



**WETENSCHAPPELIJK COMITÉ  
VAN HET FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR DE VEILIGHEID  
VAN DE VOEDSELKETEN**

**Sneladvies 17-2011**

**Betreft: Aanwezigheid van prednisolone in varkensurine (dossier Sci Com 2011/29)**

Advies goedgekeurd door het Wetenschappelijk Comité op 16 december 2011.

**Samenvatting**

Prednisolone is een synthetisch glucocorticoïde met ontstekingswerende en immunomodulerende eigenschappen. Het gebruik van prednisolone bij varkens is niet toegestaan. In het kader van het FAVV-controleplan werden er dit jaar echter in meerdere gevallen kleine concentraties prednisoloneresiduen in varkensurine vastgesteld. In verband met deze vaststellingen werden twee vragen aan het Wetenschappelijk Comité gesteld.

Het Wetenschappelijk Comité stelt vast dat er geen informatie bestaat in de wetenschappelijke literatuur over de mogelijke aanwezigheid van prednisoloneresiduen bij varkens.

In afwachting om over een actielimiet te kunnen beslissen, raadt het Wetenschappelijk Comité aan dat het FAVV het onderzoek naar prednisoloneresiduen bij varkens verderzet om meer informatie over deze problematiek te verzamelen.

Het Wetenschappelijke Comité raadt aan om experimenteel wetenschappelijk onderzoek bij varkens uit te voeren om de invloed van stress op de eventuele endogene aanmaak van prednisolone en de uitscheiding ervan in urine te bestuderen, evenals de mogelijkheid dat prednisolone in varkensurine door microbiële enzymen aangemaakt wordt.

Het Wetenschappelijk Comité raadt eveneens aan om de stabiliteit van prednisolone in urinemonsters onder verschillende bewaringsomstandigheden te bestuderen.

**Summary**

**Advice 17-2011 of the Scientific Committee of the FASFC on the presence of prednisolone in urine of pigs**

Prednisolone is a synthetic glucocorticoid with anti-inflammatory and immuno-modulatory properties. The use of prednisolone is not allowed in pigs. However, several cases of detection of residues of prednisolone in low concentrations in urine of pigs are observed this year in the framework of the control plan of FASFC. Two questions are addressed to the Scientific Committee in relation with these detections.

The Scientific Committee notes that there is no information in the scientific literature on the possible presence of residues of prednisolone in pigs.

While waiting to be able to decide on an action limit, the Scientific Committee recommends that the FASFC continues its investigations on the presence of residues of prednisolone in pigs in order to collect more information on the issue.

The Scientific Committee recommends to carry out experimental scientific research in pigs in order to study the effect of stress on the possible endogenous formation of prednisolone and

its elimination in urine as well as the possibility of formation of prednisolone in the urine of pigs under the effect of microbial enzymes.  
The Scientific Committee recommends also to study the stability of prednisolone in urine samples in different storage conditions conservation.

### **Sleutelwoorden**

Glucocorticoïde, Prednisolone, varkens, urine

## 1. Referentietermen

### 1.1 Vragen

De volgende vragen werden aan het Wetenschappelijk Comité gesteld:

- *Wat is het maximumgehalte aan prednisolone van natuurlijke oorsprong dat in varkensurine aangetroffen kan worden?*
- *Zijn er verschillen tussen de soorten varkens (zeugen, mestvarkens, ...)?*

### 1.2 Wettelijke context

Verordening 96/23/EG van de Raad van 29 april 1996 betreffende de controlemaatregelen ten aanzien van bepaalde stoffen en residuen daarvan in levende dieren en in producten daarvan en tot intrekking van de Richtlijnen 85/358/EEG en 86/469/EEG en de Beschikkingen 89/187/EEG en 91/664/EEG

Op grond van de besprekingen tijdens de vergadering van de werkgroep van 14 november 2011 en de plenaire zitting van 18 november en 16 december 2011 en de elektronische consultatie van 1 december 2011,

**geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende voorlopige advies:**

## 2. Inleiding

Het gebruik van prednisolone bij varkens is niet toegestaan. In het kader van het FAVV-controleplan werden er dit jaar echter in meerdere gevallen kleine concentraties van prednisoloneresiduen in varkensurine vastgesteld (23 gevallen tegenover één enkel geval in 2010). De varkensurinemonsters werden in het slachthuis genomen. Twee gevallen zijn meer in detail beschreven.

