

## FACT SHEET

**Varkensvleesproductie met immunocastraten****Achtergrond**

Chirurgische castratie van mannelijke biggen wordt voornamelijk zonder pijnbestrijding uitgevoerd en vormt daarom een steeds groter wordend dierenwelzijnsprobleem. Reeds in 2010 hebben verschillende Europese stakeholders zich geëngageerd om chirurgische castratie tegen 2018 te beëindigen, op voorwaarde dat goede oplossingen kunnen gevonden worden voor elk van de uitdagingen die productie van intacte mannelijke varkens (beren) met zich meebrengt. De productie van beren wordt gekenmerkt door een betere efficiëntie in vergelijking met de productie van baren en dit op vlak van voederconversie, lagere stikstofexcretie en hoger magervlees percentage. Het belangrijkste kwaliteitsprobleem bij de productie van intacte beren dat tot nog toe niet op betrouwbare wijze werd opgelost is berengeur. De belangrijkste berengeurcomponenten (androstenon en skatol) zijn lipofiel en kunnen daarom tijdens de afmest opstapelen in de loop van hun seksuele ontwikkeling. Bovendien kunnen ook beerspecifieke welzijnsproblemen optreden gerelateerd aan het verhoogd seksueel en agressief gedrag zoals verwondingen en kreupelheid. Bepaalde kwaliteitsproblemen van berenvlees en vet zorgen dat het vlees minder geschikt is voor verwerking, met name in het geval van hoogkwalitatieve gedroogde vleeswaren. Daarom is er een toenemende interesse en behoefte aan diervriendelijke en betrouwbare oplossingen om de productkwaliteit te verbeteren. Een van deze oplossingen is immunocastratie. Immunocastratie kan worden uitgevoerd met Improvac® van Zoetis en Valora® van Ceva. Deze laatste is echter nog niet goedgekeurd in Europa. De meeste informatie over het effect van immunocastratie op de karkas- en vleeskwaliteit is daarom afkomstig van proeven die zijn uitgevoerd met Improvac®, en dit is dan ook de reden waarom deze factsheet naar dit vaccin refereert.

**Immunocastratie, een alternatief voor chirurgische castratie**

Immunocastratie, of vaccinatie met Improvac®, resulteert in een actieve immunisatie tegen GnRH, een hormoon die binnen de endocriene cascade de testesfunctie regelt. Om antilichamen tegen GnRH te produceren worden twee vaccinaties gegeven met een tussenperiode van minimum 4 weken. De antilichamen binden vervolgens met de endogene GnRH waardoor de testeswerking gedurende minimum 10 weken wordt onderdrukt (Thompson, 2000) en vervolgens weer terugkeert (Claus et al., 2008; Einarsson et al., 2009). De eerste vaccinatie geeft enkel een beperkte stijging in GnRH antilichamen. Tot de tweede vaccinatie blijft de hormoonproductie, de groei en het gedrag van deze dieren gelijk aan dat van intacte beren. Na de tweede vaccinatie groeien en gedragen de immunocastraten zich zoals baren. Ook berengeur wordt op een betrouwbare manier gereduceerd als de tweede vaccinatie 4 à 6 weken voor slacht wordt uitgevoerd (Batorek et al., 2012a; Poulsen Nautrup et al., 2018). Een belangrijk voordeel van immunocastratie is dat chirurgische castratie niet nodig is en dus ook de pijn, het verhoogd risico op wondinfecties en de hogere kans op sterfte vermeden kan worden (Morales et al., 2017). Immunocastatie is ook effectief bij binnenberen,

waardoor extra risico's bij castratie van deze dieren vermeden kan worden en berengeur gereduceerd wordt (Gutzwiller & Ampuero Kragten, 2013).

