



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van de aanwezigheid van paracetamol in rundvlees

Risicobeoordeling aangevraagd door:	NVWA
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM en RIKILT
Datum (spoed)aanvraag:	24-01-2018
Datum risicobeoordeling:	26-01-2018 (concept) 15-02-2018 (definitief) 22-02-2018 (definitief, v2)
Projectnummer:	V/090130

Onderwerp

Vanuit NVWA Toezicht is er een verdenking voor illegaal paracetamol gebruik bij lacterende runderen. Er zijn verkennende monsters genomen. Op 23 januari zijn de resultaten van de monsternamen beschikbaar gekomen.

Vraagstelling

Vraag 1

Is er een risico voor de volksgezondheid wanneer (spier)vlees geconsumeerd wordt dat paracetamol bevat in de aangetroffen concentraties en/of wanneer melk van deze runderen geconsumeerd wordt?

Vraag 2:

Bereken welk gehalte paracetamol voedsel (in dit geval vlees) maximaal mag bevatten voordat er effecten op de gezondheid optreden.

Conclusie

Vraag 1:

Voor paracetamol is een (farmacologische) acceptabele dagelijkse inname (ADI) van 0,05 mg/kg lg vastgesteld door de European Medicines Agency (EMA). Deze ADI is gebaseerd op een Lowest Observed Effect Level (LOEL; koortsverlagend effect) in de mens. Omdat dit een acuut effect betreft kan deze waarde ook gezien worden als een Acute Reference Dose. Hierdoor hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen eenmalige inname of chronische inname van 'gecontamineerd' vlees.

De ADI kan theoretisch met een factor twee worden overschreden indien vlees wordt geconsumeerd met het hoogst gemeten gehalte aan paracetamol. Echter, de inname-schatting is conservatief. Bovendien blijft de geschatte inname aan paracetamolresiduen door het eten van 'gecontamineerd' (spier)vlees ver onder de minimale dosering die hu-man therapeutisch wordt gebruikt. Daarom wordt geen risico voor de volksgezondheid verwacht. In afwezigheid van gegevens over uitscheiding en concentraties in melk kan geen uitspraak worden gedaan over een mogelijk risico dat daaraan verbonden is.

Vraag 2:

Uitgaande van een rundvleesconsumptie van 0,3 kg voor volwassenen (60 kg lg) en de farmacologische ADI van 0,05 mg/kg lg/d, mag het paracetamolgehalte in rundvlees maximaal 400 µg/kg bedragen.

Bij dit paracetamolgehalte wordt de farmacologische ADI (0,05 mg/kg lg) niet overschreden, noch door volwassenen noch door kinderen. Zoals vermeld bedraagt de minimaal aanbevolen humane therapeutische dosis ongeveer 8,3 mg voor een volwassene (van 60 kg) en 10 mg/kg lg voor een kind (ref. Farmacotherapeutisch Kompas). Bij deze therapeutische doseringen treedt geen toxiciteit op. Daarom zijn *toxische* effecten pas te verwachten bij een blootstelling ver boven de farmacologische ADI (0,05 mg/kg lg).

Inleiding

Vanuit NVWA Toezicht is er een verdenking voor illegaal paracetamol gebruik bij lacterende runderen. Er zijn verkennende monsters genomen. Op 23 januari zijn de analyse-resultaten van de genomen monsters beschikbaar gekomen (zie tabel 1) en door NVWA gerapporteerd aan het Front Office.

Tabel 1. Analyseresultaat paracetamol en metabolieten in vlees en urine van runderen (d.d. 23 januari 2018)

Monster-nummer	(Spier)vlees (µg/kg)	Urine (mg/l)		
	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

In de matrix (spier)vlees is alleen paracetamol bepaald, in de matrix urine zijn paracetamol en metabolieten van paracetamol bepaald.

