Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit
Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

Aan de Inspecteur-Generaal van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek over

Risico's voor de volksgezondheid als gevolg van paracetamoltoediening aan runderen voorafgaand aan de slacht

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 43006
3540 AA Utrecht
www.nvwa.nl

Contactpersoon

T 088 223 33 33
risicobeoordeling@vwa.nl

Onze referentie
TRCVWA/2018/3170

Datum
18 juni 2018

Aanleiding

In de zomer van 2017 ontving de NVWA signalen dat de pijnstiller paracetamol toegediend zou worden aan runderen die mogelijk niet geschikt zouden zijn om getransporteerd te worden, om zo de ongeschiktheid voor transport te maskeren. Begin 2018 heeft de NVWA 10 verdachte dieren bemonsterd, waarna het RIKILT vlees en urine van deze dieren heeft onderzocht op de aanwezigheid van paracetamol. Op 23 januari 2018 ontving de NVWA van het RIKILT de uitslagen waaruit bleek dat alle monsters paracetamol bevatten.

Dit was aanleiding voor de directeur Handhaving van de NVWA om op 22 december 2017 bureau Risicobeoordeling & onderzoek (BuRO) om advies te vragen over de risico's voor de volksgezondheid na consumptie van met paracetamol besmet rundvlees:

1. Is het noodzakelijk om in afwachting van het onderzoek de runderen aan te houden?
2. Is er sprake van een risico voor de volksgezondheid bij consumptie van dierlijke producten die paracetamol bevatten?

Aanpak

Om de eerste vraag snel te beantwoorden, heeft BuRO het farmacotherapeutisch kompas geraadpleegd over welk gehalte paracetamol therapeutisch door de mens gebruikt wordt. Dit gehalte ligt dusdanig hoog dat het onwaarschijnlijk werd geacht dat de consumptie van besmet rundvlees zou leiden tot de inname van therapeutische doseringen. BuRO heeft op 3 januari 2018 per mail deze bevindingen doorgegeven, opdat de betroffen runderen op basis van deze bevindingen niet aangehouden hoefden te worden.

Voor de beantwoording van de 2^{e} vraag heeft BuRO het RIVM-RIKILT Front Office Voedsel- en Productveiligheid (Front Office) de volgende vragen gesteld:

1. Is er een risico voor de volksgezondheid wanneer (spier)vlees en/of melk geconsumeerd wordt dat paracetamol bevat in de aangetroffen concentraties?
2. Bereken welk gehalte paracetamol voedsel (in dit geval vlees) maximaal mag bevatten voordat er effecten op de gezondheid optreden.

Naast de beantwoording van deze vragen heeft BuRO ook potentiële dierenwelzijnsrisico's door het gebruik van paracetamol beoordeeld.

Aan de hand van het Front Office rapport en een separate literatuurstudie heeft BuRO deze risicobeoordeling opgesteld. Voor de literatuurstudie is er gebruik

gemaakt van de volgende combinaties van zoektermen in de database Scopus: paracetamol, acetaminophen, cattle, calves, prey animals, behaviour, health, welfare.

Bevindingen

- Het gebruik van paracetamol bij runderen is niet toegestaan.
- Paracetamol is een pijnstiller die door de mens gebruikt wordt. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) geeft de volgende therapeutische doseringen: 50 tot 67 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor volwassenen en 20 tot 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor kinderen.
- Diergeneesmiddelen die paracetamol bevatten mogen door EU lidstaten worden geregistreerd voor orale toepassing in varkens. Vanwege de snelle absorptie en excretie na orale toediening, de weefselconcentraties gemeten na 24 uur en de farmacologische acceptable daily intake (ADI; 0,05 mg/kg lichaamsgewicht) zijn er geen Maximale Residu Limieten (MRL's) bepaald in Europa.
- EMA heeft een ADI waarde afgeleid die is gebaseerd op het koortsverlagend effect bij kinderen. De Lowest Observed Effect Level (LOEL; koortsverlagend effect) was 5 mg/kg lichaamsgewicht. De veiligheidsfactor tussen de LOEL en ADI is 100, waardoor de afgeleide ADI 0,05 mg/kg lichaamsgewicht is. Dit komt overeen met 3 mg paracetamol voor een volwassene van 60 kg per dag. Koortsverlaging betreft een acuut effect; er zijn geen aanwijzingen dat er bij herhaalde blootstelling een lagere LOEL bestaat. Hierdoor hoeft bij deze risicobeoordeling geen onderscheid gemaakt te worden tussen eenmalige of chronische inname van 'gecontamineerd vlees'.
- Naast de pijnstillende werking kent paracetamol ook schadelijke effecten die optreden na zeer hoge orale doseringen (de exacte dosering is niet nader gerapporteerd in het EMA summary report): namelijk lever- en niertoxiciteit. Bij een zeer hoge dosering van ca. 250 – 500 mg/kg lichaamsgewicht is paracetamol fataal voor de mens. Dit komt overeen met een inname van 15000 – 30000 mg (15 – 30 g) voor een volwassene van 60 kg.
- De gemeten paracetamolconcentratie in het (spier)vlees van de geslachte runderen ligt tussen <0,5 en 770 µg/kg. Acht van de tien (spier)vleesmonsters bevat een paracetamolconcentratie tussen <0,5 en 3,9 µg/kg. De overige twee vleesmonsters bevatten een hogere paracetamolconcentratie, namelijk 13 en 770 µg/kg.
- Paracetamol wordt in mensen en verschillende diersoorten snel gemetaboliseerd. Het is waarschijnlijk dat dit ook gebeurt bij runderen. Gemeten paracetamolconcentraties in weefsels of urine onderschatten daarom waarschijnlijk de gedoseerde hoeveelheden. Met dit metabolisme moet rekening gehouden worden in de totale risicoschatting.
- Op basis van een extreme schatting in dit advies blijkt dat na inname van met paracetamol 'gecontamineerd' (spier)vlees (770 µg/kg) een consument (60 kg) nooit blootgesteld wordt aan meer dan 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Deze schatting met behulp van de EMA 'food basket' volgt uit een extreme berekening van de bovengrens voor de inname en is dekkend voor kinderen, die weliswaar een lager lichaamsgewicht hebben, maar ook minder vlees zullen eten.
- Op basis van de extreme schatting van de bovengrens van de inname van paracetamol door consumptie van het meest verontreinigde (spier)vlees zou de ADI met een factor 2 overschreden kunnen worden. Hierdoor kan niet