### **Uitdagingen bij de productie van immunocastraten**

Acceptatie van immunocastratie door de consument wordt sterk gelinkt met de voedselveiligheid van dit productiesysteem, ondanks dat de veiligheid en de betrouwbaarheid van het vaccin goed werd gedocumenteerd. Een deel van de registratieprocedure houdt immers in dat de voedselveiligheid geëvalueerd moet worden en dat de werking van het synthetisch antigen dat gebruikt wordt in het vaccin na orale opname getest moet worden (EMA, 2010). GnRH zelf heeft geen immunogene werking en stimuleert dus op zich de antilichaamproductie niet. Om het vaccin te produceren werd een verkort synthetisch GnRH (AZ 2-10) geconjugeerd met een difterietoxoïd en geadsorbeerd aan een DEAE-dextran (Patent US 8,741.303B2). Het antigene fragment heeft maar 0.02% van het effect van het volledige decapeptide (AZ 1-10; Clarke et al., 2008) op de productie van luteïniserend hormoon aangezien het ontbrekend aminozuur betrokken is bij de receptorbinding (Dorn & Griesinger, 2009). Het difterietoxoïd werd reeds in andere vaccins gebruikt waarbij in het verleden werd aangetoond dat het geen toxisch effect of hormoonwerking heeft (EMA, 2010). Net zoals bij alle andere vaccins kan er in een beperkt aantal gevallen (1 op 10<sup>6</sup>), een aantal minuten na vaccinatie een sterke allergische reactie optreden. Bijwerkingen kunnen vermeden worden als het vaccin volgens de richtlijnen van de producent wordt toegepast door getraind personeel (o.a. injectie subcutaan kort achter de oorbasis, product niet koud injecteren). De effecten van orale opname werden getest bij varkens en ratten en daarbij werd geen effect op de testesfunctie vastgesteld (Clarke et al., 2008). Op basis van deze resultaten werd dan ook besloten dat er geen orale effectiviteit is en werd de wachttijd van dit vaccin vastgelegd op 0 dagen voor slacht (EMA, 2017).

Het grootste risico voor de operator is de eventuele kans op zelfinjectie met het vaccin. In wetenschappelijke rapporten van het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA; 2010) wordt het risico op zelfinjectie ingeschat op 0.00004%. Om de kans op zelfinjectie te minimaliseren werd door de producent van Improvac<sup>®</sup> ook een veiligheidspistool ontwikkeld (European Commission, 2019). Uiteraard blijft het belangrijk om de effecten van eventuele zelfinjectie te evalueren. GnRH is essentieel voor de reproductie en er zijn geen verschillen in de GnRH aminozuursequentie tussen varkens en mensen (D'Occhio, 1998). Vaccinatie tegen GnRH kan dus ook tot een omkeerbare onvruchtbaarheid leiden bij zowel mannen als vrouwen. Bij een eerste accidentele zelfinjectie is het dan ook sterk aan te raden dat de operator geen vaccinatie meer uitvoert om productie van GnRH antilichamen bij eventuele tweede zelfinjectie te vermijden. In een studie van Simms (2000) met patiënten met prostaatkanker werd GnRH vaccinatie getest om testosteron geïnduceerde tumorgroei in 12 patiënten met vergevorderde prostaatkanker te onderdrukken. Bij 5 patiënten kon een sterke daling in testosteron aangetoond worden. Na 9 maanden waren de testeswerking en de testosterongehalten weer normaal.

### **Management van immunocastraten**

Voor succesvolle immunocastratie wordt het beschikbare vaccin (Improvac<sup>®</sup>) ten minste tweemaal toegepast. Net zoals bij elk andere vaccin kan vaccinatie enkel toegepast worden bij gezonde dieren. Het toepassen van de eerste vaccinatie op een leeftijd van 8 tot 9 weken is niet aangewezen wanneer de dieren verkocht worden en dus niet op het bedrijf blijven, omdat de juiste uitvoering van deze vaccinatie dan niet gecontroleerd kan worden. De eerste vaccinatie wordt daarom meestal uitgevoerd tijdens de afmest, op een leeftijd van 12 weken. Deze eerste vaccinatie heeft slechts

weinig effecten op de testiculaire hormoonproductie en de beren blijven dan ook intact tot de tweede vaccinatie. De tweede vaccinatie kan minimum 4 tot maximum 10 weken na de eerste toegepast worden en zorgt voor een daling in testosteron en oestradiol binnen de week na de tweede vaccinatie. Deze tweede vaccinatie wordt gevolgd door een sterke stijging in voederopname en het metabolisme en gedrag wordt gelijk aan dat van baren. Tussen de tweede vaccinatie en slacht is een periode van 4 à 5 weken nodig om berengeur voldoende te reduceren. Langetermijnstudies tonen aan dat de testeswerking na 10 à 24 weken herstelt (Claus et al., 2008). Toch wordt het aangeraden om een derde vaccinatie toe te passen voor dieren die op oudere leeftijd worden geslacht zoals bv. binnen de biologische productie en bij sommige lokale rassen. Een derde vaccinatie wordt ook aangeraden als twee weken na de tweede vaccinatie nog berengedrag wordt vastgesteld, omdat dit erop kan wijzen dat dieren mogelijk niet goed gevaccineerd werden.

