

# Bemærkninger til EFSA rapport vedr. 3-NOP/Bovaer

---

Rådgivningsnotat fra DCA – National Center for Fødevarer og Jordbrug

*Af Peter Lund & Martin R. Weisbjerg*

*Institut for Husdyrvidenskab*



AARHUS  
UNIVERSITET

DCA - NATIONALT CENTER FOR FØDEVARER OG JORDBRUG



# Datablad

---

Titel:	Bemærkninger til EFSA rapport vedr. 3-NOP/Bovaer
Forfattere:	Professor Peter Lund og Professor Martin R. Weisbjerg, Institut for Husdyrvidenskab
Fagfællebedømmelse:	Professor Mette Olaf Nielsen, Institut for Husdyrvidenskab.
Kvalitetssikring, DCA:	Specialkonsulent Klaus Horsted, DCA Centerenheden
Rekvirent:	Fødevarestyrelsen
Dato for bestilling/levering:	10.01.2022/ 23.01.2022
Journalnummer:	2022-0328755
Finansiering:	Besvarelsen er udarbejdet som led i "Rammeaftale om forskningsbaseret myndighedsbetjening" indgået mellem Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri (FVM) og Aarhus Universitet under ID nr. 22-H3-13 "Ydelsesaftale Husdyrproduktion 2022-2025".
Ekstern kommentering:	Nej.
Eksterne bidrag:	Nej.
Kommentarer til besvarelse:	I besvarelsen er der fokuseret på de tilvejebragte sundheds- og produktionsmæssige data som er relateret til forsøg med drøvtyggere, mens der er lagt mindre vægt på f.eks. fremstilling, sikkerhed og toksicitet, idet dette ikke er forfatterens fagområde. Områderne er dog kommenteret. Artiklen er en beskrivelse af EFSA's gennemgang og vurdering af Bovaer® 10 baseret på fremsendt dossier samt på yderligere oplysninger som EFSA har rekvireret under gennemgangen. Vi har ikke haft adgang til dossier mm. og bemærkningerne er således baseret alene på artiklen.
Citeres som:	Lund, P. & Weisbjerg, M.R. 2022. Bemærkninger til EFSA rapport vedr. 3-NOP/Bovaer. 6 sider. Rådgivningsnotat fra DCA – Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug, Aarhus Universitet, leveret: 23. januar 2022.
Rådgivning fra DCA:	Læs mere på <a href="https://dca.au.dk/raadgivning/">https://dca.au.dk/raadgivning/</a>

## Baggrund

Fødevarestyrelsen ønsker bemærkninger til EFSA rapport vedr. 3-NOP/Bovaer vedr. sikkerhed/dyresundhed i forbindelse med igangværende EU godkendelsesproces.

## Svar

### **Abstract:**

I abstractet er det angivet at produktet anses for sikkert til malkekøer, men at man ikke kunne konkludere i relation til sikkerhed for andre dyrearter/kategorier. Dette rejser spørgsmålet om produktet så eventuelt ikke kan anvendes i praksis til f.eks. opdræt, tyrekalve, ammekøer og andre drøvtyggere (får, geder).

Det bemærkes, at panelet konkluderer, at det active stof (3-NOP) "may be harmful if inhaled" og kan give irritation på hud og i øjne. Det fremgår ikke om dette også er tilfældet for selve produktet (Bovaer), hvor der også indgår bærestoffer. Det vil derfor være anbefalelsesværdigt, at man forholder sig til om mælkeproducenterne selv uden særlige beskyttelsesanordninger bør håndterer Bovaer i renbestand.

Det konkluderes, at produktet har potentiale til at reducere enterisk metanproduktion hos malkekøer (hvilket vi er enige i), og at denne effekt er udvidet til også at inkludere alle andre drøvtyggere i relation til mælkeproduktion og reproduktion. Denne udvidelse er baseret på "mode of action" af produktet, hvilket er plausibelt, men det virker uklart om dosis-reponseffekten forventes at være den samme i øvrige dyrearter, som set for malkekøer, eller der vil være forskelle i respons som følge af f.eks. forskelle i foderniveau og rationens sammensætning. En metanalyse af Dijkstra et al. (2018) viste netop, at respons var forskelligt for ammekøer og malkekøer.

### **Kapitel 1 Introduction:**

Ingen kommentarer

### **Kapitel 2 Data and methodologies:**

Ingen kommentarer

### **Artiklens kapitel 3 Assessment:**

**3.1.1** I afsnittet beskrives det aktive stof 3-NOP (3-nitrooxypropanol), samt bærestofferne propylenglycol og kiselsyre. Bærestofferne skulle ifølge ansøger være i overensstemmelse med EU direktiv om uønskede stoffer, og behandles ikke yderligere i vurderingen. Det undrede imidlertid at

toksitet ikke er afprøvet for produktet som sådan, men alene det rene stof og dets nedbrydningsprodukter.