volledig worden uitgesloten dat er incidenteel enige invloed is op de fysiologie van de consument. Echter, gezien de vele 'worst case' aannames bij deze innameschatting is de verwachting dat de kans dat daadwerkelijk nadelige gezondheidseffecten optreden verwaarloosbaar is. Daarnaast blijft de geschatte inname aan paracetamol door het eten van 'gecontamineerd' (spier)vlees ver onder de minimale dosering die mensen nodig hebben als paracetamol als geneesmiddel gebruikt wordt. De kans op ernstige gezondheidseffecten als gevolg van overdosering van paracetamol is afwezig.

- Uitgaande van de ADI (0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en van een (spier)vlees inname van 0,3 kg per dag, zou (spier)vlees maximaal 400 µg/kg paracetamol mogen bevatten voordat de ADI wordt overschreden.
- Het Front Office verwacht op basis van humane gegevens dat runderen paracetamol en/of metabolieten in de melk uitscheiden. Er is geen informatie beschikbaar over de aanwezigheid van paracetamol en/of metabolieten in de melk van besmette runderen. Daarom kan geen uitspraak worden gedaan over de effecten van blootstelling van consumenten aan melk van met paracetamol besmette runderen. Echter, gezien het feit dat melk van individuele dieren op de boerderij, en ook bij de verdere verwerking, gemengd wordt, mag er vanuit gegaan worden dat het risico voor consumenten verwaarloosbaar is.
- Het effect van het toedienen van paracetamol op de gezondheid en het welzijn van runderen is onduidelijk. De toediening kan het ongerief voor dieren beperken doordat het pijn, koorts en mogelijk ook angst tijdens het transport reduceert. Desalniettemin kan het ook zo zijn dat paracetamol niet of onvoldoende werkt, of in onvoldoende hoeveelheden of gedurende een te korte periode is toegediend. Het is niet bekend of toediening van aanmerkelijke hoeveelheden paracetamol die therapeutisch zijn bedoeld, op zichzelf ongerief bij de dieren veroorzaakt. Ondanks de toediening van paracetamol is er mogelijk dus nog steeds sprake van een dierenwelzijnsprobleem omdat niet uitgesloten kan worden dat het rund toch nog ziekte of pijn ervaart en ongeschikt blijft voor transport.

Beantwoording van de vragen

1. Is het noodzakelijk om in afwachting van het onderzoek de runderen aan te houden?

Op basis van de beschikbare gegevens acht BuRO het niet noodzakelijk om de dieren die verdacht zijn van een paracetamolbesmetting aan te houden in afwachting van het onderzoek.

2. Is er sprake van een risico voor de volksgezondheid bij consumptie van dierlijke producten die paracetamol bevatten?

Op basis van de gegevens van één rund in combinatie met een bovensgrensschatting van de inname door een consument, kan niet helemaal worden uitgesloten dat de ADI incidenteel met een factor 2 wordt overschreden. Echter, gezien de aannames die ten grondslag liggen aan deze innameschatting is de verwachting dat de kans dat daadwerkelijk nadelige gezondheidseffecten optreden minimaal is. De geschatte inname aan paracetamol door het eten van 'gecontamineerd' (spier)vlees blijft hoe dan ook ver onder de minimale dosering die voor de mens nodig is om paracetamol als geneesmiddel te gebruiken. De kans op ernstige overdoseringseffecten door de consumptie van gecontamineerd vlees is nihil.

Het Front Office verwacht op basis van humane gegevens dat runderen paracetamol en/of metabolieten in de melk uitscheiden. Er is geen informatie

beschikbaar over de aanwezigheid van paracetamol en/of metabolieten in de melk van besmette runderen.