Geval 1: Een concentratie van 5 ppb prednisolone werd in een urinemonster, gepreleveerd in het slachthuis in het kader van het controleplan, gedetecteerd. De analyse van de verdachte monstername (monstername van dieren, voeder en materiaal) inzake residuen in het bedrijf in kwestie blijkt conform. De tegenanalyse van het urinemonster bevestigt de aanwezigheid van prednisoloneresiduen (2,4 ppb).

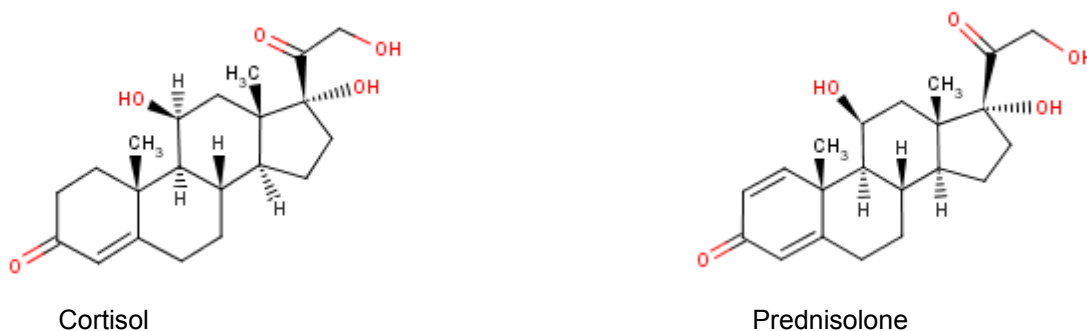
Geval 2: Een concentratie van 8,5 ppb prednisolone werd in een urinemonster, gepreleveerd in het slachthuis in het kader van het controleplan, gedetecteerd. De analyse van de verdachte monstername inzake residuen in het bedrijf in kwestie blijkt conform. De tegenanalyse van het urinemonster bevestigt de aanwezigheid van prednisolone (2,1 ppb).

## 3. Risicobeoordeling

### 3.1 Gevarenidentificatie

Prednisolone (CAS-nr. 50-24-8) is een synthetisch glucocorticoïde van de corticosteroidenfamilie met ontstekingswerende en immunomodulerende eigenschappen. De chemische formule en de ruimtelijke configuratie ervan lijken zeer sterk op die van cortisol, een natuurlijk hormoon, en verlenen het de eigenschappen van een ontstekingsremmer.

De stereochemische structuren van cortisol en prednisolone verschillen van elkaar door een dubbele binding in positie 1-2 op de A-ring van het prednisoloneskelet (figuur 1). Die dubbele binding ontbreekt bij cortisol.



Figuur 1: Stereochemische formules van cortisol<sup>1</sup> en prednisolone<sup>2</sup>

Prednisolone is een wit kristallijn poeder met een moleculairemassa van 360,44. De fysische eigenschappen van prednisolone worden in tabel 1 weergegeven. Prednisolone is zeer weinig wateroplosbaar en weinig oplosbaar in alcohol. Prednisolone is ook bekend onder de naam delta-cortisol of delta-dehydrocortisol.

Tabel 1: Fysische eigenschappen van prednisolone

Fysische eigenschappen	Waarden
Smeltpunt	235°C
Partiticoëfficiënt octanol/water (log Kow)	1,62
Wateroplosbaarheid	2,23 10 <sup>2</sup> mg/l in water van 25°C
Dampspanning	1,18 10 <sup>-13</sup> mm Hg bij 25°C
Henry-constante	2,71 10 <sup>-8</sup> bij 25°C

### Toxicologische gegevens

De inhiberende concentratiewaarden (IC<sub>50</sub>) werden bij de mens bepaald voor een aantal farmacodynamische parameters. De laagste IC<sub>50</sub> waarde werd opgetekend voor cortisolsuppressie 10,26 +/- 3,83 ng/ml, wat overeenstemt met een dosis van ongeveer 2160 µg/dag (EMA, 2000).

