



Wageningen Food Safety Research

Nieuwsbrief WOT voedselveiligheid

Dierbehandelingsmiddelen

Nummer 2, augustus 2023

Deelprogramma dierbehandelingsmiddelen

Het deelprogramma dierbehandelingsmiddelen richt zich op het ontwikkelen en toepassen van analysemethoden en monitoringsstrategieën om de aan- of afwezigheid van residuen van legale en illegale dierbehandelingsmiddelen in dierlijke producten en levensmiddelen effectief en efficiënt vast te stellen. De belangrijke onderzoekslijnen zijn: referentietaken, monsteronderzoek, de ontwikkeling en implementatie van nieuwe strategieën voor efficiëntere en risicogebaseerde inspectie, duiding van resultaten binnen het juridisch kader en methodeontwikkeling ten behoeve van de detectie van nieuwe risico's en stoffen.

In deze nieuwsbrief wordt ingegaan op het kunnen onderscheiden van natuurlijke en synthetische verbindingen.

Introductie

Van een aantal farmacologisch actieve stoffen, zoals (dier)geneesmiddelen en (verboden) groeibevorderende stoffen, is bekend dat zij van nature voorkomen en gemaakt worden door micro-organismen of in het menselijk/dierlijk lichaam. Vanuit het oogpunt van analyse en handhaving op dierbehandelingsmiddelengebruik is dit lastig: hoe kun je aantonen of een bepaalde stof wel of niet is toegediend?

Om dit te beantwoorden is het relevant om te weten om welke stoffen het gaat en hoe deze op natuurlijke wijze aanwezig kunnen zijn in een dier. Het betreft een diverse groep verbindingen, waaronder (plant)hormonen en (geregistreerde) diergeneesmiddelen zoals paracetamol en salicylzuur. Deze stoffen kunnen aanwezig zijn in dierlijke matrices, zoals eetbare weefsels, bloed, urine, vet, haar en huid. De oorsprong van zo'n stof in een monster kan het gevolg zijn van (een combinatie van) onder andere de volgende situaties:

1. Endogene productie als onderdeel van de normale fysiologie van de betreffende diersoort.
2. Endogene productie onder specifieke omstandigheden, bijv. leeftijd, zwangerschap, puberteit, letsel of stress.
3. Opname, of vorming in het spijsverteringsstelsel, van 'natuurlijke' verbindingen uit voer of strooisel.
4. Behandeling van het dier met diergeneesmiddelen door bijv. injectie, oraal, op de huid via spray of zalf, of via het voer of drinkwater.
5. Productie in het monster door de aanwezigheid van specifieke bacteriën of enzymen.
6. Productie in het monster door instabiliteit van de verbindingen, bijv. onder invloed van temperatuur, licht, vocht enz.

Hierna volgen enkele voorbeelden van stoffen die zowel natuurlijk als synthetisch kunnen voorkomen en wordt toegelicht hoe WFSR hiermee omgaat.



Groeibevorderende stoffen

Steroïden

Steroïden worden in het lichaam geproduceerd. Voorbeelden zijn de geslachtshormonen 17β -oestradiol, 17β -testosteron en progesteron, nortestosteron, boldenone en 1-testosteron. Voor detectie van misbruik in de veeteelt zijn innovatieve technieken ontwikkeld. Een eerste screening maakt gebruik van steroïdeprofieling in urine waarbij we kijken naar verstoring van de normale verhoudingen van een groot aantal steroïden. Deze verstoring is een aanwijzing voor misbruik. Als een monster verdacht is bevonden in deze screening volgt een bevestigingsanalyse waarbij gebruik wordt gemaakt van gaschromatografie in combinatie met isotoopratio-massaspectometrie (GC-c-IRMS), waarbij de verhouding van twee koolstofstof-isotopen wordt bepaald. Deze verhouding is in synthetische steroïden namelijk anders dan in natuurlijke steroïden.

Meer informatie over steroïden is te vinden in factsheets die WFSR de afgelopen jaren heeft opgesteld. Dit geldt ook voor stoffen in de hierna volgende voorbeelden.





