

Til Fødevarestyrelsen

Levering på bestillingen: "Rådgivning om vurdering af grænseværdier for THC i hampeprodukter til foder i forbindelse med EU forhandlinger"

Fødevarestyrelsen har i en bestilling fremsendt d. 21. februar 2020 bedt DCA - Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug - om at rådgive omkring grænseværdier for THC i hampeprodukter til foder som foreslået af EIHA.

Nedenfor følger en besvarelse, der er udarbejdet af Forsker Natalja Nørskov fra Institut for Husdyrvidenskab ved Aarhus Universitet. Seniorrådgiver Martin Tang Sørensen fra samme institut har været fagfællebedømmer, og notatet er revideret i lyset af hans kommentarer.

Besvarelsen er udarbejdet som led i "Rammeaftale om forskningsbaseret myndighedsbetjening mellem Miljø- og Fødevarerministeriet og Aarhus Universitet", "Ydelsesaftale Husdyrproduktion 2020-2023".

Venlig hilsen

Klaus Horsted
Specialkonsulent, Kvalitetssikrer DCA-centerenheden



Vedrørende ” Rådgivning om vurdering af grænseværdier for THC i hampeprodukter til foder i forbindelse med EU forhandlinger”

af forsker Natalja Pustovalova Nørskov

Fødevarestyrelsen (FVST) har i mail den 21. februar 2020 fremsendt bestilling på en rådgivningsopgave om fodermidler med hamp. FVST har specifikt bedt om at give en besvarelse på 2-3 sider på følgende spørgsmål:

- Vurderes forslagene til grænseværdierne for THC at være sikre for dyr?
- I forslaget fra EIHA lægges op til at hampefibre udgør max 15 % af den samlede daglige foderration til kvæg. Er denne begrænsning nødvendig og på det rette niveau for at sikre kvægs sikkerhed?

Det forventes at hampefibre, hampekage og hampemel vil kunne anvendes som fodermidler til kvæg, hampefrø til (vildt)fugle, mens hampeolie kan være relevant for flere dyrarter.

Grænseværdierne for THC i 5 produkter:

- Hampekage (af hampefrø) med grænseværdig på < 20 ppm (20 mg/kg)
- Hampeolie (af hampeplanter og frø) med grænseværdig på 10 ppm (10 mg/kg)
- Hampemel (af tørrede blade) med grænseværdig < 0,05 % (500 mg/kg)
- Hampefibre med grænseværdig < 0,05 % (500 mg/kg)
- Hampefrø med grænseværdig på < 0,2 % (2000 mg/kg)

Resume: THC er det psykoaktive stof i hampeplanten, som ved indtag optages i organismen og bliver transporteret til forskellige organer og væv, hvor den bindes til cannabinoidreceptorer. THC udskilles langsomt og kan bioakkumulere i fedtvæv. Der skelnes mellem det akutte og det kroniske indtag af THC. Den akutte toksicitet med THC er meget lav, dvs. ikke engang høje doser af THC kan forårsage døden, men det kroniske indtag kan forårsage mange forskellige komplikationer på det endokrine system, nerve- og immunsystemet. De toksikologiske data bygger udelukkende på forsøg med rotter og mus. De udførte forsøg med produktionsdyr fokuserer kun på de ernæringsmæssige værdier af hampeprodukter og kun få studier rapporterer om koncentrationen af THC i hampeprodukter. På baggrund af de gennemgående publicerede undersøgelser med svin og fjerkræ kan det konkluderes, at hampeprodukter som hampeolie, -kage og -frø har positive eller ingen effekter på dyrenes tilvækst og ydeevne, herunder ægproduktion og æggenes størrelse/vægt hos fjerkræ. På baggrund af den fundne

litteratur kan det ikke med sikkerhed vurderes hvilke effekter hampeolie og -kage har på drøvtyggere, da der kun er udført et begrænset antal forsøg. På baggrund af beregninger præsenteret i afsnit 3, kan det vurderes, at grænseværdier på 10 og 20 ppm THC i henholdsvis hampeolie og -kage vil være sikre for dyr. Derimod vil en grænseværdi på 0,2 % THC i hampefrø kun være sikker for fjerkræ og (vilde)fugle hvis andelen af hampefrø i foder vil være < 1 %. Derudover vurderes det, at andel af hampefibre og -mel i foder til drøvtyggere ikke må overstige 4,6 %. Alle beregninger er med det forbehold, at den Europæiske Fødevarer sikkerhedsautoritets (EFSA) Benchmark dose limit (BMDL) kan anvendes for produktionsdyr.

