

ADVIES 05-2020

Betreft :

**Herevaluatie van de actiegrens voor
thiouracil in urine van runderen**

(SciCom Nr 2019/22)

Wetenschappelijk advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 20 maart 2020.

Sleutelwoorden: thiouracil, stimulerende middelen, thyreostatica, A2-substantie, verboden substanties, runderen, urine, actiegrens

Key terms: thiouracil, growth promotor, thyreostatic drug, A2 substance, prohibited substances, cattle, urine, action limit

Inhoud

Samenvatting.....	3
Summary	4
1. Referentietermen.....	5
1.1. <i>Vraagstelling</i>	5
1.2. <i>Wettelijke bepalingen</i>	5
1.3. <i>Methode</i>	5
1.4. <i>Definities en afkortingen</i>	6
2. Context	7
3. Advies.....	8
3.1. <i>Informatie afkomstig uit de wetenschappelijke literatuur</i>	8
3.2. <i>Gegevens afkomstig uit het project THYREOMERK</i>	10
3.3. <i>Gegevens afkomstig uit de controleplannen</i>	13
4. Conclusies.....	14
5. Aanbevelingen.....	15
Referenties	16
Leden van het Wetenschappelijk Comité	18
Belangenconflict	18
Dankbetuiging.....	18
Samenstelling van de werkgroep	19
Wettelijk kader	19
Disclaimer	19

Samenvatting

Vraagstelling

In het kader van het controleplan van het FAVV van thyreostatische stoffen (schildklierremmers - A2 substanties volgens Richtlijn 96/23/CE nu vervangen door Verordening 2017/625) wordt er aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd om de actiegrens voor thiouracil in urine van 10 µg/l, zoals opgenomen in het sneladvies 12-2011 (naar aanleiding van een geïsoleerd geval van overschrijding), te herevalueren.

Thiouracil is een thyreostatische substantie waarvoor het gebruik niet is toegestaan bij nutsdieren omwille van mogelijke kankerverwekkende en teratogene eigenschappen van de residuen. Thiouracil veroorzaakt gewichtstoename door waterretentie in eetbare weefsels (in het bijzonder de spieren) wegens geremde productie van schildklierhormonen. Residuen van thiouracil in urine kunnen wijzen op illegaal gebruik bij het vetmesten (exogene toediening), maar ook op opname van kruisbloemige planten (*Brassicaceae*) via het rantsoen (diervoederoorsprong). Het is belangrijk voor de correcte interpretatie van aanwezigheid van residuen van thiouracil in urine om met dit laatste element rekening te houden.

Methode

Dit advies is gebaseerd op expertopinie, op gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, op resultaten van het project Thyreomerk (RF 12/6260) gefinancierd door het Contractueel onderzoek van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, op gegevens van het controleplan van het FAVV en op resultaten van haar Nationale opsporingseenheid (NOE), en tenslotte op de algemene rapportageresultaten van EFSA in verband met het toezicht op residuen van diergeneeskundige geneesmiddelen en andere substanties bij levende dieren en dierlijke producten.

Conclusies

Op basis van recent wetenschappelijke literatuurgegevens, nieuwe wetenschappelijke kennis, van gegevens uit het Thyreomerk project en van resultaten afkomstig uit Belgische en Europese controleplannen, beveelt het Wetenschappelijk Comité aan om de actiegrens voor natuurlijke aanwezigheid van thiouracil in urine van runderen te verhogen naar 30 µg/L (ppb). Hierdoor wordt rekening gehouden met nieuwe inzichten over de natuurlijke aanwezigheid van thiouracil in urine van runderen (van diervoederoorsprong) en wordt de mogelijkheid geboden om de frauduleuze toepassing van thiouracil meer gericht te kunnen opsporen.

Summary

Opinion 20-2020 of the Scientific Committee instituted at the FASFC on the reassessment of action limit for thiouracil in cattle urine.

Terms of reference

Within the framework of the control plan of the FASFC on thyrostatic substances (anti-thyroid agents - A2 substances under the terms of Directive 96/23/EC now replaced by Regulation 2017/625), the Scientific Committee is asked to re-assess the action limit of 10 µg/L (or ppb) for thiouracil in bovine urine, as included in the rapid advice 12-2011 of the SciCom (given following an isolated case of non-conformity).

Thiouracil is a thyrostatic drug and its use is prohibited in livestock because of its potential carcinogenic and teratogenic properties. Thiouracil causes weight gain by water retention in tissues (especially muscles) as a result of the inhibition of thyroid hormone production. Thiouracil residues in urine may give rise to suspicion of illegal use for fattening (exogenous administration) but may also result from ingestion via food (food origin) of cruciferous plants (*Brassicaceae*). It is important for the correct interpretation of the presence of thiouracil residues in urine to take the latter into account.

Method

This opinion is based on experts opinion, on data from the scientific literature, on results of the Thyreomerk project (RF 12/6260) funded by the Contractual Research of the FPS Public Health, Safety of the Food Chain and Environment, on data from the control plan of the FASFC and on results of its National Investigation Unit as well as on EFSA reports on the monitoring of residues of veterinary medicinal products and other substances in live animals and animal products.

Conclusions

Taking into account the new scientific data, new scientific knowledge from the Thyreomerk project and from the Belgian and European control plans, the Scientific Committee considers that the action limit for thiouracil in bovine urine can be increased to 30 µg/L (ppb) in order to take into account the new knowledge on the natural occurrence of thiouracil in bovine urine (food origin) and to detect the fraudulent use of this substance as targeted as possible.

1. Referentietermen

1.1. Vraagstelling

In het kader van het controleplan van het FAVV van thyreostatische stoffen (schildklierremmers - A2 substanties volgens Richtlijn 96/23/CE nu vervangen door Verordening 2017/625) wordt er aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd om de actiegrens voor thiouracil in urine van 10 µg/l, zoals opgenomen in het sneladvies 12-2011 (naar aanleiding van een geïsoleerd geval van overschrijding), te herevalueren.

1.2. Wettelijke bepalingen

Verordening (EU) 2017/625 van het Europees Parlement en van de Raad van 15 maart 2017 betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving en van de voorschriften inzake diergezondheid, dierenwelzijn, plantgezondheid en gewasbeschermingsmiddelen te waarborgen.

