

Risikovurdering på anvendelsen af kød og mælk fra malkekøer, der er blevet fodret med Bovaer

Rådgivningsnotat fra DCA – National Center for Fødevarer og Jordbrug

Af Peter Lund

Institut for Husdyrvidenskab

Datablad

Titel:	Risikovurdering på anvendelsen af kød og mælk fra malkekøer, der er blevet fodret med Bovaer
Forfatter:	Professor Peter Lund, Institut for Husdyrvidenskab
Fagfællebedømmelse:	Seniorrådgiver Christian Friis Børsting, Institut for Husdyrvidenskab
Kvalitetssikring, DCA:	Specialkonsulent Klaus Horsted, DCA Centerenheden
Rekvirent:	Fødevarestyrelsen
Dato for bestilling/levering:	13.08.2021 / 19.08.2021
Journalnummer:	2021-0278452
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. 21-H3-17 i arbejdsprogrammet til "Ydelsesaftale Husdyrproduktion 2021-2024".
Ekstern kommentering:	Nej.
Eksterne bidrag:	Ja. DSM har fremsendt liste med publikationer. Besvarelsen er baseret på denne liste samt yderligere indsamlet litteratur.
Kommentarer til besvarelse:	Bovaer er under godkendelse i EU. Dette notat er alene baseret på tilgængelige peer review publikationer.
Citeres som:	Lund, P. 2021. Risikovurdering på anvendelsen af kød og mælk fra malkekøer, der er blevet fodret med Bovaer. 6 sider. Rådgivningsnotat fra DCA – Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug, Aarhus Universitet, leveret: 19. august 2021.
Rådgivning fra DCA:	Læs mere på https://dca.au.dk/raadgivning/

Baggrund

Fødevarestyrelsen har i en bestilling sendt til DCA – Nationalt Center for Fødevarer og Jordbrug ønsket en risikovurdering på anvendelsen af kød og mælk fra malkekøer, der er blevet fodret med Bovaer, i relation til konsum anvendelse.

Fra bestillingen: "I 2021 forventes det første fodertilsætningsstof med metanreducerende effekt hos kvæg, Bovaer (3-nitrooxypropanol, 3-NOP), at blive godkendt i EU. Den metanreducerende effekt af Bovaer skal indgå i den danske emissionsopgørelse, hvis den skal tælle med i klimalovens mål om en 70 pct. reduktion af drivhusgasserne i 2030. FN's klimapanel har strenge krav til dokumentation af effekter for nye teknologier, hvis de skal medtages i emissionsopgørelsen. For at dokumentere den metanreducerende effekt under danske forhold, udføres der i Danmark forsøg med Bovaer i foderet til malkekøer.

Indtil Bovaer forventeligt bliver godkendt i EU (og EFSA's endelige risikovurdering dermed foreligger), har Fødevarestyrelsen behov for en risikovurdering af kød og mælk fra malkekøer, hvor der har været Bovaer iblandet foderet, i relation til konsum anvendelse. Der kan tages udgangspunkt i en dosis på ca. 2 gram Bovaer/ko/dag hen over 2-3 måneder. Der antages ikke en periode uden fodring med Bovaer inden slagting eller malkning."

Besvarelse

Baggrund

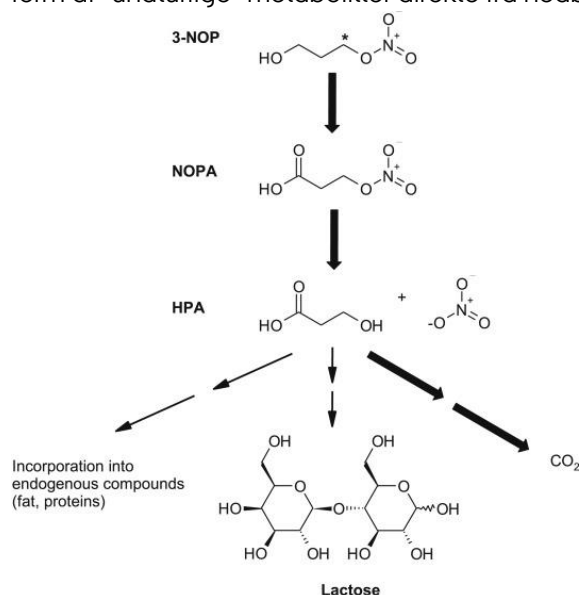
Bovaer er handelsnavnet for stoffet 3-nitrooxypropanol (3-NOP), som er udviklet af DSM (Duval & Kindermann, 2012). Produktet kan reducere produktionen af enterisk metan i vommen hos drøvtyggere markant, og forventes under danske forhold at kunne reducere produktionen af enterisk metan hos malkekøer med op til 30%.