Immunocastraten vertonen minder agressief en seksueel gedrag dan beren (Rydhmer et al., 2006; Reiter et al., 2017), waardoor er ook minder problemen zijn op vlak van kreupelheid en andere problemen die veroorzaakt kunnen worden door het bestijgen of bestegen worden (Rydhmer et al., 2006). Daarnaast kunnen ook verwondingen op de penis waargenomen worden doordat er meer seksueel actief gedrag is waarbij penisbijten optreedt na uitschachten van de penis. Zowel bij gedomesticeerde als bij wilde beren kan een hoge prevalentie van penisverwondingen worden vastgesteld (Weiler et al., 2016; Reiter et al., 2017). Door immunocastratie vermindert de frequentie en de ernst van de verwondingen (Reiter et al., 2017) en dit is nog beter wanneer de dieren op een vroege leeftijd gevaccineerd worden (V1/V2 op 8/12 weken: 16.7% in vergelijking met V1/V2 op 12/18 weken: 41.7% verwondingen (Reiter et al., 2018)). Anderzijds kan het beperkt voederen van immunocastraten na de tweede vaccinatie tot meer agressief gedrag en verwondingen leiden (tot een niveau gelijkaardig aan dat van beren), aangezien de voederopname op dat moment met 25% stijgt (Batorek et al., 2012b).

Het tijdstip van tweede vaccinatie geeft mogelijkheden om in te spelen op marktvereisten en productie-efficiëntie. Na de tweede vaccinatie stijgt de voederopname terwijl ook de voederconversie stijgt (Batorek et al., 2012a; Weiler et al., 2013). De immunocastraten zetten in deze periode ook meer vet aan omdat de anabole effecten verdwijnen (Čandek-Potokar et al., 2017). In de meta-studie van Poulsen Nautrup et al. (2018), gebaseerd op 78 studies, werden ook verschillen aangetoond tussen beren, baren en immunocastraten. In vergelijking met baren groeien immunocastraten 26.3 g/dag meer en is de voederconversie 0.223 kg/kg lager. In vergelijking met beren, groeien immunocastraten 59.4 g/d meer, maar is de voederconversie 0.072 kg /kg hoger (Poulsen Nautrup et al., 2018). Daarnaast zijn er ook kwaliteitsverschillen tussen beren, baren en immunocastraten (Batorek et al., 2012a; Poulsen Nautrup et al., 2018). Het mager vleespercentage van beren is het hoogst, gevolgd door de immunocastraten en dan de baren. Vooral het gewicht van de ham en de schouder is hoger bij beren en? immunocastraten in vergelijking met de baren. Op vlak van vleeskwiteit sluiten immunocastraten aan bij baren, aangezien ze een hoger intramusculair vetgehalte hebben en berengeur op moment van slacht gereduceerd is. Zowel immunocastraten en baren hebben meer verzadigd vet, waardoor het beter geschikt is voor verwerking (Čandek-Potokar et al., 2017). Dit is vooral belangrijk bij de productie van traditionele hammen aangezien deze gedurende langere tijd moeten rijpen (Poulsen Nautrup et al., 2018; Bonneau et al., 2018).

Een ander belangrijk criterium voor succesvolle vermarkting is de betrouwbaarheid en effectiviteit van de methode. Het optreden van non-responders wordt geschat op 0 tot 3% van de varkens die niet

effectief geïmmunocastreerd werden (Zamaratskaia and Rasmussen, 2015; Čandek-Potokar et al., 2017; Škrlep et al., 2014). Mogelijke redenen zijn dat de varkens niet (goed) gevaccineerd werden of dat de vaccinatie niet effectief was omdat de dieren bij injectie mogelijk gezondheidsproblemen hadden waardoor het afweersysteem onderdrukt was. De meta-analyses van Batorek et al. (2012a) en Poulsen Nautrup et al. (2018) toont aan dat berengeur goed voorkomen kan worden door immunocastratie en dus betrouwbaar is. Dit geeft aan dat als het vaccin op de correcte manier wordt bewaard en toegepast volgens de richtlijnen en voorwaarden van de producent, immunocastratie bij bijna 100% van de dieren tot effectieve vaccinatie leidt met productie van antilichamen en de daarbij gewenste effecten.