Verordening (EU) n°37/2010 van de Commissie van 22 december 2009 betreffende farmacologisch werkzame stoffen en de indeling daarvan op basis van maximumwaarden voor residuen in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

Richtlijn 96/23/CE van de Raad van 29 april 1996 inzake controlemaatregelen ten aanzien van bepaalde stoffen en residuen daarvan in levende dieren en in producten daarvan.

Richtlijn 96/22/CE van de Raad van 29 april 1996 betreffende het verbod op het gebruik, in de veehouderij, van bepaalde stoffen met hormonale werking en van bepaalde stoffen met thyreostatische werking, alsmede van β-agonisten en tot intrekking van de Richtlijnen 81/602/EEG, 88/146/EEG en 88/299/EEG.

Beschikking 2002/657/CE van de Commissie van 12 augustus 2002 ter uitvoering van Richtlijn 96/23/EG van de Raad wat de prestaties van analysemethoden en de interpretatie van resultaten betreft.

Beschikking 98/179/CE van de Commissie van 23 februari 1998 houdende vaststelling van uitvoeringsbepalingen met betrekking tot de officiële bemonstering in het kader van de opsporing van bepaalde stoffen en residuen daarvan in levende dieren en dierlijke producten.

Beschikking 97/747/CE van de Commissie van 27 oktober 1997 tot vaststelling van de niveaus en frequenties van de monsternemingen zoals bedoeld in Richtlijn 96/23/EG van de Raad, ten behoeve van de controle op bepaalde stoffen en residuen daarvan in bepaalde dierlijke producten.

1.3. Methode

Dit advies is gebaseerd op expertopinie, op gegevens uit de wetenschappelijke literatuur, op resultaten van het project Thyreomerk (RF 12/6260) gefinancierd door het Contractueel onderzoek van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en het Leefmilieu, op gegevens van het controleplan van het FAVV en op resultaten van haar Nationale opsporingseenheid (NOE), en tenslotte op de algemene rapportageresultaten van EFSA in verband met het toezicht op residuen van diergeneeskundige geneesmiddelen en andere substanties bij levende dieren en dierlijke producten.

1.4. Definities en afkortingen

De hieronder vermelde definities zijn overgenomen uit het document “Inventaris acties en actiegrenzen en voorstellen voor harmonisering in het kader van de officiële controles – Deel 1 - Actiegrenzen voor chemische contaminanten (versie 13)” van het FAVV.

Actiedrempel: de drempel waarboven de oorsprong van de contaminatie moet worden bepaald en maatregelen moeten worden getroffen om deze te verminderen of weg te werken.

Actiegrens: waarde door DG Controlebeleid gedefinieerd en eventueel door het Wetenschappelijk Comité van het FAVV gevalideerd indien er geen officiële norm is, waar bij overschrijding ervan een actie moet worden ondernomen.

CC α = beslissingsgrens: de minimale waarde van waaraf met een foutkans van α kan worden besloten dat het monster niet-conform is.

Maximumgehalte voor residuen (MRL – Maximum Residue Limit): de maximaal toegestane concentratie van een residu van een stof in of op een levensmiddel of diervoeder. Voor de bestrijdingsmiddelen is dit maximumgehalte gebaseerd op de goede landbouwpraktijken en de laagste blootstelling die het mogelijk maakt om alle kwetsbare consumenten te beschermen. Voor diergeneesmiddelen wordt de maximaal toegestane concentratie vastgelegd op basis van de toxiciteit¹.

Non-conformiteit:

- wanneer de te verifiëren norm een maximumgehalte, actiegrens of –drempel betreft: de overschrijding van het maximumgehalte, de actiegrens of –drempel door de gemeten concentratie van een analyt, rekening houdend met de meetonzekerheid;
- wanneer de te verifiëren norm een minimumgehalte betreft: de gemeten concentratie van een analyt, rekening houdend met de meetonzekerheid is lager dan het minimumgehalte;
- wanneer het een gewaarborgd gehalte betreft: de gemeten concentratie, rekening houdend met de meetonzekerheid, van een analyt wijkt af van het gewaarborgd gehalte, waarbij de afwijking groter is dan de geldende toleranties.

Residuen: de resten, met inbegrip van de werkzame stoffen, metaboliëten en/of afbraakproducten of reactieproducten van thans of vroeger gebruikte werkzame stoffen.

Drempelwaarde: concentratie aan residuen waarboven een natuurlijke oorsprong kan worden uitgesloten.

CRL	<i>Community Reference Laboratory</i> (Communautair referentielaboratorium, voordien EURL)
DGCB	Directoraat-generaal Controlebeleid van het FAVV
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i> (Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid)
EURL	<i>European Reference Laboratory</i> (Europees referentielaboratorium)
NOE	Nationale opsporingseenheid
ppb	<i>Parts per billion</i>
TU	thiouracil

¹ Omdat thiouracil niet toegestaan is, is er geen maximumgehalte voor residuen voor deze substantie.

Overwegende de besprekingen tijdens de werkgroepvergadering van 9 december 2019 en de plenaire zitting van 20 maart 2020,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende advies:

2. Context

Thiouracil (TU) maakt samen met andere thyreostatische substanties deel uit van de klasse "A2" ("antithyroïde of thyreostatische middelen"), volgens de Richtlijn 96/23/CE van de Raad van 29 april 1996 met betrekking tot de controlemaatregelen die toegepast moeten worden ten aanzien van bepaalde substanties en hun residuen in levende dieren en afgeleide producten (nu vervangen door Verordening (EU) 2017/625). De term 'thyreostatisch geneesmiddel' wordt gebruikt om te verwijzen naar een complexe groep van substanties die de schildklierwerking verstoren, met als gevolg een verminderde productie van de hormonen triiodothyronine (T3) en thyroxine (T4) (De Brabander 1984; Courtheyn et al., 2002). 2-thiouracil is een verbinding die een belangrijke remmende activiteit heeft op de schildklier (Le Bizec et al., 2011).

Bij het gebruik van thyreostatische middelen bij het vetmesten van dieren kan een gewichtstoename bekomen worden, gelinkt aan een toename van het volume van het maag-darmstelsel en het vasthouden van water in de eetbare weefsels (in het bijzonder de spieren), als gevolg van een afremming van de productie van schildklierhormonen (Pinel et al., 2006; Vanden Bussche et al., 2011c). Dit leidt tot de productie van vlees van minder goede kwaliteit. Het gaat hierbij om fraude, omdat er water verkocht wordt in plaats van vlees. Bovendien zijn er gezondheidsrisico's voor de consument van dit vlees, omdat (bij hoge doses) de residuen van thyreostatische substanties kankerverwekkend en teratogeen kunnen zijn voor de mens. TU is door de *'International Agency for Research on Cancer'* (IARC) trouwens ingedeeld in de groep van 2B-substanties (de substantie zou kankerverwekkend kunnen zijn voor de mens; IARC, 2001).