Mode of action

Enterisk metan hos drøvtyggerne dannes som følge af den mikrobielle fermentering, primært i formaverne. Her omsættes en betydelig del af foderets indhold af organisk stof til mikrobielt stof under samtidig dannelse af kortkædede fedtsyrer, kuldioxid og brint. Mens mikrobielt stof potentielt kan fordøjes i tyndtarmen og kortkædede fedtsyrer kan absorberes over vomvæggen, omsættes kuldioxid og brint i vommen af en særlig gruppe af mikroorganismer, archaea/methanogener, til metan i en termodynamisk overlegen proces.

Methyl-coenzym M reductase (MCR) er et enzym, som er unikt for metanogenerne, og både 3-NOP og nedbrydningsproduktet nitrit binder til dette enzymesystem, hvorved nikkel oxideres fra Ni^+ til Ni^{2+} og enzymesystemet inaktiveres. (Duin et al., 2016). Under inaktiveringen af MCR enzymet nedbrydes 3-NOP til nitrat og nitrit (Duin et al., 2016). Nitrat kan være tilstede i den normale foderration og særligt ved fodring med meget græsrigte rationer, mens nitrit kan dannes ved den naturlige fermentering af nitrat i vommen, og derfor ikke forventes at have en negativ effekt ved den foreslåede dosering (Olijhoek et al., 2016). Endvidere oxideres 3-NOP til NOPA (3-nitrooxypropionsyre), som efterfølgende hydrolyseres til nitrat og HPA (3-hydroxypropionsyre). HPA indgår efterfølgende i den intermedicære omsætning (Gingell et al., 2000), primært i relation til dannelse af kulhydrat i glukoneogenesen via propanyol-CoA, men sandsynligvis også i dannelse af fedtsyrer og aminosyrer (Thiel et al., 2019a) (Figur 1). Kulstof fra 3-NOP vil derfor indgå som en del af udskillelsen af både laktose (mælk) og fedtsyrer og aminosyrer (mælk; kød). Genberegning af data fra Thiel et al. (2019a) for berigelse med isotop-mærket kulstof i 3-NOP i en lakterende ged viser, at når man ser bort fra udskillelsen af kulstof fra 3-NOP i kuldioxid, og man antager en genfindelse af mærket kulstof på 100%, så vil ca. 13% udskilles i urin, 6% i fæces og 25% i mælk. 28% deponeres i spiselige væv (kød og spiselige organer) og 27% i mavetarmkanal-væv.

Det skal bemærkes at denne berigelse ikke skelner mellem udskillelse og deponering af mærket kulstof fra 3-NOP i form af naturlige metabolitter fra den intermediære omsætningen af HPA beskrevet ovenfor og i form af "unaturlige" metabolitter direkte fra nedbrydning af 3-NOP.



Figur 1. Omsætning af 3-NOP først til NOPA (3-nitrooxypropionsyre) og efterfølgende til HPA (3-hydroxypropionsyre) og nitrat. HPA indgår efterfølgende i den intermediære omsætning primært i relation til dannelse af kulhydrat, men sandsynligvis også i dannelse af fedtsyrer og aminosyrer (Thiel et al., 2019a).

Toksicitet og data for eventuel tilstedeværelse af 3-NOP i mælk og kød

Thiel et al. (2019b) gennemførte test af 3-NOP i forhold til mutagenicitet og genotoksikologi, og konkluderede at 3-NOP og nedbrydningsprodukterne ikke udgjorde en risiko mht. mutagenicitet og genotoksikologi, idet 3-NOP nedbrydes til naturligt forekomne metabolitter.

Specifikke data for koncentration i mælk og kød af 3-nitrooxypropanol eller produkter fra den kemiske nedbrydning af 3-nitrooxypropanol har kun i begrænset omfang kunnet tilvejebringes fra den internationale peer reviewede litteratur, men Thiel et al. (2019a) har publiceret resultater fra farmakologiske ADME forsøg (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) med 3-NOP i rotter og drøvtyggere (kødkvæg og en lakterende ged). Studierne viste, at 3-NOP metaboliseres hurtigt og at kuldioxid er det primære nedbrydningsprodukt. Udskillelsen af beriget kulstof fra 3-NOP i kuldioxid i rotter udgjorde således 77% af den samlede tildelte mængde mærket 3-NOP kulstof.

Thiel et al. (2019a) fandt endvidere, at hos en lakterende ged var laktose den dominerende metabolit, hvor kulstof som stammer fra 3-NOP kunne identificeres, og at indholdet af 3-NOP og NOPA i mælk var under detektionsgrænsen, når indholdet af 3-NOP i rationen var i overensstemmelse med den forventede dosis til drøvtyggere. Indholdet af kulstof fra 3-NOP i fedtsyrer og aminosyrer i mælk var minimalt. De konkluderer endvidere, at tilstedeværelsen af 3-NOP og koncentration af nedbrydningsprodukter i kød og mælk må forventes at være negligibelt som følge af høj nedbrydningshastighed og nedbrydningsgrad af 3-NOP, høj andel af kulstof fra 3-NOP udskilles som kuldioxid, og høj vandopløselighed 3-NOP og NOPA, men lav genfindning af 3-NOP og NOPA i den vandlige del af mælk. Det skal imidlertid bemærkes, at undersøgelserne kun er gennemført på 1 lakterende ged. Hos kødkvæg fandt man en øget koncentration af NOPA i blodet umiddelbart efter fodring med 3-NOP, men at koncentrationen var under detektionsgrænsen inden næste fodring. Tildeling af 3-NOP gav ikke anledning til øget koncentration af nitrat og nitrit i plasma (Thiel et al., 2019a). Tilstedeværelsen af nitrit kan potentielt reducere hæmoglobins evne til iltransport via en omdannelse af hemoglobin til methemoglobin.