De kans dat met paracetamol besmette melk in de voedselketen terecht komt is klein en het risico voor de consument verwaarloosbaar. De runderen krijgen paracetamol toegediend vlak voordat zij op transport gesteld worden. Het is niet aannemelijk dat deze runderen daarna nog gemolken worden. Indien zij wel gemolken worden is de blootstelling van de consument aan de besmette melk klein. De besmette melk wordt namelijk gemengd met niet-besmette melk (verdunning) voordat het de consument bereikt. Daarbij is het onwaarschijnlijk dat een consument altijd melk van dezelfde besmette koeien drinkt.

Advies NVWA-BuRO

- Inventariseer bij de sector wat de problematiek is rondom de bepaling van geschiktheid voor transport van dieren en wijs hen erop dat het toedienen van paracetamol bij runderen niet is toegestaan en mogelijk niet tot een vermindering van dierenwelzijnsprobleem tijdens transport leidt.
- Analyseer het vlees van runderen op de aanwezigheid van pijnstillers bij verdenking van illegaal gebruik ervan bij runderen die anders ongeschikt zijn voor transport.
- Zie toe op de naleving van het verbod op het gebruik van paracetamol om te voorkomen dat het systeem dat de voedselveiligheid en het dierenwelzijn moet beschermen wordt ondermijnd. Wees daarbij alert op de mogelijkheid dat paracetamol of andere pijnstillers bij herhaling in een beperkt deel van de sector wordt gebruikt.
- Voorkom het in de handel brengen van rundvlees met een paracetamolgehalte groter dan 400 µg/kg.

Hoogachtend,

prof. dr. Antoon Opperhuizen
directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek

ONDERBOUWING

Achtergrond

Paracetamol werd in 1878 gesynthetiseerd door Harmon Northrop Morse en werd vervolgens een aantal jaren later door Josef von Mering gebruikt in de kliniek. In die tijd werd fenacetine voornamelijk gebruikt als pijnstiller. Pas in de jaren ’50 kwam hernieuwde aandacht voor paracetamol. Sinds de jaren ’80 is paracetamol de standaard voor de behandeling van pijnbestrijding en koortsverlaging bij de mens.

Het exacte werkingsmechanisme van paracetamol is tot op heden nog niet duidelijk, hoewel steeds meer onderzoek wijst op de mogelijkheid van paracetamol om de vorming van prostaglandines te remmen. Prostaglandines zijn betrokken bij het ontstaan van pijn en koorts.

Therapeutische grenswaarden

Paracetamol is een pijnstiller die door de mens gebruikt wordt. EMA geeft de volgende doseringen: 50 tot 67 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor volwassenen en 20 tot 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor kinderen. Dit komt overeen met de doseringen genoemd in het farmacotherapeutisch kompas voor orale inname bij pijn en koorts, namelijk:

- Volwassenen: 500 – 1000 mg per keer, zo nodig respectievelijk elke 4 of 6 uur met een maximum van 4000 mg (4 g) per dag. Bij chronisch gebruik is het maximum 2500 mg per dag (2,5 g).
- Kinderen:
    - Bij milde pijn en/of koorts volgens het Kinderformularium van het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK): 10 – 15 mg/kg lichaamsgewicht per keer, zo nodig 4 keer per dag met een maximum van 500 mg per keer (4 * 500 = 2000 mg per dag).
    - Voor incidenteel gebruik (bij acute pijn, of postoperatief) volgens NKFK en Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG): gedurende maximaal 3 dagen 90 mg/kg lichaamsgewicht per dag, volgens NKFK maximaal 1000 mg (1 g) per keer en maximaal 4000 mg (4 g) per dag.
    - Bij chronische pijn: volgens NKFK 60 mg/kg lichaamsgewicht per dag, maximaal 1000 mg (1 g) per keer en maximaal 3000 mg (3 g) per dag.

Therapeutische grenswaarden worden afgeleid zodat inname van een medicijn ook het beoogde gewenste effect op de gezondheid teweeg brengt. Het doel van inname van een tablet paracetamol (bijv. 500 mg door een volwassene) is het verlagen van pijn en/of het verminderen van koorts. Daarentegen worden gezondheidskundige grenswaarden afgeleid zodat inname van een stof geen effecten heeft op de gezondheid op zowel korte als lange termijn. Daarom ligt de therapeutische grenswaarde altijd hoger dan een gezondheidskundige grenswaarde.

Toxicologie

Na orale inname door zowel mens als dier wordt paracetamol snel en nagenoeg compleet geabsorbeerd. Vervolgens wordt paracetamol in de lever omgezet in met name twee inactieve metabolieten, namelijk glucuroniden (ca. 60%) en sulfaten (ca. 35%). Een derde metaboliet die gevormd wordt is *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine. Deze reactieve metaboliet kan door reductie weer terug omgezet worden in paracetamol óf omgezet worden in een niet reactief glutathion-conjugaat. De geconjugeerde, niet reactieve metabolieten kunnen door de darmflora gesplitst worden waarbij weer paracetamol wordt vrijgemaakt dat door het lichaam opgenomen kan worden (Sawamoto et al., 1996; Wilson en Nicholson, 2017). Bij overdosering wordt toxiciteit van paracetamol veroorzaakt

door een afname van het glutathiongehalte in de lever en een verzadiging van de omzetting in glucuroniden en sulfaten. Hierdoor bindt *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine niet aan glutathion maar aan levereiwitten. Uit studies bij de mens blijkt dat 85-100% van de dosis, grotendeels als metabolieten, wordt uitgescheiden binnen 24 uur via de urine (EMA 1999).

