



Notitie zink EDTA

Standpunt SDa-expertpanel met betrekking tot het gebruik van zink EDTA bij varkens

Achtergrond

In meerdere Europese landen werd zinkoxide ingezet om speendiarree te voorkomen bij biggen. Zo kon het gebruik van antibiotica bij gespeende biggen verminderd worden. Het gebruik van zink in farmacologische concentraties is echter verboden door de Europese Commissie en moet in 2022 uitgefaseerd zijn (EMA, 2017). Dit is besloten omdat de voordelen van zinkoxide voor de preventie van diarree bij biggen niet opwegen tegen de risico's voor het milieu. De commissie voor veterinaire producten (CVMP) erkende daarnaast dat er een risico bestaat op co-selectie van resistentie (dit betreft zowel veegerelateerde MRSA als multiresistente *E. coli* bacteriën) door het gebruik van zinkoxide.

Inmiddels is er een ander middel op de markt dat zink bevat, zink EDTA. Dit middel is een zinkchelaat en wordt voornamelijk gebruikt bij vleesvarkens tijdens de mestfase voor de behandeling van dysenterie door een infectie met *B. hyodysenteriae*. Zink EDTA is in tegenstelling tot zinkoxide wateroplosbaar en heeft daarom een veel lagere zink concentratie dan zinkoxide, daarom is het gebruik van dit middel wel toegestaan. Het expertpanel heeft toegezegd hier een standpunt over in te nemen, welke in deze notitie zal worden toegelicht.

Werkingsmechanisme zink EDTA onbekend

Verschillende studies rapporteren dat zink EDTA het uitscheiden van *B. hyodysenteriae* in de mest en de klinische verschijnselen reduceert (Lammers et al., 2019; Vangroenweghe et al., 2020). Deze studies zijn beide gefinancierd door de farmaceutische industrie. Een andere studie vond geen therapeutisch effect van zinkchelaat op dysenterie door *B. hyodysenteriae* (Šperling et al., 2013). Zink EDTA zou het aanhechten van pathogenen aan de darmwand voorkomen en de schadelijke effecten van toxines aan darmcellen verlagen, echter is het exacte werkingsmechanisme onduidelijk (CBG, 2019).

Risico op antibioticaresistentie

Meerdere studies suggereren dat er een associatie is tussen zink resistentie en meticilline resistentie in *S. aureus* (MRSA) (Cavaco et al., 2011; Aarestrup, Cavaco, & Hasman, 2010). Ook werd een verhoging van de proportie multiresistente *E. coli* in de mest van varkens gerapporteerd die gevoerd werden met een voer met zinkoxide in therapeutische dosis vergeleken met een controlegroep met een lage dosis (Bednorz et al., 2013). Echter is het onbekend of het toepassen van zink EDTA in het drinkwater, waarbij de zinkconcentratie veel lager is dan bij zink supplementatie in het voer, ook geassocieerd is met antibioticaresistentie. Het is onbekend of de werkzame concentratie zink in de darm na drinken van een wateroplosbaar zinkchelaat anders is dan die na orale opname van zinkoxide. EFSA heeft in 2020 in een Scientific Opinion de veiligheid en werkzaamheid van Zink EDTA beoordeeld. De conclusie was dat van een dosering van 1000 mg/kg voer de risico's voor waterig milieu niet kon worden beoordeeld. Ook kon de werkzaamheid van een dergelijke dosering niet worden aangetoond (EFSA, 2020). Een microbiologische veiligheidsanalyse werd door EFSA niet beschreven.

Laag gebruik van zink EDTA in 2019-2021

Onderstaande tabel toont het gebruik bij alle varkensbedrijven in de DGB-database. Deze database

omvat ongeveer de helft van de varkenssector. Minder dan een procent van de varkensbedrijven (aangesloten bij DGB) gebruikt het middel. Het middel wordt het vaakst voorgeschreven op vleesvarkensbedrijven, in 2019 en 2020 betrof dit ruim 70% van het totaal aantal voorgeschreven verpakkingen in varkenssector, maar ook hier is het gebruik laag.

Jaar	Aantal verpakkingen	Aantal bedrijven met gebruik	Percentage bedrijven met gebruik
2019	16	5	0,35%
2020	39	11	0,94%
2021 Q1 en Q2	18	9	0,85%

Standpunt SDa-expertpanel

De werkzaamheid van zink EDTA na toediening via drinkwater aan mestvarkens is onduidelijk. Gezien het lage gebruik acht het SDa-expertpanel het niet direct noodzakelijk om het gebruik van zink EDTA te rapporteren. Gezien de mogelijke associatie tussen zink resistentie en antibiotica resistentie zal de SDa het gebruik wel monitoren om een vinger aan de pols te houden.

Referenties

Aarestrup, F. M., Cavaco, L., & Hasman, H. (2010). Decreased susceptibility to zinc chloride is associated with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in Danish swine. *Veterinary microbiology*, 142(3-4), 455-457.

Bednorz, C., Oelgeschläger, K., Kinnemann, B., Hartmann, S., Neumann, K., Pieper, R., ... & Guenther, S. (2013). The broader context of antibiotic resistance: zinc feed supplementation of piglets increases the proportion of multi-resistant *Escherichia coli* in vivo. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6-7), 396-403.

Cavaco, L. M., Hasman, H., Aarestrup, F. M., Wagenaar, J. A., Graveland, H., Veldman, K., ... & Pomba, C. (2011). Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Veterinary microbiology*, 150(3-4), 344-348.

CBG. (2019, juli). *PUBLICLY AVAILABLE ASSESSMENT REPORT FOR A VETERINARY MEDICINAL PRODUCT - Intra Dysovinol (NL/V/0304/001/MR)*.

<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/v122645.pdf>

European Medicinal Agency. Questions and answers on veterinary medicinal products containing zinc oxide to be administered orally to food producing species. Outcome of a referral procedure under Article 35 of Directive 2001/82/EC (EMA/V/A/118). 2017;EMA/394961/2017.

EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), Bampidis V, Azimonti G, Bastos ML, Christensen H, Dusemund B, Kos Durjava M, Kouba M, López-Alonso M, López Puente S, Marcon F, Mayo B, Pechová A, Petkova M, Ramos F, Sanz Y, Villa RE, Woutersen R, Finizio A, Focks A, Gropp J, Mantovani A, Teodorovic I, López-Gálvez G. Safety and efficacy of STABILFLOR® as a zootechnical feed additive for pigs for fattening. *EFSA J.* 2020 Jun 8;18(6):e06145. doi: 10.2903/j.efsa.2020.6145. PMID: 32874323; PMCID: PMC7448069.

Lammers, G., van Berkel, R., Roijackers, D., Vulders, C., Brouwer-Middelesch, H., & van Hout, J. (2019). Treatment of clinical *Brachyspira hyodysenteriae* with zinc chelate in pigs: a blinded, randomised controlled trial. *Veterinary Record*, *185*(21), 659-659.