen die darmuitstulpingen en het onderliggende immuunsysteem zich nauwelijks. Bij gezonde varkens is het darmoppervlak 200 maal zo groot als het huidoppervlak en liggen direct onder de epitheellaag enorme hoeveelheden afweercellen te wachten om in actie te komen. Op de epitheelcellen zitten receptoren en die peilen voortdurend de darminhoud op de aanwezigheid van bepaalde voedingsstoffen, afvalstoffen van de microbiota en lichaamseigen stoffen. Deze informatie wordt, weten we nu, door de epitheelcellen doorgegeven aan de laag afweercellen eronder waardoor die afweercellen weten of ze in actie moeten komen of niet. Deze lokale afweer van de darm blijkt in verbinding te staan met de lokale afweer van de longen. Darm- en longafweer kunnen dus verband met elkaar houden. Wat we nog niet goed weten, is of die lokale afweer ook de gehele lichaamsafweer stuurt."

Mari Smits: "Bij de dieren met antibiotica zagen we dat de commensalen (de gunstige bacteriën) in aantallen afgenomen waren, wat ruimte gaf aan andere minder gunstige bacteriën."

FOTO: WAGENINGEN UR



Invloed antibiotica op aangeboren biggen

Smits en de zijnen onderzoeken op dit moment ook de invloed van het gebruik van antibiotica bij zeugen tijdens de dracht en het zogen en verwachten dat de zeug haar verstoorde microbiota op haar biggen over zal dragen, met mogelijk gevolgen voor de ontwikkeling van het afweersysteem bij de nakomelingen. Smits tot besluit: "Antibiotica worden in de varkenshouderij nog regelmatig gebruikt in de periode kort vóór en kort ná de geboorte. Dat is juist de periode waarin de microbiota een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van een goed functionerend afweersysteem. Er zal meer rekening gehouden moeten worden met de lange termijn effecten van de invloed van antibiotica op de microbiota en op de ontwikkeling van het afweersysteem bij de beslissing om al dan niet antibiotica toe te dienen."

Invloed van antibiotica

In het onderzoek waaraan Smits heeft meegewerkt, zijn koppels biggen onder normale boerderij omstandigheden gehouden, maar selectief behandeld. In elke koppel was een groep biggen die geen enkele behandeling kreeg (de controle groep) en een groep die op dag 4 met een antibioticum (tulathromycine) ingespoten werd. Alle biggen werden verder normaal gespeend, gevoerd. Op dag 8, 55 en 176 zijn er van elke groep biggen geëuthanaseerd om hun darmwand en bijbehorende darminhoud