De belangrijkste schadelijke effecten van paracetamol zijn lever- en niertoxiciteit. Deze schadelijke effecten, waaronder lever- en niernecrose, treden op na eenmalige zeer hoge orale dosering. Bij mensen is een dosering van ca. 250 – 500 mg/kg lichaamsgewicht fataal. Dit komt overeen met een inname van 15000 – 30000 mg (15 – 30 g) voor een volwassene van 60 kg (EMA 1999).

Gezondheidskundige grenswaarden
Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft een acceptable daily intake (ADI) waarde afgeleid van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht. Dit komt overeen met 3 mg paracetamol voor een volwassene van 60 kg. De ADI is gebaseerd op een farmacologisch Lowest Observed Effect Level (LOEL; koortsverlagend effect) van 5 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen. Hierbij is rekening gehouden met een veiligheidsfactor van 100 omdat de LOEL bij kinderen (5 * 60 = 300 mg voor een volwassene van 60 kg) vlak bij de laagste therapeutische dosering (500 mg) voor volwassenen ligt (EMA 1999).

Het koortsverlagende effect waarop de ADI is gebaseerd is een acuut effect.

Er kon geen toxicologische ADI worden afgeleid omdat er geen No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) voor lever- en niertoxiciteit bij ratten kon worden afgeleid. De laagste dosering gebruikt in deze studies naar lever- en niertoxiciteit bij ratten ligt boven de enige afgeleide No Observed Effect Level (NOEL) (90 mg/kg lichaamsgewicht) uit een 2-jarige studie bij muizen waar hyperplasie van de schildklier gezien werd. Daarnaast treden lever- en niertoxiciteit pas op bij doseringen die vele malen hoger zijn dan de LOEL (5 mg/kg lichaamsgewicht), na verzadiging van de metabolisme routes (EMA 1999).

Maximale Residu Limieten (MRLs) voor paracetamol
Diergeneesmiddelen die paracetamol bevatten mogen door EU lidstaten worden geregistreerd voor orale toepassing in varkens. Het gebruik bij runderen is niet toegestaan. In Nederland zijn, volgens de diergeneesmiddeleninformatiebank, 4 middelen geregistreerd voor orale toepassing via drinkwater bij varkens (30 mg paracetamol/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3-5 dagen). De wachttijden variëren van 0 tot 1 dag. De wachttijd beschrijft de vastgestelde periode na behandeling van een dier waarin gewacht moet worden voordat producten van dierlijke oorsprong (bijv. vlees, melk of eieren) geconsumeerd mogen worden. Een lange wachttijd geeft aan dat een stof persistent is en dus lang aanwezig blijft in het dier.

Op basis van de snelle absorptie en excretie na orale toediening, de lage weefselconcentraties gemeten na 24 uur en de farmacologische ADI (0,05 mg/kg lichaamsgewicht) werden Maximale Residu Limieten (MRL's) niet nodig geacht (EMA 1999). In Verordening (EU) 37/2010[1] is paracetamol dan ook opgenomen voor de diersoort varken met de vermelding 'Geen MRL nodig'.

[1] VERORDENING (EU) Nr. 37/2010 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

Gemeten gehalten paracetamol in rundvlees
Tabel 1 geeft een overzicht van het gemeten gehalte paracetamol in (spier)vlees en het gemeten gehalte paracetamol en paracetamolmetabolieten in urine van 10 runderen.

De paracetamolconcentratie in (spier)vlees ligt tussen <0,5 en 770 µg/kg. Acht van de tien (spier)vleesmonsters bevatten een paracetamolconcentratie tussen <0,5 en 3,9 µg/kg. De overige twee vleesmonsters bevatten een hogere paracetamolconcentratie, namelijk 13 en 770 µg/kg.

In urine bevatten 9 van de 10 monsters een paracetamolconcentratie kleiner dan 0,5 mg/l. De glucuronide- en sulfaat-metabolieten zijn ook gemeten. De concentratie van de glucuronide-metabolieten ligt tussen <0,5 en 1500 mg/l. Het overgrote deel van de monsters (8/10) bevat een concentratie van de glucuronide-metabolieten tussen <0,5 en 1,4 mg/l. De overige twee urinemonsters bevatten een hogere glucuronide-metabolieten concentratie, namelijk 7,2 en 1500 mg/l. Daarnaast ligt de sulfaat-metabolieten concentratie tussen <0,5 en 140 mg/l. Negen van de tien urinemonsters bevatten een concentratie van de sulfaat-metabolieten tussen <0,5 en 3,3 mg/l en één van 140 mg/l.

Tabel 1. De gemeten paracetamolconcentratie in (spier)vlees en de paracetamol- en paracetamolmetabolietenconcentratie in urine van runderen (N=10).