De acute orale LD50 voor prednisolone bedraagt 1680 mg/kg bij mannelijke en vrouwelijke Zwitserse muizen (EMA, 2000).

### 3.2 Gevarenkarakterisering

Een aanvaardbare dagelijkse dosis (Acceptable Daily Intake, ADI) van 0,0002 mg/kg lichaamsgewicht (0,012 mg/persoon) werd berekend met toepassing van een onzekerheidsfactor 100 uitgaande van de NOEL van 20 µg/kg lichaamsgewicht/dag die was vastgesteld voor de inductie van tyrosine aminotransferaseactiviteit bij ratten (EMA, 2000).

<sup>1</sup>

#[http://cheem.siis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=000050237&formatType=\\_3D\\$](http://cheem.siis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=000050237&formatType=_3D$)  
<sup>2</sup>#[http://cheem.siis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=000050237&formatType=\\_3D\\$](http://cheem.siis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=000050237&formatType=_3D$)

## 4. Advies

Het Wetenschappelijk Comité stelt vast dat de variatie tussen het resultaat van de eerste analyse en de tegenanalyse bij de twee beschreven gevallen aanzienlijk is. De tijd tussen de eerste analyse en de tegenanalyse is vrij lang (ongeveer 3 - 5 maand). Er is een vermindering van de prednisoloneconcentratie tussen de eerste en de tweede analyse die toe te schrijven zou kunnen zijn aan de ontbinding van het monster, of aan het feit dat de analyse in een ander laboratorium werd uitgevoerd, of aan elke andere momenteel onbekende reden. Er werd ook opgemerkt dat de concentraties die beide beschreven gevallen vermelden, geschatte concentraties zijn (op basis van een semikwantitatieve methode).

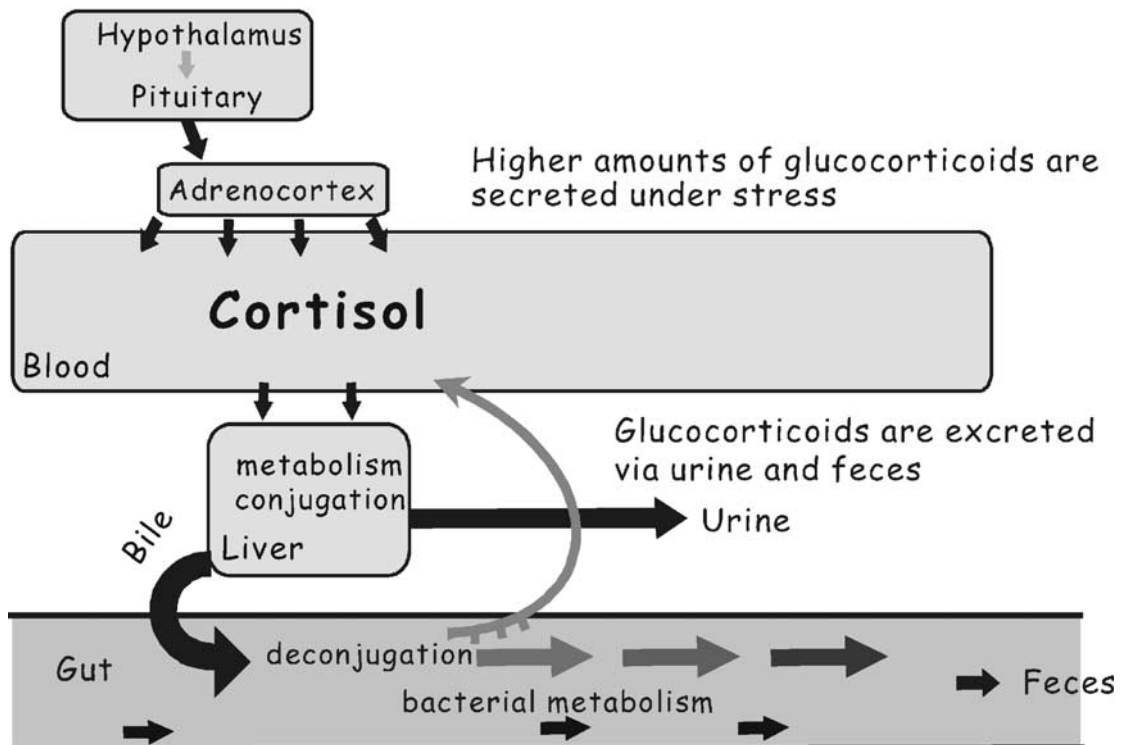
Het Wetenschappelijk Comité stelt vast dat er geen informatie bestaat in de literatuur over de mogelijke aanwezigheid van prednisolone bij varkens. De informatie die in de literatuur gevonden is, gaat enkel over de aanwezigheid van prednisolone bij runderen. Er zijn meerdere wetenschappelijke artikels door Italiaanse laboratoria over de uitscheiding van prednisolone in runderurine gepubliceerd. Het referentielaboratorium van de Europese Unie heeft geen informatie over de aanwezigheid van prednisolone bij varkens.