De al dan niet wenselijkheid van een berengeurdetectiemethode bij immunocastraten is een keuze die een bedrijf op basis van hun risico-management zelf kan maken. Bij een geschat percentage van 3% niet effectief geïmmunocastreerde varkens en berengeurprevalentie van 10 tot 30%, kan de kans op immunocastraten met berengeur op 0.3 à 0.9% geschat worden (Čandek-Potokar et al., 2017). Met een geschatte reproduceerbaarheid van de huidige soldeerboutmethode aan de slachtlijn van 23% is dit veel lager dan het aandeel afwijkende beren die nu tijdens de detectie gemist wordt (Mathur et al., 2013).

Immunocastratie kan ook toegepast worden binnen alternatieve productiesystemen waarbij varkens op oudere leeftijd worden geslacht. Ook in systemen waar de varkens buiten gehouden worden, worden vrouwelijke varkens (gelten) momenteel chirurgisch gesteriliseerd omdat er kans is op dracht als ze in contact kunnen komen met wilde varkens. Door het gebruik van immunocastratie kan chirurgische castratie of sterilisatie vermeden worden (Dalmau et al., 2015) terwijl de vleeskwaliteit hetzelfde blijft, ook bij de gelten (Martinez-Macipe et al., 2015). Dierenwelzijn kan door toepassing van immunocastratie zowel in traditionele als extensieve (buitenloop) systemen verbeterd worden. Ook binnen de biologische landbouw kan immunocastratie positieve effecten hebben. In de studie van Grela et al. (2013) werden biologisch gehouden beren, barge, immunocastraten en gelten vergeleken. Zowel de groeiprestaties, de voederconversie als het vleespercentage waren beter voor immunocastraten en beren in vergelijking met barge en gelten. Immunocastratie werd positief geëvalueerd op vlak van productieresultaten en vleeskwaliteit. Binnen alternatieve en biologische systemen, waarbij de afmestperiode langer duurt en beren en gelten gemengd worden afgemest, is het wel wenselijk om de beren vroeger te vaccineren en indien nodig ook een derde vaccinatie te geven om ongewenste dracht en berengeur te voorkomen.

## References

- Batorek, N., Čandek-Potokar, M., Bonneau, M., Van Milgen, J. Meta-analysis of the effect of immunocastration on production performance, reproductive organs and boar taint compounds in pigs. *Animal*, 2012a, 6, 1330-1338
- Batorek, N.; Škrlep, M.; Prunier, A.; Louveau, I.; Noblet, J.; Bonneau, M.; Čandek-Potokar, M. Effect of feed restriction on hormones, performance, carcass traits, and meat quality in immunocastrated pigs. *J. Anim. Sci.* 2012b, 90, 4593–4603.
- Bonneau, M.; Čandek-Potokar, M.; Škrlep, M.; Font-i-Furnols, M.; Aluwé, M.; Fontanesi, L. Potential sensitivity of pork production situations aiming at high-quality products to the use of entire male pigs as an alternative to surgical castrates. *Animal* 2018, 12, 1287-1295, doi: 10.1017/S1751731117003044
- Čandek-Potokar, M.; Škrlep, M.; Zamaratskaia, G. Immunocastration as Alternative to Surgical Castration in Pigs. *Theriogenology* 2017, 6, 109–126.
- Clarke, I.J.; Walker, J.S.; Hennessy, D.; Kreeger, J.; Nappier, J.M.; Crane, J.S. Inherent Food Safety of a Synthetic Gonadotropin-Releasing Factor (GnRF) Vaccine for the Control of Boar Taint in Entire Male Pigs. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* 2008, 6, 7–14.
- Claus, R.; Rottner, S.; Rueckert, C. Individual return to Leydig cell function after GnRH-immunization of boars. *Vaccine* 2008, 26, 4571–4578.
- D’Occhio, M.J. Immunological suppression of reproductive functions in male and female mammals. *Anim. Reprod. Sci.* 1993, 33, 345–372.
- Dalmau, A.; Velarde, A.; Rodríguez, P.; Pedernera, C.; Llonch, P.; Fàbrega, E.; Casal, N.; Mainau, E.; Gispert, M.; King, V.; et al. Use of an anti-GnRF vaccine to suppress estrus in crossbred Iberian female pigs. *Theriogenology* 2015, 84, 342–347.
- Dorn, C.; Griesinger, G. GnRH-Analoga in der Reproduktionsmedizin. *Gynäkologische Endokrinologie* 2009, 7, 161–170.