De volgende achtergrondinformatie is door de NVWA verstrekt bij deze analyseresultaten: Het moment van paracetamoltoediening is niet bekend. Het vermoeden is dat de paracetamol in de ochtend kort (één uur) voor aanvang van het transport vanaf de boerderij naar de stal van het slachthuis is toegediend. Dus op de dag van slachten. Vanaf 14 uur wordt er geslacht. Er is sprake van lacterende runderen. Het is niet uit te sluiten dat deze runderen nog gemolken zijn voordat zij op transport gesteld zijn. Het gewicht van de koeien is minstens 450-500 kg. De runderen krijgen paracetamol toegediend zodat zij fit genoeg zijn om vervoerd te worden. Als de runderen niet fit genoeg zijn mogen de beesten niet vervoerd worden met het oog op dierwelzijn.

Deze beoordeling is gericht op de vraag of de paracetamolresiduen in vlees (en melk) een risico voor de volksgezondheid vormen.

Paracetamol is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van koorts, eventueel in combinatie met een anti-infectieuze therapie, in varkens.

Het is niet duidelijk of de ter slacht aangeboden dieren gezond waren c.q. infectievrij. Het (microbiologisch) risico van het consumeren van mogelijk zieke dieren is niet meegenomen in deze beoordeling.

Toxicologische informatie met betrekking tot paracetamol

Paracetamol is een koortsverlagende en pijnstillende stof. De stof is beoordeeld door de European Medicines Agency (EMA) in het kader van registratie van de stof voor de toepassing in varkens. Daarbij is de kinetiek en toxicologie bestudeerd, zoals hieronder samengevat (ref EMA, MRL summary report Paracetamol; deze info wordt ook bevestigd in de NVIC stofmonografie met betrekking tot Paracetamol). Een snelle screening van de literatuur (Pubmed) leverde geen aanvullende informatie over de weefselkinetiek van paracetamol in runderen. Er was weinig tijd beschikbaar voor het opstellen van de conceptrisicobeoordeling. Echter, omdat er gegevens beschikbaar waren in het EMA- en NVIC-rapport, werd het niet nodig geacht om verder literatuuronderzoek te doen naar de toxiciteit van paracetamol(metabolieten).

Paracetamol wordt snel en nagenoeg compleet geabsorbeerd na orale toediening door mens en dier. De humane biologische beschikbaarheid varieert van 68% (bij een dosis van 0,5 g) tot 90% (bij een dosis van 1 tot 2 g). Distributie is snel en uniform. De plasma halfwaardetijd in mensen bedraagt ca. 1 tot 2,5 uur bij toediening van een therapeutische dosis. Paracetamol wordt uitgebreid gemetaboliseerd in mens en dier, waarbij met name omzetting tot inactieve metabolieten plaatsvindt, te weten glucuroniden (ca. 60%) en sulfaat-conjugaten (35%). Daarnaast kan ook CYP450-gekatalyseerde vorming van de reactieve metaboliet *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine optreden, welke terug gereduceerd kan worden tot paracetamol of een glutathion-conjugaat kan vormen. *N*-acetyl-*p*-benzoquinonimine is een reactieve metaboliet, die bindt aan bijvoorbeeld levereiwitten. De toxiciteit van paracetamol is gecorreleerd aan de vorming van deze reactieve metaboliet en de depletie van glutathion-gehalten bij hoge doseringen. Humane studies laten zien dat 85-100% van de dosis wordt uitgescheiden via de urine binnen 24 uur, grotendeels in de vorm van metabolieten.

De belangrijkste schadelijke effecten van paracetamol zijn lever- en niertoxiciteit. Deze schadelijke effecten, waaronder lever- en niernecrose, treden op na eenmalige excessief hoge orale dosering (de dosering is niet nader gespecificeerd in het EMA MRL summary report). Gerapporteerde orale LD50's variëren van 400 – 900 mg/kg lichaamsgewicht (lg) in muis en hoger dan 2000 mg/kg lg in rat, konijn en hamster. De letale dosis in hond is ca. 500 mg/kg lg en in kat hoger dan 50 mg/kg lg. In deze laatstgenoemde dieren treedt

vooral methemoglobinemie op, wat ook gezien wordt in overgedoseerde kinderen. De humane letale dosis is ca. 250 – 500 mg/kg lg.