1. Generelt om Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC):

THC er det psykoaktive stof i hampeplanten, *Cannabis sativa*, og THC findes stort set i hele planten undtagen i hampefrø og hamperod [1]. THC forekommer dog i små mængder i hampeplanten sammenlignet med dens precursor Δ^9 – tetrahydrocannabinol syre (THC-syre) som kan udgøre 90 % af alle cannabinoider i hamp. THC-syre er ikke bioaktiv i sig selv, men kan omdannes til THC ved fysisk påvirkning som for eksempel høj temperatur [2]. Denne omdannelse sker dog ikke ved oralt indtag af hamp [1]. De sorter af hampeplanten, som bliver dyrket i dag, må ikke indeholde mere end 0,2 % THC (forordning 1420/98) [3]. Udover THC er der identificeret 60 andre cannabinoider blandt andet cannabidiol (CBD) og cannabinal (CBN), som har lav bioaktivitet [2, 4].

Ved oralt indtag har THC en relativt lav biotilgængelighed på 6 til 30 % [1, 4]. Forsøg med både dyr (enmavede dyr) og mennesker har vist, at THC i kroppen kan omdannes via oxidation og konjugering med glucuronsyre til mindre aktive stoffer, som udskilles via urin og galde. Udskillelse af THC er langsom, idet stoffet kan blive recirkuleret og resorberet adskillige gange i det enterohepatiske kredsløb. Forsøg har vist, at ud over urin, udskilles THC i høj grad også via afføring [2]. På grund af sit lipofile egenskab bliver THC hurtigt transporteret rundt i kroppen til forskellige organer og væv, og kan bioakkumulere i fedtvæv [2, 5].

Når THC når de forskellige organer, bindes den til cannabinoid (CB) receptorer, som findes i hjerne, hjerte, tarm, lever og reproduktionsorganer. Densiteten af CB receptorer kan variere med alder hos både dyr og mennesker [2, 4]. CB receptorer er påvist hos rotter, svin, hunde, aber og mennesker [1], men det har ikke været muligt at finde studier hvor tilstedeværelse af CB receptorer er undersøgt hos kvæg og fjerkræ.

2. Toksikologiske effekter af THC:

Effekter efter enkeltexponering: Den akutte toksicitet med THC er lav. Forsøg udført med rotter og mus viser at dosis, der giver 50 % dødelighed (LD₅₀), er på 666 mg/kg kropsvægt for rotter og 482 mg/kg kropsvægt for mus [2].

Effekter efter gentagen eksponering: De kroniske effekter af THC eller effekter ved gentagen indtagelse af THC (ved varierende længde fra 5 dage og op til 2 år) er blevet studeret i rotter og mus (ikke i produktionsdyr). Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA) har udført dyreforsøg med rotter for at belyse sammenhæng mellem dosis og effekt af THC [2]. Ud fra denne sammenhæng blev der identificeret de kritiske effekter som optræder ved den laveste eksponering. På baggrund af disse forsøg blev der beregnet en benchmark dose limit (BMDL), dvs. den laveste konfidensgrænse for en dosis, som fører til en kritisk effekt, på **0,73 mg/kg kropsvægt per dag**. Der blev observeret forskellige effekter hos forsøgsdyr: vægttab, ændringer i organers vægt, ubalance i hormonudskillelsen, effekter på reproduktionssystemet som nedsat sædmobilitet og forlænget østrogen-cyklus samt adskillige neurologiske og immunologiske effekter [2].

3. Vurdering af forslagene til grænseværdier for THC for dyrenes sundhed:

Det antages, at fodring af produktionsdyr med samme diæt over længere tid kan betragtes som gentagen eksponering. Der er blevet udført forsøg med slagtesvin og søer [6-10], æglæggende høns og slagtekyllinger [11-15] og drøvtyggere [16-18]. Forsøgene fokuserer dog på at undersøge den ernæringsmæssige værdi af hampeolie, -frø og -kage og ikke de toksiske virkninger af THC. Ingen af studierne undersøger eller rapporterer om effekter af THC på dyrenes sundhed. På den anden side blev der heller ikke rapporteret ugunstige effekter på dyrenes sundhed som følge af hampefodring. Der blev ikke fundet forsøg med hampemel og hampefibre.

I et forsøg på at vurdere grænseværdierne for hampeolie, -frø, -kage, -mel og -fibre tages der udgangspunkt i ovennævnte BMDL på **0,73 mg/kg kropsvægt per dag** beregnet af EFSA, dvs. i alle efterfølgende beregningseksempler for produktionsdyr er nævnte BMDL – i mangel af bedre alternativer – anvendt som det maksimalt acceptable niveau af THC. Der må dog tages det forbehold, at det er uklart om BMDL-værdien gælder for produktionsdyr, idet de toksikologiske data baseres kun på rotter og mus. Der kan være forskelle mellem laboratoriedyr og produktionsdyr i optag og omdannelse af THC i organismen og dermed dens effekter. For eksempel er rotter og mus mindre følsomme overfor THC end svin [5].