	(Spier)vlees (µg/kg)	**Urine (mg/l)**		
Monster-nummer	**Paracetamol**	**Paracetamol**	**p.glucuronide**	**p.sulfaat**
1	0,55	<0,5	<0,5	<0,5
2	0,94	<0,5	1,4	0,67
3	<0,5	<0,5	0,73	<0,5
4	0,67	<0,5	0,60	<0,5
5	770	13	1500	140
6	3,6	<0,5	0,67	<0,5
7	3,9	<0,5	1,2	<0,5
8	1,4	<0,5	0,72	<0,5
9	1,3	<0,5	0,55	<0,5
10	13	<0,5	7,2	3,3

Blootstelling aan paracetamol in (spier)vlees van runderen
Om de blootstelling aan paracetamol via 'gecontamineerd' (spier)vlees in te schatten zijn door het Front Office de volgende aannames gedaan:
- Er wordt per dag 0,3 kg (spier)vlees gegeten (volgens de 'food basket' van EMA).
- Gebaseerd op de aanpak van EMA bij de vaststelling van MRL's (EMA 2005), moeten naast de moederstof (paracetamol) ook metabolieten worden meegenomen in de berekening van de blootstelling.

Bij rundvee worden medicijnen intraveneus, intramusculair of subcutaan toegediend. Intraveneuze of subcutane toediening leidt mogelijk tot een lange wachttijd door hoge residuconcentraties op de plek van de injectie. Door een grote voormaag kan de opname van oraal toegediende medicijnen lang duren. Echter, paracetamol wordt na orale inname door runderen snel opgenomen via de voormaag (Sawaguchi et al., 2016). Wanneer runderen minder eten en drinken blijft paracetamol langer in het lichaam aanwezig omdat de vorming en eliminatie van paracetamolmetabolieten geremd werd (Janus et al., 2003).

In de literatuur zijn geen gegevens beschikbaar over de aanwezigheid van paracetamolresiduen in runderen na het toedienen van paracetamol. In het EMA summary report wordt wel een residustudie met varkens beschreven (EMA 1999). Varkens hebben gedurende 5 dagen via voer ^{14}C-paracetamol opgenomen (dosering 30 mg paracetamol/kg lichaamsgewicht per dag). Tabel 2 geeft een overzicht van de totale residuconcentratie (paracetamol + metabolieten) gemeten in weefsels van deze varkens. Tabel 3 geeft een overzicht van de paracetamolconcentratie gemeten in dezelfde weefsels van deze blootgestelde varkens.

Tabel 2. De totale residuconcentratie (paracetamol + metabolieten) gemeten in weefsels van varkens.

		Totale residuconcentraties (µg paracetamol equivalenten/kg)			
		Lever	**Nier**	**Huid + vet**	**Spier**
Tijd na laatste toediening (uren)	12	14100	7450	1280	660
	24	10900	2250	750	<100*
	72	6710	1190	540	<100

*Kwantificatielimiet (LOQ) = 100 µg/kg.

Tabel 3. De paracetamolconcentratie gemeten in weefsels van varkens.

		Paracetamolconcentratie (µg/kg)			
		Lever	**Nier**	**Huid + vet**	**Spier**
Tijd na laatste toediening (uren)	12	552	498	<100 – 334	<100*
	24	<100	<100	<100	<100
	72	-#	-	-	-

* Kwantificatielimiet (LOQ) = 100 µg/kg.
# De paracetamolconcentratie 72 uur na de laatste toediening is niet geanalyseerd.

Met de gegevens uit tabel 2 en 3 kan de ratio paracetamol/totaal residu (paracetamol + metabolieten) uitgerekend worden. Twaalf uur na de laatste toediening bestaat de totale residuconcentratie (paracetamol + metabolieten) gemeten in de lever voor ongeveer 4% (=(552/14100)*100) uit paracetamol. Voor nier, huid + vet en spier zijn deze percentage respectievelijk 7%, 17% en 15%. De ratio voor spier is geen betrouwbare inschatting van de werkelijke ratio omdat deze gebaseerd is op de waarneming <LOQ en de gemeten residuwaarde dus kleiner is dan 100 µg/kg.

Er zijn geen data over de aanwezigheid van metabolieten in (spier)vlees in runderen. De ratio paracetamol/totaal residu (paracetamol + metabolieten) in spiervlees is dus onbekend. Vanuit een 'worst case' benadering wordt daarom gerekend met de ratio paracetamol/totaal residu van 4%, zoals vastgesteld in levers van varkens. Hierbij worden de gegevens van de residustudie met varkens geëxtrapoleerd naar runderen en aangenomen dat het metabolisme van paracetamol in beide diersoorten hetzelfde is.

Uitgaande van de bovenstaande aannames bevat het spiervlees met het hoogste gehalte residu (770 µg paracetamol/kg) een totaal residu gehalte van 19250 µg/kg (= 770 * 100/4). Dit resulteert in een inname bij de mens van 5775 µg (= 19250 µg/kg * 0,3 kg) totaal residu (paracetamol + metabolieten), afgerond ca. 6 mg. Dit komt overeen met 0,1 mg/kg lichaamsgewicht voor een volwassene van 60 kg.