Het gebruik van thyreostatische geneesmiddelen om dieren vet te mesten is in België verboden sinds 1974 (Koninklijk Besluit van 12/04/1974). In Europa is het gebruik van thyreostatische substanties sinds 1981 verboden als geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik bij de productie van dieren vanwege hun mogelijks kankerverwekkende en teratogene eigenschappen (Richtlijn 81/602/CE, Momenteel Richtlijn 96/22/CE). Voor wat de detectie van TU betreft, is er echter geen minimaal vereiste prestatielimiet (MRPL) vastgelegd, noch een maximale residuwaarde (MRW, a fortiori in het geval van TU dat een niet toegelaten substantie is) of referentiewaarde ("*reference point for action*", RPA).

Vloeistofchromatografie, gecombineerd met massaspectrometrie is de aangewezen analysemethode voor de identificatie en kwantificering van thyreostatische substanties. De referentielaboratoria van de Europese Unie (*European Union Reference Laboratories – EURLs*, voordien CRL's, wat staat voor *Community Reference Laboratories*) hebben in 2007 een maximale concentratie van 10 µg/L (of ppb) aanbevolen voor TU en andere thyreostatische middelen in de urine en de schildklier (EURL, 2007). Deze maximale concentratie wordt vandaag nog steeds gebruikt als actiegrens in België.

In het kader van de nationale monitoring heeft het incidenteel detecteren van TU in de urine van runderen (zie EFSA 2015, 2016, 2017, 2018 et 2019), met niveaus variërend tussen 1 en 30 µg/L, de vraag doen rijzen over een mogelijke voederoorsprong van de substantie (Pinel et al., 2006; Vanden Bussche et al., 2009). Bepaalde planten van de familie van kruisbloemigen

kunnen inderdaad substanties bevatten die men goitrogenen noemt (verbindingen die de normale functie van de schildklier verstoren, bijvoorbeeld glucosinolaten). Zij kunnen de jodiumopname door de schildklier verminderen, alsook de omzetting van T4 in T3. Bij het opsporen van lagere TU-concentraties in de urine moet de vraag gesteld worden over het onderscheid tussen een voeder oorsprong of een exogene oorsprong van de substantie. Dit werd ook benadrukt in het sneladvies 12-2011 van SciCom (SciCom, 2011). De EURL voor de opsporing van substanties type A2 (Wageningen Food Safety Research, WFSR, ex-RIKILT, Nederland) beval recent aan om de maximale drempelwaarde concentratie op te trekken naar 30 µg/L (EURL, 2014). Bepaalde lidstaten passen deze aanbeveling reeds toe in hun controleplan.

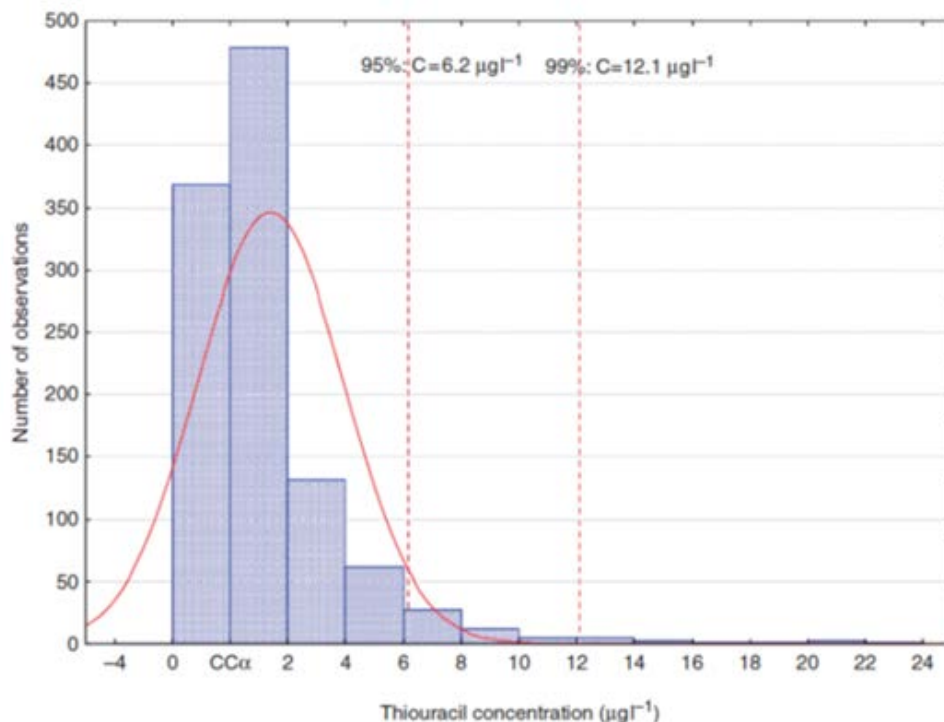
3. Advies

3.1. Informatie afkomstig uit de wetenschappelijke literatuur

3.1.1. Opsporing van thiouracil in urinestalen van runderen

In 2006 analyseerde LABERCA, het referentielaboratorium in Frankrijk, 1098 urinestalen van Franse runderen om de eventuele aanwezigheid van TU op te sporen (Le Bizec et al., 2011). Deze molecule werd niet teruggevonden in 32% van de stalen. In de resterende 68% varieerden de concentraties tussen de beslissingslimiet CC α en 22,5 µg/L (de CC α van het Franse referentielaboratorium voor TU die ten tijde van het onderzoek is gerapporteerd, was <0,7 µg/L). De gemiddelde en mediaanwaarden lagen tussen 1,4 en 0,3 µg/L, en de verdeling van de resultaten volgde niet de normale distributie. De concentraties in het 95^{ste} en 99^{ste} percentiel waren respectievelijk 6,2 µg/L en 12,1 µg/L. Wat de leeftijd betreft, waren de gemeten TU-concentraties bij kalveren (< 6 maanden) hoger dan bij volwassen runderen. Wat het geslacht betreft, lagen de gemeten TU-concentraties hoger bij vrouwelijke runderen dan bij mannelijke runderen. Deze studie bewees dus dat bij een bepaald deel van de runderen TU-urine waarden hoger dan 10 µg/L konden worden gedetecteerd zonder dat deze een exogene toediening van TU hadden gekregen.