Forsøg med svin: I forsøg publiceret af Mouroto & Guillevic 2015 [8] blev hampeolie tilsat slagtesvinefoder for at øge koncentrationen af ω -3 fedtsyrer (3,4 g/kg) og dermed forbedre den ernæringsmæssige værdi af kød. De konkluderede, at hampeolie med fordel kan blive brugt i slagtesvinefoder. I et forsøg blev hampekage brugt som økologisk proteinkilde, hvor der blev vurderet at hampekage som proteinkilde er sammenlignelig med de konventionelle proteinkilder [9]. I et studie med hampefrø til diegivende søer blev gode resultater opnået mht. sammensætning af mælk og pattegrisenes tilvækst [7]. I et nyligt studie, hvor søer blev fodret med 5 % hampeolie, blev positive resultater opnået vedrørende pattegrisenes starttilvækst [10]. I begge studier med hampeolie blev der målt et THC indhold, som var mindre end 0,2 % [7, 10]. På baggrund af de ovennævnte forsøg kan det vurderes, at det mest anvendelige hampeprodukt til svin er hampeolie som fedtsyrekilde og at hampeolie har positive virkninger på pattegrisenes tilvækst, soens mælk og slagtesvinenes kød.

For at vurdere om grænseværdi på 10 ppm THC (10 mg/kg) i hampeolie vil være sikker for en lakterende so på 320 kg og et slagtesvin på 60 kg med et indtag af foder henholdsvis 6 og 2,5 kg per dag, opstilles der to beregninger (beregning 1 og henholdsvis 2).

Beregning 1: Det maksimale indtag af THC for en so på 320 kg må være: $320 \times 0,73 = 234$ mg THC per dag svarende til $234/6 = 39$ mg THC/kg foder, dvs. $(39/10 \text{ mg/kg}) \times 100 = 390$ %. Da hampeolie max må indeholde 10 mg THC/kg er der med de givne forudsætninger, 390 % som den øvre grænse for tilsætning af dette hampeprodukt i foder til lakterende søer.

Beregning 2: Det maksimale indtag af THC for en slagtesvin på 60 kg må være: $60 \times 0,73 = 44$ mg THC per dag svarende til $44/2,5 = 18$ mg THC/kg foder, dvs. $(18/10 \text{ mg/kg}) \times 100 = 180$ %. Da hampeolie max må indeholde 10 mg THC/kg er der med de givne forudsætninger, 180 % som den øvre grænse for tilsætning af dette hampeprodukt i foder til slagtesvin.

Forsøg med fjerkræ: Der er blevet udført flere forsøg for at undersøge ydeevne (ægproduktionen og æggenes størrelse/vægt) hos æglæggende høns ved tildeling af 10 og 20 % hampefrø og op til 12 % hampeolie i fodret [11]. Resultater har vist, at æggenes vægt var højest hos høns som indtog 20 % hampefrø i diæten [11]. Det blev konkluderet, at tilsætning på henholdsvis 20 % hampefrø og 12 % hampeolie i diæten ikke havde nogen ugunstige effekter på ydeevne af æglæggende høns og at produkterne, hampefrø og hampeolie med sikkerhed kan indgå i det daglige foderindtag [11]. Andre forsøg med høns og slagtekyllinger rapporterer ligeledes positive effekter af hampefrø og hampekage på både tilvækst og ydeevne [12, 13]. Derimod blev der i andre studier ikke påvist målbare effekter af

hampekage [14, 15]. Kun en ud af de 6 artikler har rapporteret indhold af THC i hampeprodukter. I studiet af Stastnik et al [14] var THC indhold under detektionsgrænse. På baggrund af de ovennævnte forsøg kan det vurderes, at det mest anvendelige hampeprodukt til høns og slagtekyllinger er hampeolie og hampefrø som fedtsyrekilde og som har positive virkninger på hønsenes og kyllingernes vækst og ydeevne.

For at vurdere om grænseværdier på 10 ppm THC (10 mg/kg) i hampeolie og 0,2 % THC i hampefrø vil være sikre for en slagtekylling/høne på 2 kg med et indtag af foder 0,1 kg per dag opstilles der to beregninger (beregning 3 og henholdsvis 4).