Wageningen Food Safety Research

Nieuwsbrief WOT voedselveiligheid

Dierbehandelingsmiddelen

Nummer 2, augustus 2023

Eiwit- en peptidehormonen

Eiwit- en peptidehormonen vervullen allerlei functies in het lichaam, waaronder in het metabolisme. Bijvoorbeeld somatotropine verhoogt de melkproductie en andere peptiden werken groeibevorderend: sommige direct en andere indirect door remming van de groeiremming (myostatineremming). Bij humaan dopinggebruik is al jaren een trend te zien dat met name peptiden gebruikt worden om spiermassa te verhogen. Mogelijk wordt een dergelijke trend gevolgd door veterinaire toepassingen. Voor controle op deze verbindingen worden momenteel methoden ontwikkeld die gebaseerd zijn op massaspectrometrie. Een aantal van de verbindingen die als groeibevorderaar worden toegepast, komt van nature voor, maar er bestaan ook synthetische varianten. Deze zijn soms identiek, of er is een klein verschil in de aminozuursequentie. Door te zoeken naar deze kleine verschillen met behulp van massaspectrometrie kan misbruik worden opgespoord. Wanneer de aminozuurketen identiek is, kan gewerkt worden met drempelwaardes. Bij overschrijding hiervan zal er vervolgonderzoek op de boerderij moeten plaatsvinden.

Thiouracil

Een andere verbinding die gebruikt wordt als illegale groeibevorderaar is thiouracil (officieel 2-thiouracil). Thiouracil kan ook in het lichaam worden gevormd na het voeren van bepaalde gewassen zoals koolzaad. Bij runderen, varkens en andere landbouwhuisdieren worden vaak lage concentraties thiouracil in de urine gedetecteerd. Er is veel discussie over welke concentraties kunnen worden beschouwd als afkomstig van voer ('natuurlijk') en welke concentraties worden veroorzaakt door de illegale toediening voor groeibevorderende doeleinden. Momenteel wordt een drempelwaarde van 10 µg/L in runderurine toegepast. Deze drempelwaarde is gebaseerd op epidemiologische gegevens. In een recente studie zijn runderen gevoerd met koolzaad, koolzaad met thiouracil of koolzaadvrij voer met thiouracil in lage en hoge concentratie. Zowel voeren met koolzaad als toediening van thiouracil leidde tot hogere concentraties dan de huidige drempelwaarde van 10 µg/L. Eén van de thiouracilmetabolieten, 4-thiouracil, bleek indicatief voor endogene vorming en nam niet toe tijdens de behandeling met thiouracil. Door analyse van deze markermetabooliet kan onderscheid worden gemaakt tussen natuurlijke en niet natuurlijke oorsprong van thiouracil.

Andere dierbehandelingsmiddelen

Salicylzuur

Salicylaten, zoals het synthetische aspirine (salicylzuur), werken pijnstillend en ontstekingsremmend. Er zijn in Nederland geen diergeneesmiddelen met salicylaten geregistreerd voor dieren die melk of eieren voor humane consumptie produceren. Salicylzuur mag dus niet toegediend worden aan melkkoeien en legkippen. Echter, salicylaten komen van nature voor in planten: bijvoorbeeld in wilgenbast. In het lichaam worden salicylaten omgezet in o.a. salicylzuur. Regelmatig wordt salicylzuur aangetoond in zowel vlees als melk. Recente analyse van eieren toonde in vrijwel alle eieren lage gehalten (~4,5 µg/kg) salicylzuur aan. Om op oneigenlijk gebruik van salicylaten te controleren is het kunnen onderscheiden van natuurlijk en synthetisch salicylzuur noodzakelijk. WFSR heeft daarom recent een dierstudie uitgevoerd met legkippen. Geconstateerd werd dat salicylzuurgehalten uit 'natuurlijke' bron niet boven de 15 µg/kg uitkwamen. Waardes hierboven kunnen dus duiden op toediening. Er wordt nog onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van markermetabolieten specifiek voor natuurlijke en synthetische toediening.



Paracetamol

4-acetaminophen ofwel paracetamol is een populaire pijnstillend en koortsremmer voor gebruik bij mensen. Voor landbouwhuisdieren is paracetamol alleen toegelaten voor varkens, maar het wordt ook regelmatig aangetroffen in kalverurines. Uit verschillende studies en analyses naar paracetamol in runderen is gebleken dat (metabolieten van) paracetamol ook in onbehandelde dieren gevonden wordt, maar wel op een veel lager niveau dan in behandelde dieren. Mogelijk wordt paracetamol gevormd uit aniline dat gebruikt wordt als bouwsteen in de synthese van o.a. textiel, pesticiden en cosmetica. In de komende jaren wordt vervolgonderzoek uitgevoerd naar de oorsprong van paracetamol in dieren en het identificeren van markers voor toegediend paracetamol.

Conclusie

Bovenstaande voorbeelden laten zien dat er een grote groep farmacologisch actieve stoffen is met zowel een synthetische als natuurlijke oorsprong en dat onderscheid hierin maken niet altijd eenvoudig is. WFSR is continu bezig om dit toch te bewerkstelligen.