De acceptabele dagelijkse inname (ADI) van 0,05 mg/kg lg is door de EMA gebaseerd op een farmacologische Lowest Observed Effect Level (LOEL; koortsverlagend effect) van 5 mg/kg lg in kinderen, daarbij meegenomen een veiligheidsfactor van 100 vanwege het feit dat deze dosering in kinderen dicht bij de laagste therapeutische dosis lag voor volwassenen. Er kon geen toxicologische ADI door de EMA worden afgeleid omdat er geen No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) voor de lever- en niertoxiciteit kon worden vastgesteld. Echter, deze toxische effecten treden pas op bij doseringen die vele malen hoger zijn dan de farmacologische dosis, na verzadiging van de metabolisme routes (ref. EMA, MRL summary report Paracetamol).

Paracetamol wordt als humaan geneesmiddel gebruikt. EMA noemt hierbij de volgende doseringen: 50 tot 67 mg/kg lg/dag voor volwassenen en 20-60 mg/kg lg/dag voor kinderen. Dit komt overeen met de doseringen genoemd in het Farmacotherapeutisch Kompas (FK): maximaal 4 gram per dag voor volwassenen (2,5 g bij chronisch gebruik); de minimale dosis is 500 mg. Het FK vermeldt voor kinderen een maximale dosis van 90 mg/kg lg/dag, een minimale dosis van 10 mg/kg lg en maximaal 3 gram per dag (ref. Farmacotherapeutisch Kompas).

Maximale Residu Limieten (MRL's) voor paracetamol

Diergeneesmiddelen die paracetamol bevatten mogen door EU lidstaten worden geregistreerd voor orale toepassing in varkens.

In een radiolabel residustudie in varkens werden de totale hoeveelheid residuen bepaald in de eetbare weefsels (zie tabel 2).

Tabel 2. De totale residuconcentraties (in µg paracetamol equivalent/kg) gemeten in weefsels van varkens na toediening van ¹⁴C-paracetamol in een dosis van 30 mg paracetamol/kg lg/dag gedurende 5 dagen via het voer. Tussen haakjes staat de concentratie moederstof paracetamol in µg/kg (ref. EMA, MRL summary report Paracetamol).

	12 uur na laatste toediening	24 uur na laatste toediening	72 uur na laatste toediening	Ratio Paracetamol/totaal residu*
Lever	14100 (522)	10900	6710	4%
Nier	7450 (498)	2250	1190	7%
Huid+vet	1280 (<100-334)	750	540	17%
Spier	660 (<100)	< 100	<100	-

*de ratio is de hoeveelheid gemeten paracetamol residu gedeeld door de totale hoeveelheid gemeten residu inclusief metabolieten, gemeten op het tijdstip 12 uur na laatste toediening.

Op basis van de snelle absorptie en excretie na orale toediening, de weefselconcentraties gemeten na 24 uur en de farmacologische ADI van 0,05 mg/kg lg, werden Maximale Residu Limieten (MRL's) niet nodig geacht (ref. EMA, MRL summary report Paracetamol). In Verordening (EU) 37/2010 is paracetamol dan ook opgenomen voor de diersoort varken met de vermelding 'Geen MRL nodig'. In Nederland zijn enkele paracetamol bevattende diergeneesmiddelen geregistreerd voor orale toepassing via het drinkwater aan varkens (dosering 30 mg paracetamol/kg lg/dag gedurende 3-5 dagen). De wachttijden voor de slacht voor deze middelen variëren van 0 tot 1 dag.