Het Wetenschappelijk Comité beschikt over weinig wetenschappelijke elementen om op de vragen te kunnen antwoorden.

### Synthese van prednisolone

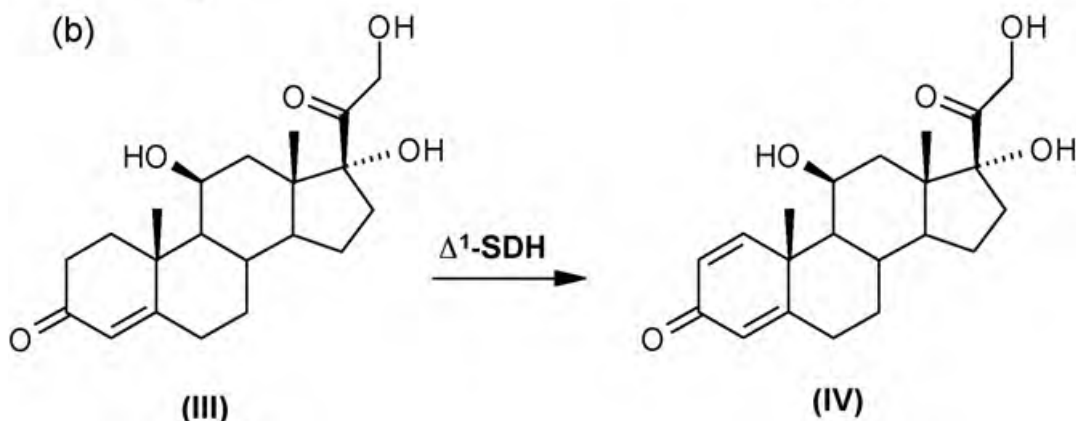
Cortisol (een natuurlijk hormoon) kan microbiologisch en door dehydrogenatie omgezet worden in prednisolone. In de handel verkrijgbare prednisolone wordt aangemaakt volgens een microbiologische methode (Capek *et al.*, 1961; Goetschel *et al.*, 1991; Kaul & Mattiasson, 1994; Adham *et al.*, 2003; Naim *et al.*, 2003; El-Hady & El-Rehim, 2004).

Een groot aantal hormonen zijn betrokken bij de reactie op stress (bijv. ACTH, glucocorticoïden, catecholamines, prolactine, ...). Talrijke publicaties geven aan dat de productie van glucocorticoïden toeneemt onder bepaalde fysiologische omstandigheden (Möstl *et al.*, 2002; Hickey *et al.*, 2003, ...). De cortisolconcentratie in het bloed wordt algemeen als stressindicator gebruikt (Möstl *et al.*, 2002). De cortisolconcentraties in serum worden vaak gebruikt om stress te evalueren, alhoewel de variabiliteit van de gemeten waarden zeer groot is (Saco *et al.*, 2008). Men spreekt van pulsatiele secretie. Door de fecale glucocorticoïden te meten kan men stress bij dieren op een niet-invasieve wijze volgen (Morrow *et al.*, 2002; Lexen *et al.*, 2008). Tot in 2000 was er geen enkel systeem om de metaboliëten van fecale cortisol die bij varkens gebruikt wordt, te meten. De lange doortocht van de metaboliëten door het darmkanaal, en dus een lange tijd voor de omvorming door bacteriën, kan hier de reden voor zijn (Möstl & Palme, 2002). Het metabolisme en de uitscheiding van glucocorticoïden worden in figuur 2 getoond.