**3.1.4** Produktet er beskrevet som havende et henfald på op til 32% efter 6 måneder på lager, når det indgår i mineralblandinger. Det er ikke beskrevet hvilke produkter det nedbrydes til under lagring og disse nedbrydningsprodukter kan teoretisk være forskellige fra nedbrydningsprodukterne ved metabolisme i kørne. Endvidere skal holdbarheden på lager hos producent og slutbruger være et opmærksomhedspunkt ved brug i praksis for at sikre en forventede effekt.

**3.1.5** Under "conditions for use" er angivet drøvtyggere af hunkøn fra inseminering til slagtning. Der er således indikeret brug allerede som kvie, mens abstract og konklusion henviser til "dairy cows". Det er derfor essentielt at fastslå, hvad begrebet "dairy cow" dækker over. For os er det et dyr, som er efter første kælvning i sit livsforløb.

**3.1.5** Det skal bemærkes, at der henvises til at produktet kan indgå som en del af mineral mix eller som en del af et kommercielt kraftfoder. Kan produktet derfor ikke anvendes i renbestand?

**3.1.5** I artiklen omregnes til indhold i færdigfoder ved at anvende et tørstofindhold på 88% (f.eks. 3.1.5). Der skal her gøres opmærksom på, at tørstof i normale rationer til malkekøer ligger i området mellem 35 og 50 % tørstof, så de i artiklen opgivne koncentrationer i foder kan ikke anvendes (de baserer sig sandsynligvis på tørstof i kraftfoder). Til anbefalinger til malkekøer skal således kun anvendes anbefalinger som andel af tørstof.

**3.2.1.2** 3-NOP metaboliseres næsten totalt i vommen hos drøvtyggere, og dermed absorberes stoffet ikke selv. Afledte metabolitter (herunder nitrat) absorberes og metaboliseres i kroppen alt-overvejende til normalt forekommende metabolitter. Interessant at laktose i mælk er en vigtig udskillelsevej for kulstof fra 3-NOP, og vigtigt at bemærke at kuldioxid synes at være den primære udskillelsevej.

**3.2.2** Der synes at mangle en konklusion i relation til "residue studies, 3.2.2", og vi er enige i at det kan være problematisk at drage konklusioner fra det ene studie på baggrund af udfordringer med uhensigtsmæssigt høje variationer i indhold af det aktive stof i de udfodrede rationer.

**3.2.3** Da absorption af 3-NOP er negligerbar hos drøvtyggere (ikke påvist i blod, mælk eller væv) grundet metabolisme i vommen, er det forventeligt, at eventuelle uønskede sundhedsmæssige effekter hos drøvtyggere af 3-NOP tildeling vil kunne tilskrives den primære absorberede og ikke-naturligt forekommende metabolit, 3-NOPA, som er fundet i negligerbare koncentrationer i blod, mælk og væv. Det er kun i genotoxicitets studier at denne metabolit er undersøgt direkte, og her fandt FEEDAP panelet ikke anledning til bekymring. I øvrige typer af studier (kroniske, subkroniske, carcinogene, reproduktions og fosterudviklingsstudier) er det effekter af tildeling af 3-NOP, der er undersøgt in vivo med rotter, mus og hunde modeller (alle enmavede dyrearter), men koncentrationer i blodet af både 3-NOP og 3-NOPA er ofte målt. På tværs af disse studier ligger den orale doseringsgrænse for No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) i disse dyrearter i alle tilfælde over 100 mg/kg legemsvægt per dag, og mange gange over de 100 mg/kg foder tørstof dagligt,

som FEEDAP panelet anser som sikkert til malkekvæg (svarende til omkring 3,3 mg/kg legemsvægt for en 600 kg ko med en daglig foderoptagelse på 20 kg tørstof/dag).

**3.2.4.2** Doseringer spændte over vidt forskelligt områder i de 2 studier. I det 1. studie blev der ved de højeste doser observeret mere alvorlige negative konsekvenser. I det første tolerancestudie medførte meget høje doser (400-800 mg/ kg foder) således så markante reduktioner i foderoptagelse, at 2 dyr måtte aflives. Bemærk at 2x dosis havde en mindre negativ effekt på foderoptagelse (tørstof og vand) i det andet tolerancestudie, hvorfor foranstaltninger til at undgå overdoseringspraksis er vigtige. Der foreligger ikke tolerancestudier på andre grupper af kvæg eller andre drøvtyggere, hvorfor rapporten også konkluderer, at resultaterne ikke kan ekstrapoleres til andre dyrearter/dyrekategorier.