Paracetamol is dus geregistreerd voor toepassing in varkens, niet voor runderen. Er zijn geen MRL's vastgesteld die gebruikt kunnen worden als limieten waarbij de consumptie van vlees van runderen veilig is. Wel kan er een vergelijking worden gedaan met de ADI.

Vraagstelling 1: Is er een risico voor de volksgezondheid wanneer (spier)vlees geconsumeerd wordt dat paracetamol bevat in de aangetroffen concentraties en/of wanneer melk van deze runderen geconsumeerd wordt?

Om het risico in te schatten wordt de mogelijke blootstelling aan residuen door het eten van spierweefsel met residuen van paracetamol vergeleken met de ADI. De ADI is gebaseerd op een farmacologische LOEL (koortsverlagend effect in kinderen). Omdat dit een acuut effect betreft kan deze waarde ook gezien worden als Acute Reference Dose. Hierdoor hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen eenmalige inname of chronische inname van 'gecontamineerd' vlees.

De volgende aannames worden gedaan:

- er wordt 0,3 kg spiervlees gegeten (dit is de hoeveelheid die EMA aanhoudt voor de dagelijkse consumptie van spiervlees volgens de 'food basket');
- er zijn alleen residugehalten in spiervlees bekend van de moederstof paracetamol. Uit de beschikbare informatie (zie bovenstaand) is echter duidelijk, dat paracetamol sterk gemetaboliseerd wordt en dat er dus tevens metabolieten in het spiervlees aanwezig kunnen zijn. Dat blijkt ook uit de EMA residusamenvatting waar 12 uur na toediening aan varkens wél meetbare hoeveelheden totaal-residu aanwezig waren in het vlees, maar paracetamol zelf niet kon worden gekwantificeerd (zie tabel 2). De toxiciteit wordt door de reactieve metaboliet(en) bepaald. De geconjugeerde metabolieten zijn toxicologisch en farmacologisch niet-actief (ref. NVIC Stofmonografie Paracetamol). Er moet echter op basis van algemene literatuur (Sawamoto et al., 1996; Wilson en Nicholson, 2017) worden aangenomen dat de geconjugeerde metabolieten van paracetamol door de darmflora kunnen worden gedeconjugeerd, waarbij dan weer paracetamol wordt vrijgemaakt en opgenomen kan worden. Gebaseerd op de aanpak van EMA bij de vaststelling van MRL's (ref. EMA, Volume 8), worden de metabolieten daarom meegenomen in de berekening, waarbij de concentratie in vlees wordt geschat op basis van de ratio paracetamol/totaal residu in spiervlees. Er zijn geen data betreffende de ratio paracetamol/totaal residu in spiervlees van rund bekend. Voor spiervlees in varkens kan worden berekend dat 12 uur na blootstelling deze ratio hoogstens 15% ($100/660 \mu\text{g}/\text{kg}$) is, maar omdat deze ratio gebaseerd is op een waarneming " $< \text{LOQ}$ ", en dus de gemeten residuwaarde in feite minder dan $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ is, is dat geen betrouwbare schatting van de werkelijke ratio. Vanuit een 'worst case benadering' wordt daarom de ratio paracetamol/totaal residu van 4% genomen, welke vastgesteld is in de lever van varkens (zie tabel 2), en wordt tevens aangenomen dat ook de geconjugeerde metabolieten nog bij kunnen dragen aan een eventueel farmacologisch effect.
- Voor spiervlees met het hoogste gehalte aan residu ($770 \mu\text{g}$ paracetamol/kg; zie tabel 1), komt dit overeen met $19250 \mu\text{g}$ totaal residuen/kg ($770 * 100/4$).