Figuur 1: Opsporingsprofiel van thiouracil (in de vorm van frequentiestaafdiagrammen volgens concentratieklassen) in de urine van Franse runderen (n=1.098) (Le Bizec et al., 2011).



3.1.2. Voedingsoorsprong van thiouracilverbindingen in de urine van runderen

Pinel et al. (2006) onderzochten de invloed van voeding op basis van kruisbloemigen op het vóórkomen van TU-residuen in de urine van volwassen runderen. In de ingezamelde urine werden lage TU-concentraties van 3 tot 7 en van 2 tot 9 µg/L gemeten, na het eten van respectievelijk kool en koolzaad. Ze toonden met deze studie aan dat de aanwezigheid van TU in urine bij volwassen runderen die kruisbloemigen hadden gegeten, ten onrechte de indruk zou kunnen wekken van illegaal gebruik van thyreostatische middelen.

Van den Bussche et al. (2011, 2011b) toonden aan dat TU kan opgespoord worden bij varkens, runderen en kleine herkauwers, maar ook bij honden en niet-behandelde menselijke vrijwilligers. Ze toonden ook aan dat plantaardige verbindingen door hydrolyse omgezet konden worden naar TU via myrosinase, wat de opsporing van TU bij dieren kan verklaren.

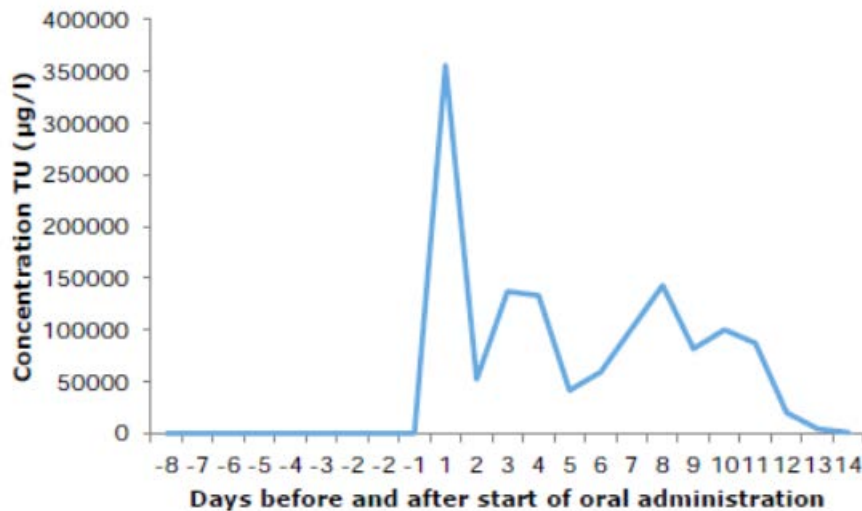
De recentste argumenten komen van Kiebooms et al. (2012, 2014), die via *in vitro*-studies waarbij het maag-darmstelsel van runderen en varkens werd nagebootst, aantoonde dat TU gevormd kan worden op een niveau van 3,5 tot 31 µg/L (runderen) of 3,6 tot 26 µg/L (varkens) bij inname van kruisbloemigen. De activiteit van de darmflora speelde bij deze vorming mee.

3.1.3. Exogeen toedieningsprofiel van thiouracil

Gepubliceerde (EURL, 2014) en nog ongepubliceerde gegevens (M. Blokland, mondelinge communicatie; S. Sterk, persoonlijke communicatie) van de EURL Wageningen Food Safety Research (WFSR, ex-RIKILT) tonen aan dat hogere urinespiegels snel bereikt worden na orale toediening van TU aan runderen (5 g/dier). Deze niveaus werden ook in het kader van het

project Thyreomerk na toediening aan dieren van 1 g TU per dag gedurende 1 week waargenomen (zie hieronder). Tijdens de EURL-experimenten werden potentiële biomerkers geïdentificeerd (zoals 6-methyl-2-thiouracil). Deze metabolieten werden niet gedetecteerd bij dieren in de controlegroep, noch bij dieren die een rijk koolzaaddeet kregen (S. Sterk, persoonlijke communicatie). Hoewel deze metabolieten veelbelovend zijn in termen van discriminatie voor illegaal gebruik van TU of mogelijke voedseloorsprong, moeten ze nog steeds worden gevalideerd op niet-conforme monsters van routinecontroleprogramma's.

Figuur 2: Urinaire excretieprofiel in thiouracil bij een rund behandeld met 2 capsules van 2,5 g thiouracil (EURL, 2014).