De bovenstaande berekening met behulp van de EMA 'food basket' is een worst case berekening en is dekkend voor kinderen, die weliswaar een lager lichaamsgewicht hebben, maar ook minder vlees zullen eten. Daarom is geen

aparte berekening voor kinderen nodig. Dit blijkt ook wanneer gerekend wordt met de rundvleesconsumptie zoals bepaald aan de hand van de Voedselconsumptiepeiling (VCP). Kinderen (2-6 jaar) krijgen bij inname van 0,048 kg rundvlees (P97,5) (Boon et al., 2014) 0,9 mg (=19250 µg/kg * 0,048 kg) totaal residu (paracetamol + metabolieten) binnen. Voor een kind van 18,8 kg (gemiddeld gewicht 2-6 jarige) komt dit overeen met 0,049 mg/kg lichaamsgewicht (Ocké et al., 2007).

Maximale paracetamolconcentratie in (spier)vlees van runderen voordat gezondheidseffecten optreden
Vervolgens heeft het Front Office ook uitgerekend hoeveel paracetamol rundvlees zou kunnen bevatten voordat effecten op de gezondheid optreden. Hierbij is gerekend met de volgende parameters:

- (Spier)vlees inname van 0,3 kg per dag (volgens de 'food basket' van EMA).
- ADI van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

In totaal zou (spier)vlees bij dagelijkste inname 3000 µg (= 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag * 60 kg) totaal paracetamol(metaboliet) maximaal kunnen bevatten voordat gezondheidseffecten optreden. Deze hoeveelheid zou dan aanwezig kunnen zijn in 0,3 kg (spier)vlees. Dit komt overeen met 10000 µg totaal paracetamol(metaboliet)/kg (spier)vlees. Als het gehalte totaal paracetamol(metaboliet) teruggerekend wordt naar de moederstof paracetamol komt dit overeen met 400 µg/kg (spier)vlees (= 10000 * 0,04).

Blootstelling aan paracetamol in melk
Het Front Office verwacht op basis van humane gegevens dat runderen paracetamol en/of metabolieten in de melk uitscheiden. Er is geen informatie beschikbaar over de aanwezigheid van paracetamol en/of metabolieten in de melk van besmette runderen.

Risicobeoordeling van blootstelling aan paracetamol in (spier)vlees van runderen
Uit de berekening in dit advies blijkt dat na inname van met paracetamol 'gecontamineerd' (spier)vlees (770 µg/kg) een consument (60 kg) wordt blootgesteld aan 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Deze berekening met behulp van de EMA 'food basket' is een worst case berekening en is dekkend voor kinderen, die weliswaar een lager lichaamsgewicht hebben, maar ook minder vlees zullen eten. Daarom is geen aparte berekening voor kinderen nodig.

De ADI wordt met een factor 2 overschreden, waardoor nadelige effecten op de gezondheid niet uitgesloten kunnen worden. Echter, in de berekening in dit advies is de blootstelling overschat. Conform de EMA-benadering, is bij de huidige berekening er vanuit gegaan dat de gerapporteerde paracetamolresiduen in het vlees 4% van de totale hoeveelheid residuen in het vlees bedragen. Mogelijk is dit percentage hoger (m.a.w. er zijn minder metabolieten aanwezig), maar harde gegevens ontbreken. Ook is aangenomen dat alle metabolieten bijdragen aan de farmacologische werking van paracetamol, inclusief de geconjugeerde metabolieten na deconjugatie in de darm.

Bovendien is de ADI gebaseerd op een farmacologische LOEL, namelijk een koortsverlagend effect bij kinderen. Bij het gebruik van paracetamol als geneesmiddel door mensen is de minimale dosering 500 mg voor volwassenen en 10 mg/kg lichaamsgewicht voor kinderen (250 mg voor een kind van 25 kg). Met de geschatte inname van ca. 6 mg aan totaal residu (paracetamol + metabolieten) per dag door het eten van 'gecontamineerd' (spier)vlees blijft de consument ver onder de minimale dosering van paracetamol als geneesmiddel.

Uitgaande van de ADI (0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en van een (spier)vlees inname van 0,3 kg per dag zou een (spier)vlees maximaal 400 µg/kg paracetamol kunnen bevatten voordat effecten op de gezondheid optreden.

Risicobeoordeling van effecten van blootstelling aan paracetamol in melk
Het Front Office verwacht op basis van humane gegevens dat runderen paracetamol en/of metabolieten in de melk uitscheiden. Er is geen informatie beschikbaar over de aanwezigheid van paracetamol en/of metabolieten in de melk van besmette runderen. Daarom kan geen uitspraak worden gedaan over de effecten van blootstelling van consumenten aan melk van met paracetamol besmette runderen.

De kans dat met paracetamol besmette melk in de voedselketen terecht komt is klein en risico voor de consument verwaarloosbaar. De runderen krijgen paracetamol toegediend vlak voordat zij op transport gesteld worden. Het is niet aannemelijk dat deze runderen daarna nog gemolken worden. Indien zij wel gemolken worden is de blootstelling van de consument aan de besmette melk klein. De besmette melk wordt namelijk gemengd met niet-besmette melk (verdunning) voordat het de consument bereikt. Daarbij is het onwaarschijnlijk dat een consument altijd melk van dezelfde besmette koeien drinkt.

