



Københavns Universitet

Lægemidler til slagtekyllinger - og miljøet?

Hansen, Martin; Krogh, Kristine Andersen; Halling-Sørensen, Bent; Brandt, Asbjørn

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2007

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Hansen, M., Krogh, K. A., Halling-Sørensen, B., & Brandt, A. (2007). Lægemidler til slagtekyllinger - og miljøet? *Lægemiddelforskning*, 36-37.



Lægemedler til slagtekyllinger – og miljøet?

Rester af veterinære lægemidler og deres omdannelsesprodukter kan findes i miljøet og forårsage effekter. Til produktion af en saftig kylling bruges ca. 100 mg antibiotika svarende til et samlet årligt forbrug i Danmark på 13.000 kg aktivt lægemiddel.

Af Martin Hansen, Kristine A. Krogh, Bent Halling-Sørensen og Asbjørn Brandt

Der opdrættes ca. 100-130 millioner slagtekyllinger om året i Danmark, primært i store indendørsbesætninger, som kan huse op mod 50.000 kyllinger. Kyllingerne lever i ca. 35 dage, eller til de vejer 1-1,5 kg, hvorpå de slagtes. Uheldigvis trives sygdomsfremkaldende coccidia-parasitter af arten *Eimeria* spp. godt i besætningsmiljøet, hvor de let spredes via strøelse, støv, foder og drikkevand. En infektion af parasitten kan lede til sygdommen coccidiose, som medfører diarré og vægttab og i nogle tilfælde kyllingens død. Parasitten kan holdes nede på et acceptabelt niveau ved at give forebyggende antibiotiske lægemidler – kaldet coccidiostatika – som fodertilsætningsstoffer i stort set hele kyllingens levetid.

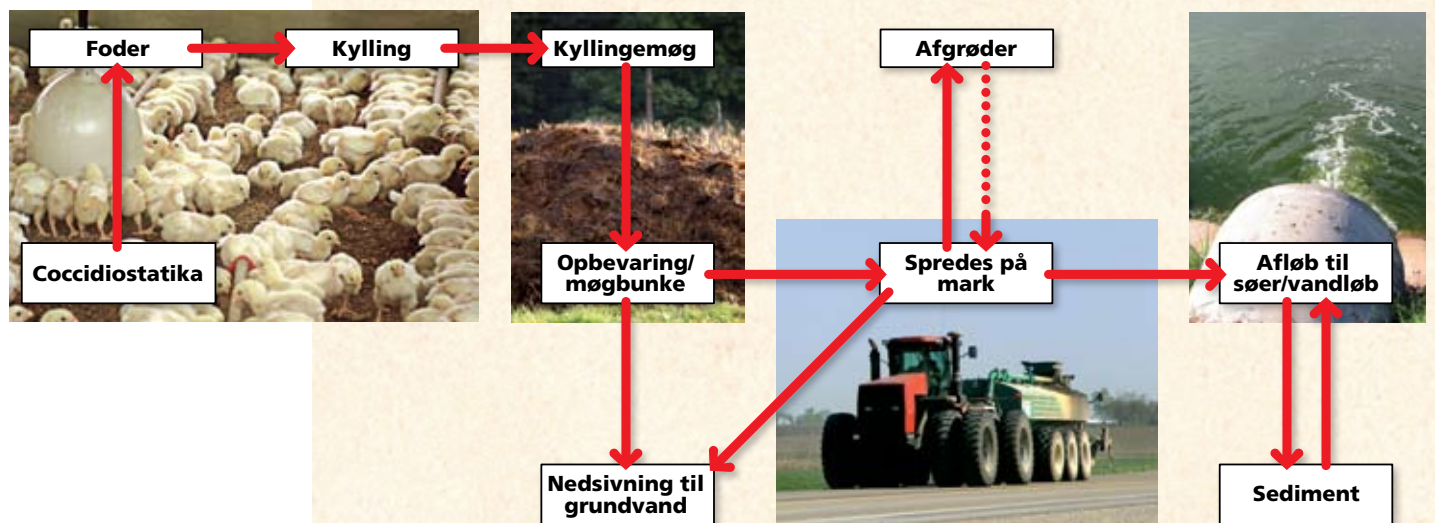
Analytisk-kemiske målinger har vist, at der er medicinrester i kyllingemøget, som i langt de fleste tilfælde udbringes på landbrugsarealer som næringsstoffer til afgrøder. Resterne af coccidiostatika kan derfor spredes til marken og det omgivende miljø. Men vi ved ikke, hvor coccidiostatika og deres nedbrydningsprodukter ender i miljøet, og heller ikke om denne gruppe af antibiotika forårsager økotoksikologi-

ske effekter. Derfor er der brug for studier, der kan belyse de miljømæssige og økologiske konsekvenser af udspre-ning af medicinresterne via kyllingemøget.