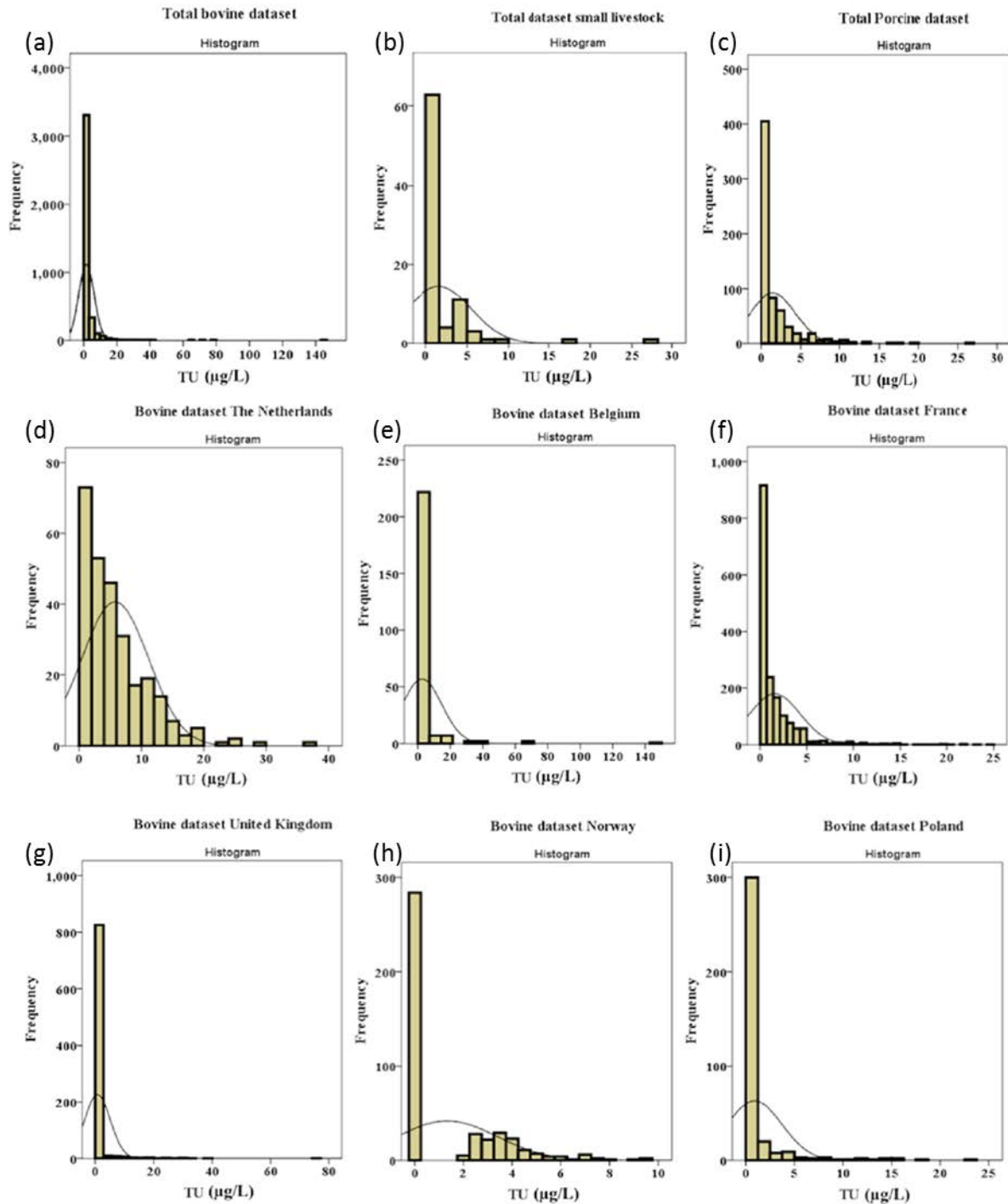


3.2. Gegevens afkomstig uit het project THYREOMERK

Het project THYREOMERK (RF12/6260), gefinancierd door het Contractueel onderzoek van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en het Leefmilieu, werd door de Universiteit Gent tijdens de periode 2013-2016 uitgevoerd. Eén van de doelstellingen van dit project was het vastleggen van een maximale concentratie voor het natuurlijk voorkomen (voederoorsprong of endogene oorsprong) van TU in urine van runderen, kleine herkauwers en varkens. Door middel van een retrospectieve analyse van gegevens, afkomstig uit het nationale controleprogramma van verschillende EU-landen, werden TU-data in de urine van 3.894 runderen, 85 kleine herkauwers en 654 varkens verzameld. De verkregen gegevens werden statistisch geëvalueerd en maximale concentraties voor het 95^{ste} en 99^{ste} percentiel werden bepaald. De gegevens werden per soort (runderen, kleine herkauwers, varkens) op Europees niveau, maar ook per lidstaat geëvalueerd (zie figuur 3). Deze statistische evaluatie werd in 2015 gepubliceerd (Wauters et al., 2015). Het resultaat was een 99^{ste} percentiel waarde van 18,2 µg/L (CI 95%: [15,5-20]) TU van endogene oorsprong in de urine van runderen en van 13,5 µg/L voor de urine van varkens. In België en Nederland bedroegen de 99^{ste} percentielen voor runderen voor TU onafhankelijk van de oorsprong (voederoorsprong of mogelijk exogene oorsprong) 67,5 µg/L en 26,4 respectievelijk (zie ook de tabellen I en II voor een overzicht van de statistische resultaten).

Figuur 3: Opsporingsprofielen van thiouracil (in de vorm van frequentiestaafdiagrammen volgens concentratieklassen) in de urine van verschillende soorten, van verschillende klassen 'leeftijd of runderpopulaties van verschillende geografische origine. (a) runderen uit Europese landen opgenomen in het onderzoek; (b) kleine herkauwers; (c) varkens; (d) runderen uit Nederland; (e) runderen uit België; (f) runderen uit Frankrijk; (g) runderen uit de Verenigd Koninkrijk; (h) runderen uit Noorwegen; (i) runderen uit Polen.

Bron: Verslag van het project Thyreomerk (RF12/6260).



Tabel I: Ingekorte statistische resultaten van het project Thyreomerk (RF12/6260) betreffende het opsporen van thiouracil in de urine van runderen volgens leeftijd en geslacht van de dieren.

	N	Gemiddeld ($\mu\text{g TU/L urine}$)	95 ^{ste} percentiel ($\mu\text{g TU/L urine}$)	95% CI ($\mu\text{g TU/L urine}$)	99 ^{ste} percentiel ($\mu\text{g TU/L urine}$)	99% CI ($\mu\text{g TU/L urine}$)
Runderen (zonder onderscheid naar klassen van leeftijd en geslacht)	3894	1,7	8,1	[7,2-8,9]	18,2	[15,5-20,0]

Tabel II: Statistische resultaten van het project Thyreomerk (RF12/6260) betreffende het opsporen van thiouracil in de urine van runderen volgens hun geografische oorsprong (Wauters et al., 2015).