Figuur 2: Schema voor secretie, metabolisme en excretie van glucocorticoiden (Möstl & Palm, 2002)

De endogene glucocorticosteroïden cortisol (ook bekend onder de naam hydrocortisone) en cortisone hebben een 3-oxo-4-ene structuur (figuur 3). Dit structurele element is een mogelijk doel voor het  $\Delta^1$ -steroïd dehydrogenase-enzym (SDH) voor 1,2-dehydrogenatie (figuur 3). Het resulterende product van de omzetting van cortisol en cortisone zijn respectievelijk prednisolone en prednisone (Bredenhöft *et al.*, 2010).



Figuur 3: Microbiële omzetting van steroïden door  $\Delta^1$ -SDH: transformation of cortisol (III) to prednisolone (IV) (bron: Bredenhöft *et al.*, 2010)

Meerdere soorten micro-organismen bevatten het enzym  $\Delta^1$ -SDH (Bredenhöft *et al.*, 2010). *In-vitro*-experimenten met de *Rhodococcus erythropolis* bacterie hebben na incubatie bij 30°C gedurende 24h een verhoogde omvorming van cortisol en cortisone tot prednisolone en prednisone getoond. De enzymtransformatie met *Artobacter simplex* wordt doorgaans voor de industriële productie van prednisolone gebruikt (Bredenhöft *et al.*, 2010).

Er zijn wetenschappelijke publicaties over het onderzoek naar de oorsprong van prednisolone in de urine van runderen (Pompa *et al.*, 2011; Ferranti *et al.*, 2011, ...).

In het kader van een in 2008 in Italië uitgevoerde opvolging werd vastgesteld dat een groot aantal in het slachthuis genomen runderurinemonsters prednisolone bevatten terwijl de urinemonsters die op de boerderij genomen werden geen sporen van prednisolone vertoonden. Pompa *et al.* (2011) hebben de hypothese geformuleerd dat de stress die het transport met zich meebrengt vóór de slachting de oorzaak van de aanwezigheid van prednisolone zou zijn. Stress verhoogt ook de cortisolniveaus en de metabolieten ervan bij runderen.

Endogene omzetting van cortisol in prednisolone door enzymen of micro-organismen is een andere hypothese die geformuleerd is om de aanwezigheid van prednisoloneresiduen in runderurine te verklaren (Ferranti *et al.*, 2011); Pompa *et al.*, 2011).

Meer dan 700 urinemonsters van gehospitaliseerde patiënten en atleten werden onderzocht op de microbiële omzetting van cortisol in prednisolone (Bredhöft *et al.*, 2010). Geen enkele van deze monsters bevatte kiemen met een 1,2 dehydrogenaseactiviteit.

De auteurs van een recent artikel (Cannizzo *et al.*, 2011) hebben een andere opvatting. Ze komen tot de conclusie dat de afwezigheid van prednisoloneresiduen in de urine van de controlegroep de theorie ondersteunt dat de oorsprong van deze molecule volledig exogeen is, tenminste voor de categorie van runderen die niet aan stress werden blootgesteld. Bovendien merken Cannizzo *et al.* (2011) op dat er na behandeling met prednisolone geen histologische wijzigingen (atrofie van de thymus) bij de kalveren optreden. Deze ontdekkingen tonen aan dat het opsporen van illegale behandelingen met dit medicament moeilijk is.

Een bacteriële infectie kan de vorming van prednisolone bij runderen verklaren. Verschillende soorten bacteriën kunnen uit cortisol prednisolone vormen. Het gaat vooral om grondbacteriën en niet om bacteriën die zich normaal gezien in het darmkanaal bevinden. Het nemen van monsters in het slachthuis gebeurt in de blaas en het risico op bacteriële besmetting van het monster is gering.

Bovendien is er een dehydrogenase-enzym nodig om cortisol om te vormen tot prednisolone. De pH van de urine kan ook van belang zijn.

Verder dient men heel voorzichtig te zijn bij het vergelijken van verschillende soorten. Bij gebrek aan wetenschappelijke gegevens kan de farmacokinetiek van glucocorticoïden (prednisolone) bij varkens niet vergeleken worden met die bij runderen.