Beregning 3: Det maksimale indtag af THC for en slagtekylling/høne på 2 kg må være: $2 \times 0,73 = 1,5$ mg THC per dag svarende til $1,5/0,1 = 15$ mg THC/kg foder, dvs. $(15/10 \text{ mg/kg}) \times 100 = 150 \%$. Da hampeolie max må indeholde 10 mg THC/kg er der med de givne forudsætninger, 150 % som den øvre grænse for tilsætning af dette hampeprodukt i foder til slagtekyllinger/høns.

Beregning 4: Det maksimale indtag af THC for en slagtekylling/høne på 2 kg må være: $2 \times 0,73 = 1,5$ mg THC per dag svarende til $1,5/0,1 = 15$ mg THC/kg foder. Da hampefrø max må indeholde 0,2 % THC (2000 mg/kg) må foder til slagtekyllinger/høns med de givne forudsætninger indeholde $(15/2000) \times 100 = 0,75$, dvs. under 1% af dette hampeprodukt.

Det er dog usandsynligt at hampefrø kan indeholde høje koncentrationer af THC, da hampefrø i sig selv ikke indeholder THC, men der kan ske en kontaminering fra bladene. EFSA har foretaget målinger af THC i ubehandlet hampefrø som var maksimalt på 12 mg THC/kg [1]. Beregning 4 kan også ekstrapoleres til (vilde)fugle idet fugle er fysiologisk sammenlignelige med fjerkræ.

Forsøg med drøvtyggere: I forsøg udført af Karlsson 2010 [16], blev drøvtyggere fodret med hampekage som proteinkilde. Det blev konkluderet at hampekage i form af proteinkilde havde en begrænset effekt [16]. I et andet studie blev det påvist, at hampekage var en god proteinkilde med en god biotilgængelighed for både køer og få [17]. I et forsøg med geder blev hampeolie (4,7 %) undersøgt som fedtsyrekilde med positive effekter for mælkens fedtsyresammensætning og uden ugunstig påvirkning på gedernes ydeevne og sundhed [18]. Der er dog generelt mangel på data vedrørende omdannelsen/metabolismen af THC hos drøvtyggere, som potentielt kan være forskelligt fra enmavede dyr. Det der er anderledes ved drøvtyggere i forhold til enmavede dyr, er metabolismen i formaverne, hvor der kan ske komplekse stofomsætninger, for eksempel decarboxylering som er kendt for nogle plantekomponenter. Den samme konklusion blev rapporteret af EFSA [2]. På baggrund af de nuværende

forsøg kan det ikke med sikkerhed vurderes hvilke effekter hampekage og hampeolie har på drøvtyggere, da der blev udført kun få forsøg.

For at vurdere om foderandelen på 15 % af den samlede daglige foderration er sikker for kvæg, tages der i beregning 4 udgangspunkt i en gennemsnitlig ko på 700 kg med et gennemsnitlig daglig foderration på 22 kg tørstof.

Beregning 5: 15 % hampefibre med grænseværdig 500 ppm tørstof: $22 \times 0,15 \times 500 = 1650$ mg THC/dag, dvs. $1650 / 700 = 2,4$ mg THC/kg kropsvægt per dag. Foderandelen af hampefibre med grænseværdi på 500 ppm af THC beregnes til: $15 \% \times (0,73/2,4) = 4,6 \%$

Det kan vurderes, at til drøvtyggere vil en andel af fodertørstoffet på 15 % hampefibre med indhold på de max tilladte 500 ppm THC være væsentlig højere end BMDL på **0,73 mg THC/kg kropsvægt per dag**, se beregning 5. Derfor skal foderandelen ikke være højere end 4,6 %, beregning 5. Dette vil også være gældende for hampemel hvis grænseværdig er tilsvarende.

For at vurdere om grænseværdier på 10 ppm THC (10 mg/kg) i hampeolie og 20 ppm THC (20 mg/kg) i hampekage opstilles der beregning 6.

Beregning 6: Det maksimale indtag af THC for en ko på 700 kg må være: $700 \times 0,73 = 511$ mg THC per dag svarende til $511/22 = 23$ mg THC/kg foder, dvs. $(23/10 \text{ mg/kg}) \times 100 = 232 \%$. Da hampeolie max må indeholde 10 mg THC/kg er der med de givne forudsætninger, 232 % som den øvre grænse for tilsætning af dette hampeprodukt i foder til køer. For hampekage $(23/20 \text{ mg/kg}) \times 100 = 111 \%$, som max må indeholde 20 mg THC/kg er der med de givne forudsætninger, 111 % som den øvre grænse for tilsætning af dette hampeprodukt i foder til køer.