	member state					
	The Netherlands	Belgium	France	United Kingdom	Norway	Poland
<i>n</i>	273	244	1718	871	432	356
mean ($\mu\text{g/L}$)	5.8	2.4	1.6	0.8	1.4	0.9
median ($\mu\text{g/L}$)	4.3	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0
SD ($\mu\text{g/L}$)	5.4	12.0	2.7	4.4	2.5	2.8
min ($\mu\text{g/L}$)	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}
max ($\mu\text{g/L}$)	36.4	145	25	77	29.7	23.1
\leq CC _{α} (%)	46.2	89.8	37.1	94.7	65.7	81.2
\leq RC ^a (%)	81.3	93.0	97.8	97.2	99.5	97.2
95% percentile	15.5	14.8	6.2	4.5	5.57	5.24
[95% CI ^b] ($\mu\text{g/L}$)	[13.5–18.3]	[7.6–29.7]	[4.5–7.1]	[0–7.1]	[4.5–6.2]	[3.9–8.9]
99% percentile	26.4	67.5	14.3	21.56	9.2	15.5
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[18.8–36.4]	[29.0–145.0]	[12.0–16.6]	[13.7–31.0]	[6.9–9.4]	[11.9–20.3]
	Gender					
	France		Norway		Poland	
	male	female	male	female	male	female
<i>n</i>	625	1015	166	218	122	231
mean ($\mu\text{g/L}$)	2.0	1.4	1.2	1.5	0.9	0.9
median ($\mu\text{g/L}$)	0.6	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0
SD ($\mu\text{g/L}$)	3.2	2.4	2.0	2.1	2.6	3.0
min ($\mu\text{g/L}$)	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}	CC _{α}
max ($\mu\text{g/L}$)	25.0	22.1	9.4	8.8	18.2	23.1
\leq CC _{α} (%)	42.2	33.1	71.1	60.1	79.5	82.3
\leq RC (%)	97.3	98.0	100	100	97.5	97.0
95% percentile	7.7	5.0	5.5	5.1	5.0	5.9
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[5.8–9.5]	[4.4–6.7]	[4.4–6.7]	[4.4–6.9]	[3.5–10.4]	[3.5–11.7]
99% percentile	18.0	13.5	9.4	7.9	16.9	15.5
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[13.6–20.3]	[10.7–14.8]	[6.3–9.4]	[6.9–8.8]	[8.8–18.1]	[12.3–23.1]
	Age					
	France					
	<6 months	6–12 months	12–24 months	>24 months		
95% percentile	8.8	5.7	7.9	6.2		
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[6.1–18.0]	[4.5–8.9]	[5.1–9.9]	[4.7–7.9]		
99% percentile	22.3	9.4	12.4	13.5		
[95% CI] ($\mu\text{g/L}$)	[19.8–25.0]	[7.3–9.5]	[10.0–14.3]	[10.8–14.7]		

^aRC = recommended concentration. ^bCI = confidence interval.

Het project THYREOMERK toonde enerzijds aan (via experimenten *in vivo*) dat de urinespiegels van dieren die met TU behandeld werden, extreem hoog waren (met waarden van 12.000 $\mu\text{g TU/L}$) in vergelijking met de waarden die opgespoord werden bij dieren die gevoerd waren met een rantsoen dat rijk was aan koolzaad (zie de resultaten van het project

Thyreomerk voor details van de opgespoorde concentraties in de loop van de tijd en naargelang de omstandigheden - maar het is moeilijk om experimenteel illegale behandelingen te reproduceren). Ook deze resultaten werden gepubliceerd (Wauters, 2017).

3.3. Gegevens afkomstig uit de controleplannen

3.3.1. Resultaten van controleplannen van het FAVV en de Nationale opsporingseenheid.

De TU-analyses werden uitgevoerd in het laboratorium van Gentbrugge (FLVVG). In 2017 werd TU gevonden in 32 urinestalen van runderen, in hoeveelheden die hoger of gelijk waren aan 10 µg/L. Slechts één urinestaal gaf een hoeveelheid die hoger was dan 30 µg/L. In 2018 werden in 23 urinestalen hoeveelheden hoger dan 10 µg/L gemeten, maar geen enkel urinestaal bevatte meer dan 30 µg/L TU (FLVVG, eigen communicatie). Geen enkele opvolgactie van het FAVV kon een exogene toediening van TU tijdens de periode 2017-2018 aantonen. Het NOE onderzoek nam onder andere additionele monster van dieren, voeders en gebruikte preparaten in de bedrijven waarvan de verdachte labostalen afkomstig waren met waarden beneden de 30 µg/kg TU (NOE, eigen communicatie).

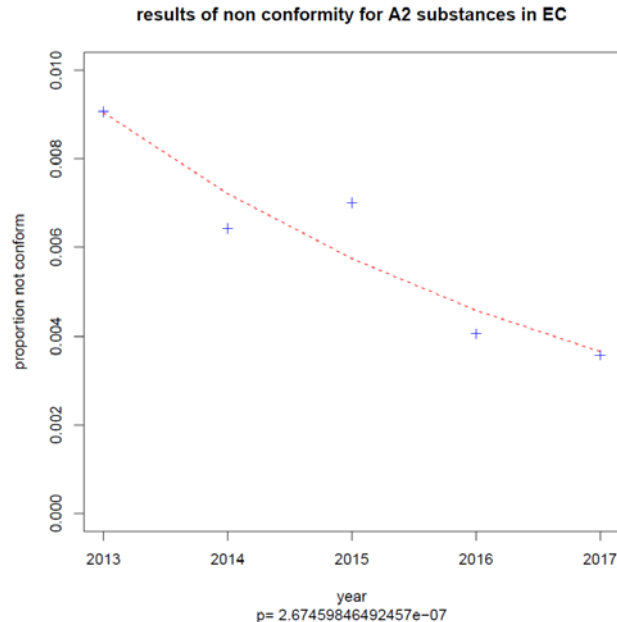
In 2019, in de periode voorafgaand aan het opstellen van dit advies, werden door de Nationale Opsporingseenheid de volgende resultaten voor TU residuen vastgesteld in de urine van runderen. Op een totaal van 77 stalen (op een totaal van 407 FAVV monsters genomen voor analyse op Thyriostatica ; 343 thyroiden en 64 urines) varieerde de concentratie tussen 0 en 10 µg/L bij 42 stalen ("conform"), tussen 10 en 30 µg/L bij 33 stalen (ofwel 94% van de 35 "non-conformiteiten in het laboratorium", ook vermeld zoals "non-conformiteit volgens de Richtlijn 2002/657/CE") en meer dan 30 µg/L bij 2 stalen (ofwel 6% van de 35 "non-conformiteiten in het laboratorium") (NOE, eigen communicatie).

In advies 20-2019 van het Wetenschappelijk Comité (SciCom, 2019) werd het analyseprogramma van het FAVV met betrekking tot verboden substanties in de voedselketen (dossier SciCom 2018/13) geëvalueerd. In dit advies werd geen enkele significante trend vastgesteld voor niet-conforme analyses voor A2-substanties tussen 2012 en 2017.