### **Gebruik van prednisolone**

Prednisolone bezit ontstekingswerende en immunomodulerende eigenschappen (Rochcongar *et al.*, 2004). De effecten ervan zijn gelijkaardig aan die van andere corticosteroïden zoals triamcinolone, methylprednisolone, prednisone en dexamethasone. Deze synthetische corticosteroïden bootsen de werking na van cortisol (hydrocortisone), een natuurlijk corticosteroïde dat wordt aangemaakt door de bijnier.

Corticosteroïden en prednisolone in het bijzonder worden in de diergeneeskunde gebruikt voor:

- de symptomatische behandeling van ziekten met acute of chronische immuniteits- of ontstekingsprocessen,
- het onderdrukken van het immuunsysteem,
- bijnierinsufficiëntie.

Bepaalde corticosteroïden worden in de Europese Unie voor therapeutisch gebruik bij runderen toegelaten. Prednisolone wordt bij runderen voor de lokale behandeling van mastitis toegelaten (EMA, 2000). Voor melk is er een maximumlimiet voor residuen op 6 ppb vastgelegd (Reglement (EU) nr. 37/2010).

Het prednisolone succinaat is toegelaten om runderen te behandelen als men een snelle en krachtige glucocorticoïde- en/of ontstekingsremmende activiteit beoogt. Een maximumlimiet voor residuen bij runderen is vastgelegd in het vet (4 µg/kg), in de lever (10 µg/kg), in de nieren (10 µg/kg) en in het vlees (4 µg/kg) (Reglement (EU) nr. 37/2010).

Prednisolone wordt ook toegelaten bij huisdieren.

In de kantlijn van hun ontstekingsremmende eigenschappen worden corticoïden ook beschouwd als groeiremmers. Nochtans zouden kleine dosissen corticosteroiden de gewichtstoename bij dieren versnellen. Potentiëring van de werking van  $\beta$ -agonisten, verlaging van de voederomzet, verhoging van de water- en vetretentie in de weefsels zijn evenveel argumenten die worden aangevoerd om het positieve effect op de groei van runderen te verklaren (Negriolli, 1997).

Volgens Cannizzo *et al.* (2011) worden prednisolone en dexamethasone in kleine dosissen bij runderen gebruikt om de eigenschappen van het karkas en het vlees te verbeteren en de voederomzet te verlagen.

Prednisolone wordt onder injecteerbare vorm bij ademhalingsproblemen bij kalveren gebruikt. De halveringstijd van prednisolone bij varkens is kort (minder dan 1 uur (Frey *et al.*, 1988)) in tegenstelling tot dexamethasone dat een langere halveringstijd heeft (3 weken). Dat wil zeggen dat het farmacodynamisch effect van prednisolone bij varkens na ongeveer 5 uur sterk terugloopt. Om met prednisolone enige uitwerking bij varkens teweeg te brengen, zou men het aan het voeder moeten toevoegen. Een individuele behandeling met prednisolone door injectie met een zoötechnisch doel zou weinig zin hebben bij varkens.

### **Situatie in de andere lidstaten**

Het Wetenschappelijk Comité vraagt zich af of de situatie dezelfde is in alle lidstaten van de Europese Unie. Om deze vraag te beantwoorden heeft het Comité informatie gevraagd over onderzoeken in andere lidstaten over de aanwezigheid van prednisolone bij varkens. Het blijkt dat prednisolone niet in alle lidstaten van de Europese Unie geanalyseerd wordt. In 2010 hebben twee lidstaten de aanwezigheid van prednisoloneresiduen bij varkens gemeld (Draft EFSA report).

### **Actielimiet**

Momenteel is de actielimiet van prednisolone in urine willekeurig vastgelegd op 2 ppb. Deze limiet heeft geen wetenschappelijke basis maar dient eerder als een MRPL (Minimum Required Performance Limit) beschouwd te worden, een limiet die laboratoria dienen te bereiken voor het opsporen van verboden substanties.

De aanwezigheid van prednisolone bij runderen werd wel al besproken. Tijdens de laatste samenvatting van de referentielaboratoria van de Europese Unie (European Union Reference Laboratories – EURL's, vroeger CRL's voor Community Reference Laboratories) (november 2011), was er consensus om een limiet van 5 ppb toe te staan voor prednisolone in runderurine. Deze limiet werd vastgesteld op basis van artikels over de mogelijke endogene oorsprong van prednisolone en op basis van de analyseresultaten van meerdere monsters uit verschillende lidstaten van de Europese Unie.