Reference

- [1] EFSA, EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific Opinion on the safety of hemp (Cannabis genus) for use as animal feed. , EFSA Journal 9(3) (2011) 41.
- [2] EFSA, CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin., EFSA Journal 13(6) (2015) 4141, 125 pp.
- [3] EU, Rådets Forordning (EF) Nr. 1420/98, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/?uri=CELEX%3A31998R1420>, 1998.
- [4] BfR, Opinion No 034/2018, Tetrahydrocannabinol levels are too high in many hemp-containing foods-health impairments are possible, (2018).

- [5] B. Brunet, C. Doucet, N. Venisse, T. Hauet, W. Hebrard, Y. Papet, G. Mauco, P. Mura, Validation of Large White Pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism: Application to the study of THC distribution in tissues, *Forensic Science International* 161(2-3) (2006) 169-174.
- [6] L.M. Palade, M. Habeanu, D.E. Marin, V.S. Chedea, G.C. Pistol, I.A. Grosu, A. Gheorghe, M. Ropota, I. Taranu, Effect of Dietary Hemp Seed on Oxidative Status in Sows during Late Gestation and Lactation and Their Offspring, *Animals* 9(4) (2019).
- [7] M. Habeanu, A. Gheorghe, I. Surdu, V.S. Chedea, N.A. Lefter, G. Stoian, A. Panait, I. Beia, N-3 PUFA-ENRICHED HEMP SEED DIET MODIFIES BENEFICIALLY SOW MILK COMPOSITION AND PIGLETS' PERFORMANCES, *Scientific Papers-Series Management Economic Engineering in Agriculture and Rural Development* 18(1) (2018) 181-190.
- [8] J. Mourot, M. Guillevic, Effect of introducing hemp oil into feed on the nutritional quality of pig meat, *Ocl-Oilseeds and Fats Crops and Lipids* 22(6) (2015).
- [9] M.H. Presto, K. Lyberg, J.E. Lindberg, Digestibility of amino acids in organically cultivated white-flowering faba bean and cake from cold-pressed rapeseed, linseed and hemp seed in growing pigs, *Archives of Animal Nutrition* 65(1) (2011) 21-33.
- [10] D. Vodolazska, C. Lauridsen, Effects of dietary hemp seed oil to sows on fatty acid profiles, nutritional and immune status of piglets, *Journal of Animal Science and Biotechnology* 11(1) (2020).
- [11] N. Gakhar, E. Goldberg, M. Jing, R. Gibson, J.D. House, Effect of feeding hemp seed and hemp seed oil on laying hen performance and egg yolk fatty acid content: Evidence of their safety and efficacy for laying hen diets, *Poultry Science* 91(3) (2012) 701-711.
- [12] M. Skrivan, M. Englmaierova, T. Vit, E. Skrivanova, Hempseed increases gamma-tocopherol in egg yolks and the breaking strength of tibias in laying hens, *Plos One* 14(5) (2019).
- [13] R.U. Khan, F.R. Durrani, N. Chand, H. Anwar, Influence of Feed Supplementation with Cannabis Sativa on Quality of Broilers Carcass, *Pakistan Veterinary Journal* 30(1) (2010) 34-38.
- [14] O. Stastnik, F. Karasek, H. Stenclova, E. Burdova, L. Kalhotka, V. Trojan, T. Vyhnaneek, L. Pavlata, E. Mrkvicova, THE EFFECT OF HEMP BY-PRODUCTS FEEDING ON GUT MICROBIOTA AND GROWTH OF BROILER CHICKENS, 2016.
- [15] I. Halle, F. Schone, Influence of rapeseed cake, linseed cake and hemp seed cake on laying performance of hens and fatty acid composition of egg yolk, *Journal Fur Verbraucherschutz Und Lebensmittelsicherheit-Journal of Consumer Protection and Food Safety* 8(3) (2013) 185-193.
- [16] L. Karlsson, Hempseed Cake as a Protein Feed for Ruminants, Dep. of Agricultural Research for Northern Sweden, Swedish University of Agricultural Sciences Umeå, 2010.
- [17] A.F. Mustafa, J.J. McKinnon, D.A. Christensen, The nutritive value of hemp meal for ruminants, *Canadian Journal of Animal Science* 79(1) (1999) 91-95.
- [18] A. Cozma, S. Andrei, A. Pinteia, D. Miere, L. Filip, F. Loghin, A. Ferlay, Effect of hemp seed oil supplementation on plasma lipid profile, liver function, milk fatty acid, cholesterol, and vitamin A concentrations in Carpathian goats, *Czech Journal of Animal Science* 60(7) (2015) 289-301.