3.3.2. Verslagen van de EFSA over de controle op residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en van andere substanties bij levende dieren en dierlijke producten

De analyse van de gerapporteerde cijfers door de verschillende lidstaten aan de EFSA voor de controle op residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en van andere substanties bij levende dieren en dierlijke producten, bevestigt een duidelijke dalende trend van non-conformiteiten voor de residuen van A2-substanties tijdens de jaren 2013 tot 2017 (figuur 4). Toch is enig voorbehoud aangewezen, omdat de rapportagestrategie kan verschillen per lidstaat, naargelang de maximale concentratie die in acht genomen wordt (10 of 30 µg/L) of de interpretatie na onderzoek op het bedrijf ten gevolge van een verdacht staal in het laboratorium.

Figuur 4: Trend van de verhouding van non-conformiteiten voor substanties van het type A2 (waaronder thiouracil) in de resultaten van de controleplannen van de lidstaten die werden meegedeeld aan de EFSA (p: significantiewaarde die aan de afgeleide trend kan worden gegeven, waarbij een waarde lager dan 0,01 als significant beschouwd wordt).



4. Conclusies

Het Wetenschappelijk Comité heeft kennis genomen van een aantal nieuwe elementen die betrekking hebben op de interpretatie van de aanwezigheid van TU in urine van runderen zoals:

- de nieuwe informatie uit de wetenschappelijke literatuur: sporadische TU-urineconcentraties van runderen kunnen boven 10 µg/L liggen zonder bewijs van exogene toediening, TU-residuen kunnen in de urine gedetecteerd worden na de inname van kruisbloemige planten;
- de resultaten van het Thyreomerk-project: de 99^{ste} percentiel van de detectie van TU-concentraties in Europese populatie van runderen ligt boven 10 µg/L maar onder 30 µg/L (18,2 µg/L, CI 95% : 15,5-20), TU-concentraties in de urine liggen boven 100 µg/L bij runderen die met TU (exogene toediening) zijn behandeld;
- de resultaten van zowel het controleplan van het FAVV en zijn Nationale Opsporingseenheid als de algemene resultaten in de EFSA-verslagen over de monitoring van residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en andere stoffen in levende dieren en dierlijke producten: sporadische detecties van TU-concentraties lagen hoger dan 10 µg/L in de urine van runderen zonder bewijs van exogene toediening na onderzoek op het terrein.

Het Wetenschappelijk Comité raadt daarom aan om de actiegrens voor natuurlijke aanwezigheid van TU in urine van runderen te verhogen tot 30 µg/L (ppb), overeenkomstig de aanbeveling van het EURL, teneinde rekening te houden met nieuwe inzichten over de natuurlijke aanwezigheid van TU in urine van runderen (voedsel/semi-endogene oorsprong) en zodoende frauduleuze toepassing van deze substantie meer gericht te kunnen opsporen.

In het geval van TU-concentraties in de urine boven 30 µg/L is het Wetenschappelijk Comité van mening dat er rekening moet worden gehouden met een concentratievenster met waarden hoger dan 30 µg/L voordat een bedrijf waar de verdachte monsters vandaan komen, wordt geblokkeerd. Er wordt aanbevolen om eerst een aanvullend onderzoek uit te voeren. Bepaalde concentratieniveaus kunnen nog steeds verenigbaar zijn met de extreme waarden voor een voeder oorsprong die in een rundvee kan worden gevonden (zie 99e percentiel van de TU-concentraties in urine van Belgisch runderen - 67,5 µg/L (95% CI: [29-145])). Boven 100 µg/L (voorgesteld door de EURL) is het Wetenschappelijk Comité van mening dat een exogene oorsprong (frauduleuze en illegale toediening van TU) moet vermoed worden.

5. Aanbevelingen

Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat de status die door het laboratorium aan het monster wordt gegeven wanneer een urinaire TU concentratie tussen 30 en 100 µg/L wordt gemeten duidelijker moet aangegeven worden (momenteel: "niet-conformiteit van laboratorium" of "niet-conform volgens 2002/657/EG"), aangezien het monster op dit moment enkel als verdacht wordt beschouwd van exogene administratie (wat nog steeds kan liggen in de extreme waarden van de uitscheiding van TU in urine na opname van een voeder rijk aan kruisbloemigen door runderen). Dat zal ook de interpretatie van de resultaten van het controleplan in termen van conformiteit en niet-conformiteit op de laboratoriumfase (d.w.z. vóór de onderzoeksfase) en de communicatie ervan vergemakkelijken.

Gezien de moeilijkheid om onderscheid te maken tussen een exogene en voeder oorsprong van thiouracil bij een concentratie tussen 30 en 100 µg/L in de urine van runderen, beveelt het Wetenschappelijk Comité aan om verder wetenschappelijk onderzoek uit te voeren naar de identificatie van een biomerker of een onderscheidende metaboliet.

Voor het Wetenschappelijk Comité,
De Voorzitter,

Prof. Dr. E. Thiry (Get)

Brussel, 23/03/2020.

Referenties

- Courtheyn D., Le Bizec B., Brambilla G., De Brabander H.F., Cobbaert E., de Wiele A.V., Vercammen J., De Wasch K. (2002).** Recent developments in the use and abuse of growth promoters. *Anal Chim Acta.* 473:71–82.
- De Brabander H.F. (1984).** Bepalingsmethoden voor thyreostatica in biologisch materiaal. Ph D thesis Ghent University.
- EFSA (2019).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2017 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA supporting publication 2019:EN-1578. 88 pp.
- EFSA (2018).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2016 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA supporting publication 2018:EN-1358. 75 pp.
- EFSA (2017).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2015 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA Supporting publication 2017:EN-1150. 69 pp.
- EFSA (2016).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2014 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA Supporting publication 2016:EN-923. 70 pp.
- EFSA (2015).** EFSA (European Food Safety Authority). Report for 2013 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in food of animal origin in the Member States. EFSA supporting publication 2015:EN-723. 69 pp.
- EURL (2014).** Reflection Paper: 'Natural growth promoting substances in biological samples'. Presence - and formation - of hormones and other growth promoting substances in food producing animals. Current approaches for enforcement and research needs for full implementation in residue control.
- EURL (2007).** European Union of Reference Laboratory guidance document: EURL's view on state of the art analytical methods for national residue control plans. Available from: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/digitaaldepot/crlguidance2007.pdf>
- IARC (2001).** Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Some Thyrotropic Agents Volume 79. 763 pp.
- Kiebooms J.A., Wauters J., Vanden Bussche J., Houf K., De Vos P., Van Trappen S., Cleenwerck I., Vanhaecke L. (2014).** Thiouracil-Forming Bacteria Identified and Characterized upon Porcine In Vitro Digestion of Brassicaceae Feed. *Appl Environ Microbiol.* 80:7433-42.
- Kiebooms J.A., Vanden Bussche J., Hemeryck L.Y., Fievez V., Vanhaecke L. (2012).** Intestinal microbiota contribute to the endogenous formation of thiouracil in livestock. *J Agric Food Chem.* 60:7769-76.
- Le Bizec B., Bichon E., Deceuninck Y., Prévost S., Monteau F., Antignac J-P., Dervilly-Pinel G. (2011).** Toward a criterion for suspect thiouracil administration in animal husbandry. *Food additives and Contaminants*, Vol. 28. N° 7. 840-847.