Dierenwelzijn
Nagenoeg alle rundvee wordt een keer of meerdere keren tijdens het leven op transport gezet. Elk dier moet geschikt zijn voor dat transport (Verordening (EG) nr. 1/2005[2]). Zo moet een dier bijvoorbeeld in staat zijn zich op eigen kracht pijnloos te bewegen of zonder hulp te lopen en het vervoer mag geen extra lijden veroorzaken indien een dier licht gewond of ziek is.

In 2007 heeft de Raad voor Dieraangelegenheden (RDA) er op gewezen dat de strengere Europese regels omtrent vervoer van vee mogelijk zou leiden tot het "zoeken naar mogelijkheden om wrak vee toch illegaal in het slachtcircuit te krijgen" (RDA, 2007). Het toedienen van paracetamol zal één van die mogelijkheden zijn om ongeschiktheid voor transport te maskeren. Het is niet ondenkbaar dat ook andere middelen om die reden ingezet worden.

Toediening van paracetamol aan rundvee om geschiktheid voor transport te maskeren zal gedaan worden bij dieren die geen duidelijk zichtbare verwondingen hebben, maar bijvoorbeeld ziek of kreupel zijn. Toediening kan leiden tot de volgende 3 scenario's:

1. Het dier is geschikt,
2. Het dier is niet geschikt en oogt wel geschikt,
3. Het dier is niet geschikt en oogt niet geschikt.

1. <u>Het rund is geschikt</u>
Paracetamol kan, ondanks dat het in de EU niet is toegestaan, ook in rundvee als onderdeel van behandeling bij ziekte worden ingezet (kalveren met *Salmonella* Typhimurium: Gow et al., 2005). Het effect op de gezondheid en het welzijn van rundvee én de benodigde dosis per kg lichaamsgewicht om het juiste effect te krijgen zijn BuRO echter onbekend. Indien paracetamol op eenzelfde wijze werkt als bij mensen en andere dieren, dan zou het bij een juiste dosering pijn en/of koorts reduceren. Dit heeft een positieve uitwerking op het welzijn van het gewonde of zieke dier. Daarnaast heeft paracetamol mogelijk ook een angst-

[2] VERORDENING (EG) Nr. 1/2005 inzake de bescherming van dieren tijdens het vervoer en daarmee samenhangende activiteiten en tot wijziging van de Richtlijnen 64/432/EEG en 93/119/EG en van Verordening (EG) nr. 1255/97.

reducerend effect (muizen: Manna en Umathe, 2015). Transport is voor rundvee een beangstigende situatie (Visser et al., 2014), reduceren van angst zal dan ook welzijnsbevorderend zijn.

2. Het rund is niet geschikt, maar oogt wél geschikt voor transport
Indien paracetamol onvoldoende werkt in rundvee of in onvoldoende hoeveelheden is toegediend, zal het dier niet geschikt worden voor transport. Toch kan een rund geschikt lijken. Een rund is een prooidier welke in stressvolle situaties mogelijk niet zal laten zien dat het verzwakt is om predatie te voorkomen. Het vergt bovendien kennis en ervaring om bijvoorbeeld kreupelheid aan de hand van subtielere klinische verschijnselen - dan overduidelijk ontlasten van een poot - te ontdekken (Weary et al., 2009). Groepsgrootte en tijd voor inspectie spelen mogelijk ook een rol bij het wel of niet ontdekken van dieren die niet geschikt zijn voor transport. Ondanks de toediening van paracetamol is er in dit geval dan nog steeds sprake van een dierenwelzijnsprobleem.

3. Het rund is niet geschikt en oogt ook niet geschikt
Bij deze dieren is de paracetamol niet of onvoldoende werkzaam, of inmiddels uitgewerkt. Het dierenwelzijnsprobleem waardoor het dier niet geschikt was voor transport blijft bestaan of is teruggekeerd. Transporttijden variëren normaliter van kort (<8 uur) tot lang (>8 uur). Binnen Nederland is dit vooral kort. Die transporttijd en ook overige transportomstandigheden hebben een effect op de mate van impact op het welzijn van het dier (Van Dixhoorn et al., 2010).

Op basis van deze laatste twee scenario's kan niet uitgesloten worden dat het rund nog steeds pijn of ziekte ervaart tijdens transport en ongeschikt blijft voor transport.

Conclusies
Voor paracetamol is door EMA een ADI vastgesteld van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht. De ADI is gebaseerd op een farmacologisch LOEL (koortsverlagend effect bij kinderen). Het betreft een acuut effect, waardoor de ADI ook gezien kan worden als een ARfD. Hierdoor hoeft bij de berekening geen onderscheid gemaakt te worden tussen eenmalige of chronische inname van 'gecontamineerd' (spier)vlees.

Uit de berekening in dit advies blijkt dat na inname van met paracetamol 'gecontamineerd' (spier)vlees (770 µg/kg) dat een consument (60 kg) wordt blootgesteld aan 0,1 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Deze berekening met behulp van de EMA 'food basket' is een worst case berekening en is dekkend voor kinderen, die weliswaar een lager lichaamsgewicht hebben, maar ook minder vlees zullen eten. Daarom is geen aparte berekening voor kinderen nodig.