Het Wetenschappelijk Comité is echter van mening dat ze geen advies kan geven over een actielimiet voor prednisoloneresiduen in varkensurine omdat er tot op heden geen enkele wetenschappelijke informatie hierover bij varkens bestaat en om te vermijden dat een eventueel illegaal gebruik verhuld wordt.

Het Wetenschappelijk Comité is van mening dat de varkensurinemonsters die residuen van prednisolone bevatten als analytisch niet-conform beschouwd dienen te worden en dat men voorzichtig moet zijn met het toepassen van maatregelen eigen aan het H-statuuut. Het is

belangrijk om het onderzoek bij andere dieren, de voedingsmiddelen en het materiaal in het varkensbedrijf verder te zetten.

## **5. Conclusies**

Gezien de staat van de huidige wetenschappelijke kennis beschikt het Wetenschappelijk Comité niet over informatie over de mogelijke endogene omzetting van cortisol in prednisolone bij varkens.

In deze fase is er niet genoeg wetenschappelijke kennis om een antwoord op de gestelde vragen te geven.

Er is geen wetenschappelijke basis om de actielimiet willekeurig op 5 ppb vast te leggen, zoals bij runderen.

De aanwezigheid van prednisolonerisiduen bij varkens werd in 2010 door twee lidstaten gemeld (Draft EFSA report).

## **6. Aanbevelingen**

Het Wetenschappelijk Comité raadt aan om analyses uit te voeren i.v.m. de stabiliteit van prednisolone in urinemonsters en de invloed van bewaring.

Het Wetenschappelijk Comité raadt het FAVV aan om haar onderzoek naar de aanwezigheid van prednisolone bij varkens voort te zetten om meer informatie over de problematiek te verzamelen.

Het Wetenschappelijke Comité raadt aan om wetenschappelijk onderzoek bij varkens uit te voeren om de invloed van stress op de eventuele endogene aanmaak van prednisolone en de uitscheiding ervan in urine te bestuderen (bijvoorbeeld door stress na te bootsen door dieren te behandelen met ACTH) evenals de mogelijke aanmaak van prednisolone in varkensurine door de werking van microbiële enzymen.

Het Wetenschappelijk Comité meent dat het nuttig zou zijn om op een meer algemene wijze overleg te plegen over de problematiek van kleine dosissen residuen van verboden substanties, die met substanties van endogene oorsprong zouden kunnen interageren.

Voor het Wetenschappelijk Comité,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert.  
Voorzitter