Dit zou resulteren in een inname van $5775 \mu\text{g}$ paracetamol(metaboliet)residu, afgerond **ca. 6 mg** ($19250 \mu\text{g}/\text{kg} * 0,3 \text{ kg}$) en overeenkomend met $0,1 \text{ mg}/\text{kg}$ lg voor een volwassene van 60 kg. Het 60 kg lichaamsgewicht wordt als standaard genomen voor het lichaamsgewicht van een volwassene, conform de aanpak van de EMA. De berekening met behulp van de EMA 'food basket' is een worst case berekening, en er is daarom geen aparte berekening voor kinderen nodig. Deze berekening is namelijk ook dekkend voor

kinderen, die weliswaar een lager lichaamsgewicht hebben, maar ook minder vlees zullen consumeren*.

Deze berekening laat zien dat de inname (0,1 mg/kg lg) een factor 2 boven de farmacologische ADI van 0,05 mg/kg lg zou kunnen uitkomen.

De blootstellingsschatting is echter een overschatting. Bij de huidige berekening is er, conform de EMA-benadering, vanuit gegaan dat de gerapporteerde paracetamolresiduen in het vlees 4% van de totale hoeveelheid residuen in het vlees bedragen. Mogelijk is dat percentage hoger, kortom zijn er minder metabolieten aanwezig, maar harde gegevens zijn niet beschikbaar. Ook is er 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, te weten een koortsverlagend effect in kinderen. Toxische effecten treden pas op bij doseringen die vele malen hoger zijn dan de farmacologische ADI (ref. EMA, MRL summary report Paracetamol). De minimaal aanbevolen humane therapeutische dosis bedraagt **500 mg** voor volwassenen en 10 mg/kg lg voor een kind, overeenkomend met **250 mg** bij een lichaamsgewicht van 25 kg (ref. Farmacotherapeutisch Kompas). Met de geschatte inname van 6 mg aan paracetamol(metaboliet)residu per dag door het eten van 'gecontamineerd' vlees zou je dus ver onder de dosis blijven die humaan therapeutisch wordt gebruikt. Er zijn voor runderen geen gegevens over uitscheidingskinetiek en residuen in melk bekend. Op basis van humane gegevens kan worden verwacht dat runderen paracetamol en/of metabolieten in de melk uitscheiden. Omdat voor deze beoordeling geen gemeten gehalten in melk beschikbaar waren, kan over de mogelijke risico's hieraan verbonden, geen uitspraak worden gedaan. Opgemerkt wordt dat voor deze berekening een paracetamolgehalte is gebruikt dat is gemeten in het vlees van één dier. Bij alle andere onderzochte dieren lag het paracetamol gehalte in het vlees minstens een factor 60 lager. Volgens de gevolgde rekenmethode komt dat voor consumptie van het vlees van alle andere onderzochte dieren neer op een blootstelling van hoogstens 0,1 mg.

Overigens is paracetamol toegestaan in voedselproducerende dieren, namelijk varkens. De EMA heeft vastgesteld dat er 24 uur na toediening van paracetamol, volgens voorschrift, residuen van paracetamol(metabolieten) aanwezig zijn in varkensvlees, maar dat deze geen risico voor de volksgezondheid vormen. Daarom heeft EMA geen MRL vastgesteld voor paracetamol in varkensvlees.

*Dit blijkt ook wanneer wordt gerekend met de rundvleesconsumptie zoals bepaald aan de hand van de Voedselconsumptiepeiling (VCP), van 48 gram per dag voor een 2-6 jarige (P97,5 inname van rundvlees; Boon et al., 2014). Dit zou neerkomen op de inname van 0,9 mg ($19250 \mu\text{g}/\text{kg} * 0,048 \text{ kg}$) paracetamol(metaboliet)residu overeenkomend met 0,049 mg/kg lg voor een kind van 18,8 kg (gemiddeld gewicht voor een 2-6 jarige, Ocke et al., 2007).

Vraagstelling 2: Bereken welk gehalte paracetamol voedsel (in dit geval vlees) maximaal mag bevatten voordat er effecten op de gezondheid optreden.