De ADI wordt met een factor 2 overschreden, waardoor nadelige effecten op de gezondheid niet uitgesloten kunnen worden. Echter, gezien de zeer conservatieve innameschatting is de verwachting dat de kans dat daadwerkelijk nadelige gezondheidseffecten optreden minimaal is. Daarnaast blijft de geschatte inname aan paracetamol door het eten van 'gecontamineerd' (spier)vlees ver onder de minimale dosering die door de mens als geneesmiddel gebruikt wordt.

Andersom redenerend zou, uitgaande van de ADI (0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en van een (spier)vlees inname van 0,3 kg per dag, (spier)vlees maximaal 400 µg/kg paracetamol kunnen bevatten voordat effecten op de gezondheid optreden.

Het Front Office verwacht op basis van humane gegevens dat runderen paracetamol en/of metabolieten in de melk uitscheiden. Er is geen informatie beschikbaar over de aanwezigheid van paracetamol en/of metabolieten in de melk van besmette runderen. Daarom kan geen uitspraak worden gedaan over de effecten van blootstelling van consumenten aan melk van met paracetamol besmette runderen.

Het effect van paracetamol op de gezondheid en het welzijn van runderen is onduidelijk. Het kan een welzijnsbevorderend effect hebben doordat het pijn, koorts en mogelijk ook angst tijdens het transport reduceert. Desondanks kan het ook niet uitgesloten worden dat ondanks de toediening van paracetamol er nog steeds sprake is van een dierenwelzijnsprobleem omdat paracetamol niet of onvoldoende werkt in rundvee, of in onvoldoende hoeveelheden of gedurende een te korte periode is toegediend.

Literatuur

Boon, P.E., Tjoe Nij, E.I.M., Koopman, N. and van Klaveren, J.D. (2014). Dietary habits and exposure to pesticides in Dutch infants. Report 2004.017. RIKILT WUR. http://edepot.wur.nl/44408

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Diergeneesmiddeleninformatiebank. Geraadpleegd op 29 januari 2018 – trefwoord paracetamol. Beschikbaar via https://www.diergeneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/.

EMA, 1999. MRL summary report Paracetamol. EMEA/MRL/551/99-Final. Beschikbaar via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015516.pdf.

EMA, Volume 8. Notice to applicants and Guideline. Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. The rules governing medicinal products in the European Union. October 2005. Beschikbaar via https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-8/pdf/vol8_10-2005_en.pdf.

Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd op 3 januari 2018. Beschikbaar via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/paracetamol.

Gow, S., Waldner, C. & Ross, C. (2005). The effect of treatment duration on weaning weights in a cow-calf herd with a protracted severe outbreak of diarrhea in calves. Can. Vet. J. 46(5): 418-426.

Janus, K., Grochowina, B., Antoszek, J., Suszycki, S., Muszczynski, Z. (2003). The effect of food or water deprivation on paracetamol pharmacokinetics. J. Vet. Pharmacol. Therap. 26, 291-296.

Manna, S.S.S. & Umathe, S.N. (2015). Paracetamol potentiates the antidepressant-like and anticompulsive-like effects of fluoxetine. Behav. Pharmacol. 26(3): 268-281.

Ocké, M.C., van Rossum, C.T.M. and Fransen, H.P. (2007). Dutch National Food Consumption Survey – Young Children 2005/2006. Report 350070001/2007 RIVM. https://www.rivm.nl/dsresource?objectid=05986352-f7e9-4f63-840d-742428e7c4f4&type=org&disposition=inline

RDA, 2007. Advies RDA: Problematiek van wrak vee. Advies aan de Minister van LNV inzake het in te nemen standpunt ten aanzien van wrak vee. Raad voor Dierenaangelegenheden, Den Haag, 2007/03.

Sawaguchi, A., Kazuaki, S., Miyanaga, K., Nakayama M., Nagasue, M., Shimoda, M. (2016). Rapid adsorption of diclofenac and acetaminophen after their oral administration to cattle. J. Vet. Med. Sci. 78(9): 1481-1485.

Sawamoto T , Kurosaki Y, Kimura T, Nakayama T. (1996). Pharmacokinetics of acetamino-phen sulfate after oral administration in rats: analysis of plasma profiles exhibiting a non-linear second peak. Biol Pharm Bull. 19(1):77-82.

Van Dixhoorn, I., Kluivers, M., Smolders, G., Lambooij, B. & Hindle, V. (2010). Fit for travel / Fitness during transport. Wageningen UR Livestock Research, Lelystad, Rapport 431.

Visser, E.K., Ouweltjes, W. & Spoolder, H.A.M. (2014). Hazards and adverse effects for the assessment of animal welfare on farm and during transport: A preliminary table for bulls, veal calves and slaughter pigs. Wageningen UR Livestock Research, Wageningen, Rapport 804.

Weary, D.M., Huzzey, J.M. and von Keyserlingk, M.A.G. (2009). BOARD-INVITED REVIEW: Using behavior to predict and identify ill health in animals. J. Anim. Sci. 2009. 87:770–777.

Wilson I.D. en Nicholson J.K. (2017) Gut Microbiome Interactions with Drug Metabolism, Efficacy and Toxicity. Transl Res. 179: 204–222.

Bijlage

Front Office rapport.