Udover 3-nitrooxypropanol indeholder handelsvaren, Bovaer, også 1,2 propandiol (propylenglycol) og siliciumsyre (kiseltsyre), som begge er EU godkendt (Lund, 2020)

Som følge af den begrænsede videnskabelige litteratur på området henvises der derfor til en ansøgning til Fødevarestyrelsen om brug af Bovaer i dyreforsøg. I denne ansøgning forefindes yderligere ikke publiceret data vedrørende egenskaber for 3-nitrooxypropanol og yderligere toksikologiske undersøgelser fra DSM i kaniner, rotter, mus, hunde og malkekøer (Lund, 2020). Disse data indgår i DSMs ansøgning om godkendelse i EU og understøtter konklusionerne fra Thiel et al. (2019a; 2019b).

I en række forsøg i EU-lande, bl.a. Danmark, Belgien, Spanien, Tyskland og Holland har Bovaer været afprøvet i forsøg i doser tilsvarende det angivende i bestillingen. I alle tilfælde har kød været brugt til konsum, mens mælk blev kasseret i det danske forsøg, selvom der var opnået ministeriel tilladelse til brug til konsum. I forsøgene har der ikke været en tilbageholdelsestid i forhold til slagtning og mælk (Ohlsson, 2021). På baggrund af ovenstående vurderes det, at en tilbageholdelsestid uden fodring med Bovaer inden slagtning eller malkning ikke er nødvendig.

Konklusion

På det foreliggende grundlag forventes det at fodring med en dosis på ca. 2 gram Bovaer/ko/dag, svarende til 60-80 mg/kg tørstof ikke vil have en toksisk effekt, og ophobning i mælk og kød fra malkekøer af 3-nitrooxypropanol eller uønskede produkter fra den kemiske nedbrydning af 3-nitrooxypropanol i vommen forventes ikke at være sandsynlig, om end specifikke data for koncentration i mælk og kød af 3-nitrooxypropanol eller produkter fra den kemiske nedbrydning af 3-nitrooxypropanol er begrænset i den internationale peer reviewede litteratur. En tilbageholdelsestid uden fodring med Bovaer inden slagtning eller malkning vurderes ikke at være nødvendig. Ved en tilsvarende dosis (mg/kg fodertørstof; mg/kg levende vægt) forventes konklusionen at kunne overføres til øvrige kvæggrupper og drøvtyggere.

Referencer

Duin, E.C., Wagner, T., Shima, S., Prakash, D., Cronin, B., Yáñez-Ruiz, D.R., Duval, S., Rumbeli, R., Stemmler, R.T., Thauer, R.K., Kindermann, M. (2016). Mode of action uncovered for the specific reduction of methane emissions from ruminants by the small molecule 3-nitrooxypropanol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113, 6172-6177.

Duval, S., Kindermann, M. (2012). Use of nitrooxy organic molecules in feed for reducing enteric methane emissions in ruminants, and/or to improve ruminant performance. World Intellectual Property Organization. International Patent Application WO 2012/084629 A1.

Gingell, R., Kirkpatrick, J.P., Steup, D.R. (2000). Subchronic toxicity study of 1,3-propanediol administered orally to rats. Int. J. Toxicol., 19, 27-32.

Ohlsson, C. (2021). Pers. comm., DSM.

Olijhoek, D.W., Hellwing, A.L.F., Brask, M., Weisbjerg, M.R., Højberg, O., Larsen, M.K., Dijkstra, J., Erlandsen, E.J., Lund, P. (2016). Effect of dietary nitrate level on enteric methane production, hydrogen emission, rumen fermentation, and nutrient digestibility in dairy cows. J. Dairy Sci. 99, 6191-6205.

Lund, P. (2020). Application for permission for a scientific test of feed-additives, which has not been approved by the EU for scientific experiments with feed. Ansøgning sendt til Fødevarsstyrelsen, 9. Juli 2020. 20 s.

Thiel, A, Rümbeili, R., Mair, P., Yemen, H., Beilstein, P. (2019a). 3-NOP: ADME studies in rats and ruminating animals. *Food Chem. Toxicol.* 125, 528-539.

Thiel, A., Schoenmakers, A.C.M., Verbaan, I.A.J., Chenal, E., Etheve, S., Beilstein, P. (2019b). 3-NOP: Mutagenicity and genotoxicity assessment. *Food Chem. Toxicol.* 123, 566-573.