Om tot een maximaal paracetamolgehalte in (spier)vlees van runderen te komen waarbij nog geen gezondheidseffecten te verwachten zijn, wordt gerekend met 1) een rundvleesconsumptie zoals opgenomen in de EMA food basket, 2) de farmacologische ADI van 0,05 mg/kg lg/d en 3) een lichaamsgewicht van 60 kg. Boven deze inname zouden farmacologische effecten kunnen optreden. Toxische effecten kunnen optreden bij veel hogere gehalten (ref. EMA, MRL summary report Paracetamol).

Berekening maximale paracetamolgehalte in rundvlees

De hoeveelheid die EMA aanhoudt voor de dagelijkse consumptie van spiervlees volgens de 'food basket' is 0.3 kg spiervlees. De ADI kan omgerekend worden naar een absolute hoeveelheid totaal paracetamol(metaboliet) van 3000 µg/dag (0,05 mg/kg lg/d * 60 kg lg). Dit is dan de hoeveelheid totaal paracetamol(metaboliet) die in 0,3 kg rundvlees aanwezig mag zijn. Dit komt overeen met 10000 µg totaal paracetamol(metaboliet)/kg rundvlees.

Indien we dit gehalte totaal paracetamol(metaboliet) terugrekenen naar moederstof paracetamol (hetgeen gemeten wordt in de analysemethode), gebruik makend van de ratio paracetamol/totaal residu van 4% (zie vraagstelling 1), dan bedraagt het maximaal gehalte paracetamol in rundvlees 400 µg/kg.

Conclusies:

Vraag 1:

Voor paracetamol is een (farmacologische) acceptabele dagelijkse inname (ADI) van 0,05 mg/kg lg vastgesteld door de European Medicines Agency (EMA). Deze ADI is gebaseerd op een Lowest Observed Effect Level (LOEL; koortsverlagend effect) in de mens. Omdat dit een acuut effect betreft kan deze waarde ook gezien worden als een Acute Reference Dose. Hierdoor hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen eenmalige inname of chronische inname van 'gecontamineerd' vlees.

De farmacologische ADI kan theoretisch met een factor twee worden overschreden indien vlees wordt geconsumeerd met het hoogst gemeten gehalte aan paracetamol. Echter, de innameschatting is conservatief. Bovendien blijft de geschatte inname aan paracetamol-residuen door het eten van 'gecontamineerd' (spier)vlees ver onder de minimale dosering die humaan therapeutisch wordt gebruikt. Daarom wordt geen risico voor de volksgezondheid verwacht. In afwezigheid van gegevens over uitscheiding en concentraties in melk kan geen uitspraak worden gedaan over een mogelijk risico dat daaraan verbonden is.

Vraag 2:

Uitgaande van een rundvleesconsumptie van 0,3 kg per dag voor volwassenen (60 kg lg) en de farmacologische ADI van 0,05 mg/kg lg/d, mag het paracetamolgehalte in rundvlees maximaal 400 µg/kg bedragen.

Bij dit paracetamolgehalte wordt de farmacologische ADI (0,05 mg/kg lg) niet overschreden, noch door volwassenen noch door kinderen. Zoals vermeld bedraagt de minimaal aanbevolen humane therapeutische dosis ongeveer 8,3 mg voor volwassene (van 60 kg) en 10 mg/kg lg voor een kind (ref. Farmacotherapeutisch Kompas). Bij deze therapeutische doseringen treedt geen toxiciteit op. Daarom zijn *toxische* effecten pas te verwachten bij een blootstelling ver boven de farmacologische ADI (0,05 mg/kg lg).

Referenties

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>

EMA. MRL summary report Paracetamol. EMEA/MRL/551/99-Final.

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

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-8/pdf/vol8_10-2005_en.pdf

Farmacotherapeutisch Kompas. [paracetamol | Farmacotherapeutisch Kompas](#)

NVIC stofmonografie Paracetamol. [Vergiftigingen.info - Stofmonografie inzien - Geselecteerd product](#)

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>

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

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