- Pinel G., Mathieu S. Cesbron N., Maume D., De Brabander H. F., Andre F., B. Le Bizec. (2006).** Evidence that urinary excretion of thiouracil in adult bovine submitted to a cruciferous diet can give erroneous indications of the possible illegal use of thyrostats in meat production. *Food Additives and Contaminants*; 23(10): 974–980.
- SciCom (2011).** Sneladvies 12-2011 van het SciCom van 25/11/2011. Aanwezigheid van thiouracil in een urinestaal van een rund (dossier SciCom 2011/26). Beschikbaar op: [http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2011/ documents/SNELADVIES12-2011_NL_DOSSIER2011-26.pdf](http://www.afsca.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2011/documents/SNELADVIES12-2011_NL_DOSSIER2011-26.pdf)
- Vanden Bussche J. Kiebooms J. A. L., De Clercq N. Deceuninck Y., Le Bizec B., De Brabander H. F., Vanhaecke L. (2011).** Feed or Food Responsible for the Presence of Low-Level Thiouracil in Urine of Livestock and Humans? *Journal of agricultural and Food Chemistry*. 59, 5789-5792.
- Vanden Bussche J, Vanhaecke L, Deceuninck Y, Wille K, Bekaert K, Le Bizec B, De Brabander HF. (2011b).** Ultra-high performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry detection of naturally occurring thiouracil in urine of untreated livestock, domesticated animals and humans. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 28:166-72.
- Vanden Bussche J. (2011c).** Analytical Approaches To Unravel The Semi-Endogenous Status Of Thiouracil. Ph D Thesis Ugent.
- Vanden Busche J., Noppe H., Verheyden K., Wille K., Pinel G., Le Bizec B., De Brabander H.F. (2009).** Analysis of thyrostats: A history of 35 years *analytica chimica acta* 637, 2–12.
- Wauters J., Van Meulebroek L., Fichant E., Delahaut P., Vanhaecke L. (2017).** Discrimination between Synthetically Administered and Endogenous Thiouracil Based on Monitoring of Urine, Muscle, and Thyroid Tissue: An in Vivo Study in Young and Adult Bovines. *J Agric Food Chem*. 65:6231-6239.
- Wauters J. Vanden Bussche J., Bizec B.L., Kiebooms J.A., Dervilly-Pinel G., Prevost S., Wozniak B., Sterk S.S., Grønningen D., Kennedy D.G., Russell S., Delahaut P., Vanhaecke L. (2015).** Toward a new European threshold to discriminate illegally administered from naturally occurring thiouracil in livestock. *J Agric Food Chem*. 63:1339-46.

Voorstelling van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het FAVV

Het Wetenschappelijk Comité is een adviesorgaan ingesteld bij het Belgisch Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen (FAVV) dat onafhankelijk wetenschappelijk advies verschaft met betrekking tot risicobeoordeling en risicobeheer in de voedselketen en dit op vraag van de gedelegeerd bestuurder van het FAVV, de Minister die bevoegd is voor de voedselveiligheid of op eigen initiatief. Het Wetenschappelijk Comité wordt administratief en wetenschappelijk ondersteund door de Stafdirectie voor Risicobeoordeling van het Agentschap.

Het Wetenschappelijk Comité bestaat uit 22 leden die benoemd zijn bij koninklijk besluit op basis van hun wetenschappelijke expertise in domeinen die te maken hebben met de veiligheid van de voedselketen. Het Wetenschappelijk Comité kan bij de voorbereiding van een advies beroep doen op externe deskundigen die geen lid zijn van het Wetenschappelijk Comité. Net als de leden van het Wetenschappelijk Comité dienen zij in staat te zijn om onafhankelijk en onpartijdig te kunnen werken. Om de onafhankelijkheid van de adviezen te waarborgen worden potentiële belangenconflicten transparant beheerd.

De adviezen zijn gebaseerd op een wetenschappelijke beoordeling van de vraagstelling. Zij vertolken het standpunt van het Wetenschappelijk Comité dat in consensus is genomen op basis van risicobeoordeling en de bestaande kennis over het onderwerp.

De adviezen van het Wetenschappelijk Comité kunnen aanbevelingen bevatten voor het controlebeleid van de voedselketen of voor de belanghebbende partijen. De opvolging van de aanbevelingen voor het beleid behoort tot de verantwoordelijkheid van de risicomangers.

Vragen over een advies kunnen gericht worden aan het secretariaat van het Wetenschappelijk Comité: Secretariaat.SciCom@favv.be.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

S. Bertrand*, M. Buntinx, A. Clinquart, P. Delahaut, B. De Meulenaer, N. De Regge, S. De Saeger, J. Dewulf, L. De Zutter, M. Eeckhout, A. Geeraerd, L. Herman, P. Hoet, J. Mahillon, C. Saegerman, M.-L. Scippo, P. Spanoghe, N. Speybroeck, E. Thiry, T. van den Berg, F. Verheggen, P. Wattiau**

* lid tot maart 2018

** lid tot juni 2018

Belangenconflict

Er werd geen belangenconflict vastgesteld.

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor Risicobeoordeling, de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies en de twee deep readers van het advies (C. Saegerman en P. Spanoghe).

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep was samengesteld uit:

Leden van het Wetenschappelijk Comité: P. Delahaut (verslaggever), S. De Saeger, M. Eeckhout, M.-L. Scippo

Externe expert: S. Croubels (UGent), E. Daeseleire (ILVO), L. Vanhaecke (UGent)

Dossierbeheerders: A. Mauroy

De activiteiten van de werkgroep werden opgevolgd door de volgende leden van de administratie (als waarnemers): C. Rettigner (FAVV), P. Torfs (FAVV) en M. Van de Wiele (FAVV).

Wettelijk kader

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 9 juni 2011.

Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.