Hvorfor undersøge coccidiostatika?

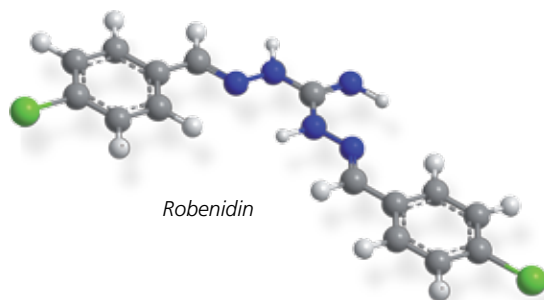
I øjeblikket er 11 coccidiostatika godkendte som fodertilsætningsstoffer i EU, hvoraf de otte bruges i Danmark. Stofferne godkendes af Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA) på baggrund af producentens indleverede data og risikovurdering af disse. Godkendelsens varighed er op til 10 år. Forbruget i Danmark monitoreres af Veterinærinstituttet under Danmarks Tekniske Universitet, og på landsplan var der tale om over 13 tons aktivt stof i 2004, hvilket svarer til, at der i gennemsnit bruges ca. 100 mg aktivt stof pr. produceret slagtekylling. Det samlede forbrug på EU-plan er ikke kendt. Det er ikke tilladt at bruge coccidiostatika i økologisk fjerkræproduktion; som udgør under 1 procent af den totale producerede mængde danske kyllinger.

Coccidiostatika er som sagt lægemidler med antibiotisk effekt og dermed stoffer med høj mikrobiologisk potens. Derfor er det vigtigt at undersøge om stofferne og deres omdannelsesprodukter udviser højere, lavere eller samme grad af potens i miljøet. Hvis stofferne fx udvaskes til åer og vandløb, vil de så have effekt på fisk og krebsdyr? Eller ender stofferne et helt andet sted i miljøet, fx i grundvandet? Eller bindes de så stærkt til jordbunden, at der sker en op-hobning af lægemidler i vores afgrøders jord – og vil dette have en effekt på miljøet?

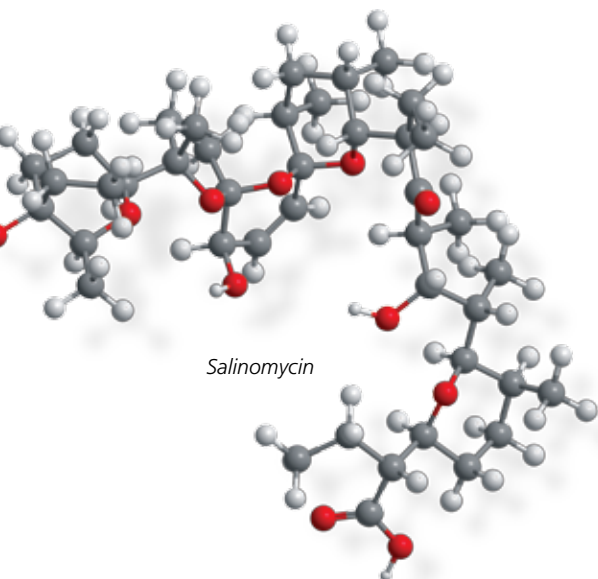


FREMMEDESTOFFERS SKÆBNE I MILJØET

Miljøkemien forsøger at finde svar på, hvor fremmedstoffer og deres omdannelsesprodukter ender i miljøet, og om stofferne udviser økotoksikologisk effekt på dyr og planter. Kyllingemøg opbevares typisk nogle måneder, hvorefter det spredes på markerne. Lægemedler eller dannede nedbrydningsprodukter, som er indeholdt i møget, kan herefter afgives og transporteres rundt i miljøet alt efter stoffernes karakteristika.



Robenidin



Salinomycin

Laboratorieundersøgelser

For at svare på spørgsmålene simplificerer vi problemstillingen i laboratoriestudier ved at udføre analytisk-kemiske målinger på omdannelsesprocesserne i kombination med økotoxikologiske tests. Herved identificeres omdannelsesprodukterne, og vi kan afklare, om de beholder lægemidlets økotoxikologiske virkning. Derefter er det muligt at vurdere om lægemidlet og dets omdannelsesprodukter udgør en risiko – en såkaldt miljøsikovurdering.

I analyserne opdeler vi omdannelsesprodukterne i tre kategorier; dannet via kyllingernes metabolisme; dannet ved abiotiske processer; og dannet ved biotiske processer. Metabolitter af lægemiddelstoffet, svarende til kyllingernes stofskifteprodukter, genereres i laboratoriet i et testsystem baseret på isolerede kyllinglever-mikrosomer og hepatocytter, hvorpå deres økotoxikologiske egenskaber analyseres.