**3.2.4.3** Bemærk at den maximale anbefalede grænse på 100 mg 3-NOP/kg fodertørstof ikke kan oversættes til en indholdsgrænse på 88 mg/kg komplet foder, idet tørstofindholdet i typiske foderationer til kvæg i Danmark ligger langt under 88% og kan variere betydeligt. Derfor bør grænseværdien altid angives i forhold til daglig tildeling af fodertørstof. Dette gælder en række steder i rapporten f.eks. 3.1.5 (tidligere nævnt).

**3.2.4.3** Panelet konkluderer, at produktet er sikkert for malkekøer op til 100 mg/kg fodertørstof, men kan ikke konkludere vedrørende sikkerhed for øvrige drøvtyggere/dyrekategorier.

**3.2.5.1** Panelet har ikke forbehold mht sikkerhed for forbruger.

**3.2.6.1** Panelet konkluderer at 3-NOP kan være skadeligt ved inhalation. Det er et forhold, der kan tages med i betragtning i en vurdering af om mælkeproducenterne selv skal have mulighed for at håndtere stoffet i renbestand (jv tidligere kommentar til abstrakt).

**3.2.7** Panelet har ikke forbehold mht sikkerhed for miljøet.

**3.3.2** Resultatet for meta-analysen fra litteraturen viste, at ved 100 mg/kg tørstof opnåes en reduktion i metan på ca. 20%. Dette synes umiddelbart at være et lavt estimat.

**3.3.2** Bemærk at den efterfølgende meta-analyse viste, at reponset var negativt korreleret til indhold af NDF (fiber) i rationen.

**3.3.2** Det er ikke angivet i diskussionen af de to meta-analyser om effekten var forskellig for malkekøer, kødkvæg og får (studie 1) og malkekøer og kødkvæg (studie 2), omend det indgik i den statistiske model.

**3.3.3** Tre forsøg fra henholdsvis Holland, Storbritannien og USA, med tildeling af 60 mg Bovaer® 10 pr. kg fodertørstof, i for landene 'almindelige' rationer, viste en reduktion i metan (pr. dag, pr. kg fodertørstof, pr. kg energikorrigeret mælk) på 20-35%, og en øget brintproduktion. Produktionsmæssig fandt et forsøg reduceret ydelse i energikorrigeret mælk, et forsøg fandt forøget protein-koncentration i mælken og øget effektivitet målt som energikorrigeret mælk pr. kg fodertørstof, et forsøg fandt reduceret fedtkoncentration i mælken, og et forsøg øget fedtkoncentration i mælken.

**3.3.3** Med hensyn til produktion er de tre langvarige forsøg med malkekøer gennemført med en dosis på 60 mg/kg fodertørstof, hvilket er anbefalet dosis (med 100 mg som max anbefalet dosis). Disse viser ikke entydige effekter på foderoptagelse og mælkeproduktion. Firmaets dossier er indsendt til EFSA i 2019, dvs. de anvendte undersøgelser (bortset fra de nye yderligere undersøgelser efterspurgt af EFSA, og disse yderligere var ikke undersøgelser på producerende malkekøer) er fra før 2019. Efterfølgende er der internationalt gennemført et betydeligt antal forsøg med Bovaer® 10, bl.a. to på Aarhus Universitet. Disse undersøgelser (Kjeldsen et al., 2020; Maigaard et al., 2021, begge er ikke publicerede endnu) viser begge ved anvendelse af 80 mg Bovaer® 10 pr kg fodertørstof en reduktion i foderoptagelse, hvilket kunne antyde at de i dossieret beskrevne forsøg ikke har anvendt rationer, der er typiske for Danmark. I de to danske forsøg sås en reduktion i enterisk metan på 25-30% ved brug af Bovaer i en dosis på 80 mg/kg fodertørstof.

**3.3.3** Den betydelige variation i repons mellem forsøg i table 5 viser, at andre faktorer end dosis er betydende for den kvantitative effekt på emission af metan, men der var en significant effekt af 3-NOP på enterisk metan i alle 3 studier.

**3.5** Tilsvarende tidligere henvises der også i konklusionen til et tørstofindhold i rationen på 88%, hvilket er urealistisk for malkekøer, hvorfor grænseværdier, anbefalinger mm skal være relateret til rationens indhold af fodertørstof.

**Generelt** Sikkerhed for dyr (3.2.4.3), forbruger (3.2.5.1), bruger (3.2.6.3) og miljø (3.2.7) er delvist ud over vores ekspertise, men dokumentation er leveret, og konklusioner i artiklen synes valide.

## Referencer

Dijkstra, J., Bannink, A., France, J., Kebreab, E. & S. van Gastelen (2018). Antimethanogenic effects of 3-nitrooxypropanol depend on supplementation dose, dietary fiber content, and cattle type. *J. Dairy Sci.*, 101, 9041-9047.