Brussel, 16/12/2011

## Referenties

- Adham N. Z., El Hady A.A., Naim N. 2003. Biochemical studies on the microbial  $\Delta^1$ -deshydrogenation of cortisol by *Pseudomonas fluorescens*. *Process Biochemistry*, 28, 897-902.
- Bredehöft M., Baginski R., Parr M.-K., Thevis M., Schänzer W. 2010. Investigations of the microbiota transformation of cortisol to prednisolone in urine samples/ *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.
- Capek A., Hanc O., Kakac B., Tandra M. 1962. Microbial transformation of steroids. XVIII. Deshydrogenation of Cortisone in position 1-2. *Folia Microbiologica* 7, 3, 15.
- Cannizzo F. T., Capra P., Divari S., Ciccotelli V., Biolatti B., Voncenti M. 2011. Effects of low-dose dexamethasone and prednisolone long term administration in beef calf: Chemical and morphological investigation. *Analytica Chimica Acta* 700, 95-104.
- El-Hady A. A., El-Rehim H. A. 2004. Production of prednisolone by *Pseudomonas oleovorans* Cells incorporated into PVP/PEO radiation crosslinked hydrogels. *Journal of Biomedicine and biotechnology*, 4, 219-226.
- EFSA (European Food Safety Authority); Report for 2010 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. Supporting Publications 201X:XXX. [12 pp.]. Available online: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
- EMA, 2000. Prednisolone (as free alcohol) Committee for veterinary medicinal products. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/062999en.pdf>
- Ferranti C., Quadria F. d., Palleschi L., Marchiafava C., Pezzolato M., Bozzetta E., Caramelli M., Draiscia R. 2011. Studies on the presence of natural and synthetic corticosteroids in bovine urine. *Steroids* 76, 616–625.
- Frey B.M., Sieber M., Mettler D., Gänger H., Frey F.J. 1988. [Marked interspecies differences between humans and pigs in cyclosporine and prednisolone disposition.](#) *Drug Metab Dispos.*,16(2), 285-9.
- Goetschel R., Bar R., 1991. Dehydrogenation of hydrocortisone by *Arthrobacter simplex* in a liposomal medium. *Enzyme Microb. Technol.*, 13, 245-251.
- Hickey M. C., Drennan M., Earley B. 2003. The effect of abrupt weaning of suckler calves on the plasma concentrations of cortisol, catecholamines, leukocytes, acute-phase proteins and in vitro interferon-gamma production. *Journal of animal science*, 81, 2847-2855.
- Kaul R., Mattiasson B. 1994. Biotransformation of hydrocortisone in prednisolone. *Methods in enzymology*, 228, 559-568.
- Lexen E., El-Bahir S.M., Sommerfeld-Stur I., Palme R., Möstl. E. 2008. Monitoring the adrenocortical response to disturbances in sheep by measuring glucocorticoid metabolites in the faeces. *Vet. Med. Austria*, 95, 64-71.
- Morrow C. J., Kolver E. S., Verkerk G. A., Matthews L. R. 2002. Fecal glucocorticoid metabolites as a measure of adrenal activity in dairy cattle. *General and Comparative Endocrinology*, 126, 229-241.
- Möstl E., Maggs J.L., Schrötter G., Besenfelder U., Palme R. 2002. Measurement of Cortisol metabolites in faeces of ruminants. *Veterinary research communications*, 26 (2), 127-139.
- Möstl E., Palme R. 2002. Hormones as indicators of stress. *Domestic Animal endocrinology*, 23, 67-74.

Naim. N., Adham N. Z., El-Rehim H. A., El-Hady A. A. 2003. Prednisolone production using *Pseudomonas fluorescens* cells immobilized with polymer carrier produced by radiation polymerization. *Process Biochemistry*, 38, 1083-1089.

Negriolli J., André F. (Directeur de thèse). 1997. Etude analytique des corticostéroïdes utilisés dans l'espèce bovine. Nouvelle dérivation utilisant la réaction avec le N,N-diméthylformamide diméthylacétal . Thèse nouveau doctorat. 280 p.

Pompa G., Arioli F., Fracchiolla M. L., Sgoifo Rossi C. A., Bassini A. L., Stella S., Biondi P. A. 2006. Neoformation of boldenone and related steroids in faeces of veal calves. *Food Additives and Contaminants*, 23(2), 126–132.

Rochongar P., de Labareyre H., de Lecluse J., Monroche A., Polard-E. 2004. L'utilisation et la prescription des corticoïdes en médecine du sport. *Science et sport*, 19 (3), 145-154.

Saco Y., Fina M., Giménez M., Pato R., Piedrafita J., Bassols A. 2008. Evaluation of serum cortisol, metabolic parameters, acute phase proteins and fecal corticosterone as indicators of stress in cows. *The veterinary journal*, 177, 439-441.

## Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden:

D. Berkvens, C. Bragard, E. Daeseleire, P. Delahaut, K. Dewettinck, J. Dewulf, L. De Zutter, K. Dierick, L. Herman, A. Huyghebaert, H. Imberechts, G. Maghuin-Rogister, L. Pussemier, K. Raes\*, C. Saegerman, B. Schiffers, M.-L. Scippo\*, W. Stevens\*, E. Thiry, T. van den Berg, M. Uyttendaele, C. Van Peteghem

\*: uitgenodigde experts

## Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt de Stafdirectie voor risicobeoordeling en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerp advies. De werkgroep was samengesteld uit:

Leden Wetenschappelijk Comité	P. Delahaut (rapporteur), E. Daeseleire, C. Van Peteghem, M.-L. Scippo*
Externe experts	L. Vanhaecke (UGent), P. De Backer (UGent)
Expert invité	M. Van De Wiele (AFSCA)

## Wettelijk kader van het advies

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.