I miljøet dannes abiotiske omdannelsesprodukter via naturlige processer – fx forårsaget af variationer i pH, temperatur, oxidationsforhold og lys – disse processer simuleres ligeledes i laboratoriet. Lyspåvirkning kan resultere i fotolyse, hvilket er en særlig vigtig omdannelsesproces i søer og vandløb.

Typisk vil fotolyse forårsage en fraspaltning af et atom eller mindre del fra lægemiddelstoffet og ofte resultere i en højere vandopløselighed og deraf højere mobilitet i vandmiljøet. Biotiske omdannelsesprocesser efterlignes i laboratoriet ved hjælp af bakterier, der kan anvende lægemiddelstoffet eller dets metabolitter som energikilde, hvorved de omdanner stoffet. De primære organismer, som omsætter miljøfremmede stoffer i jord, er bakterier, og derfor har vi valgt at udføre vores biotiske omdannelsesstudier med en blanding af aerobe jordbakterier. Herudover anses biotisk omdannelse under kyllingemøgets overbevaring for at være en vigtig nedbrydningsproces af fremmedstoffer. I den forbindelse ekstraheres lægemidlerne og deres omdannelsesprodukter fra opbevaringstanke til identificering.

Økotoxikologisk effekt

I vores studier har vi sat fokus på et meget anvendt coccidiostatikum, robenidin. Forsøgene viste, at stoffet undergår fotolyse, og at omdannelsesprodukterne udviser økotoxi-

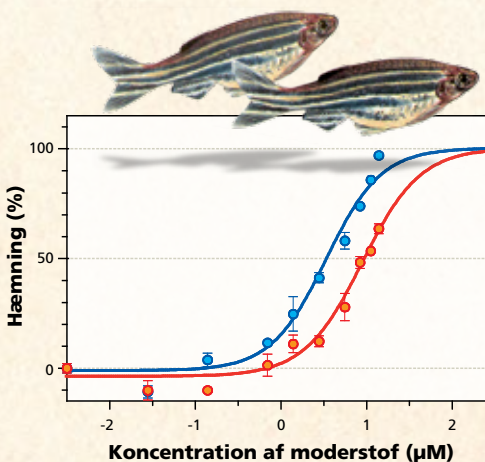
OMDANNELSESPRODUKTER ER DA IKKE GIFTIGE?

Antimikrobielle omdannelsesprodukter kan have en højere, lavere eller samme bakterielle potens som lægemiddelstoffet. Langt de fleste lægemiddelstoffer bliver metaboliseret i kroppen til mindre potente produkter, men i nogle tilfælde kan omdannelsesprodukterne have samme potens eller endda være mere potente end selve lægemiddelstoffet.

Figuren viser et økotoxikologisk testresultat ved dosis-respons kurver. I testen blev jordbakterier udsat for et coccidiostatikum, robenidin (blå), samt fotolyseprodukter af robenidin (rød).

Testen viste, at lægemiddelstoffet hæmmer bakteriers vækst tre gange mere effektivt end omdannelsesprodukterne, men det er værd at bemærke, at omdannelsesprodukterne bevarer robenidins antimikrobielle potens. Analysen indikerer, at robenidin vil blive omdannet i overfladen af søer, og at omdannelsesprodukterne muligvis bliver mere mobile, hvilket kan medføre effekter på vandlevende organismer.

Andre studier viser, at robenidin har en dødelig toksisk effekt på halvdelen af en zebrafisk population ved en koncentration på 0,10 µM.



kologisk effekt i miljømæssige relevante koncentrationer; især hvis robenidin udvaskes til det akvatiske miljø. Videre har vi påvist, at robenidin og et andet coccidiostatikum, salinomycin, omsættes biotisk af jordbakterier, og at der dannes omdannelsesprodukter. Disse omdannelsesprodukter testes i øjeblikket i den økotoxikologiske jordbakterietest. Andre forskningsgrupper er desuden i gang med forskningsprojekter omkring mulighederne for at reducere forbruget af coccidiostatika ved alternative behandlingsmetoder og vacciner i slagtekyllingeproduktionen. Og der er flere åbne spørgsmål omkring disse antibiotika, som bør besvares gennem forskning. Fx er der trods intensive bestræbelser i nyere tid kun opnået en begrænset viden omkring resistensmekanismerne for coccidiostatika.



Cand.scient. Martin Hansen er ph.d.-studerende ved Institut for Analytisk og Farmaceutisk Kemi.



Ph.d. Kristine A. Krogh er adjunkt ved Institut for Analytisk og Farmaceutisk Kemi.



Ph.d. Bent Halling-Sørensen er professor ved Institut for Analytisk og Farmaceutisk Kemi.

Ph.d. Asbjørn Brandt er dyrlæge og sektionsleder for Veterinær Medicinsk Sektion i Lægemiddelstyrelsen.