Einarsson, S.; Andersson, K.; Wallgren, M.; Lundström, K.; Rodriguez-Martinez, H. Short- and long-term effects of immunization against gonadotropin-releasing hormone, using Improvac™, on sexual maturity, reproductive organs and sperm morphology in male pigs. *Theriogenology* 2009, 71, 302–310.

EMA 2010. European Medicines Agency EPAR-Scientific Discussion. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/improvac-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/improvac-epar-scientific-discussion_en.pdf) (accessed on 9.7.2019).

EMA, 2017 European Medicines Agency. EPAR Summary for the Public. Available online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/improvac-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/improvac-epar-summary-public_en.pdf) (accessed on 9.7.2019).

European Commission 2019 Establishing Best Practices on the Production, the Processing and the Marketing of Meat from Uncastrated Pigs or Pigs Vaccinated Against Boar Taint (Immunocastrated). 2019. Available online: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/aw\\_prac\\_farm\\_pigs\\_cast-alt\\_establishing-best-practices.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/aw_prac_farm_pigs_cast-alt_establishing-best-practices.pdf) (accessed on 9.7.2019).

Grela, E.R.; Kowalczyk-Vasilev, E.; Klebaniuk, R. Performance, pork quality and fatty acid composition of entire males, surgically castrated or immunocastrated males, and female pigs reared under organic system. *Pol. J. Vet. Sci.* 2013, 16, 107–114.

Gutzwiller, A.; Ampuero Kragten, S. Suppression of boar taint in cryptorchid pigs using a vaccine against the gonadotropin-releasing hormone. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 2013, 155, 677–680.

Kress, K.; Weiler, U.; Stefanski, V. Influence of housing conditions on antibody formation and testosterone after Improvac vaccinations. *Adv. Anim. Biosci.* 2018, 9, s19.

Martinez-Macipe, M.; Rodríguez, P.; Izquierdo, M.; Gispert, M.; Manteca, X.; Mainau, E.; Hernández, F.I.; Claret, A.; Guerrero, L.; Dalmau, A. Comparison of meat quality parameters in surgical castrated versus vaccinated against gonadotrophin-releasing factor male and female Iberian pigs reared in free-ranging conditions. *Meat Sci.* 2016, 111, 116–121.

Mathur, P.K.; ten Napel, J.; Bloemhof, S.; Heres, L.; Knol, E.F.; Mulder, H.A. A human nose scoring system for boar taint and its relationship with androstenone and skatole. *Meat Sci.* 2012, 91, 414–422, doi: 10.1016/j.meatsci.2012.02.025

Morales, J.; Dereu, A.; Manso, A.; de Frutos, L.; Piñeiro, C.; Manzanilla, E.G.; Wuyts, N. Surgical castration with pain relief affects the health and productive performance of pigs in the suckling period. *Porcine Health Manag.* 2017, 3, 18, doi: 10.1186/s40813-017-0066-1

Poulsen Nautrup, B.; Vlaenderen, I.V.; Aldaz, A.; Mah, C.K. The effect of immunization against gonadotropin-releasing factor on growth performance, carcass characteristics and boar taint relevant to pig producers and the pork packing industry: A meta-analysis-ScienceDirect. *Res. Vet. Sci.* 2018, 119, 182–195.

Rydhmer, L.; Zamaratskaia, G.; Andersson, H.K.; Algers, B.; Guillemet, R.; Lundström, K. Aggressive and sexual behaviour of growing and finishing pigs reared in groups, without castration. *Acta Agr. Scand. A-An* 2006, 56, 109–119, doi: 10.1080/09064700601079527

Reiter, S.; Weiler, U.; Stefanski, V.; Ritzmann, M.; Zöls, S. Penile injuries in immunocastrated and entire male pigs of one fattening farm. *Adv. Anim. Biosci.* 2018, 9, s30.

Reiter, S.; Zöls, S.; Ritzmann, M.; Stefanski, V.; Weiler, U. Penile Injuries in Immunocastrated and Entire Male Pigs of One Fattening Farm. *Animals* 2017, 7, 71.

Simms, M.S.; Scholfield, D.P.; Jacobs, E.; Michaeli, D.; Broome, P.; Humphreys, J.E.; Bishop, M.C. Anti-GnRH antibodies can induce castrate levels of testosterone in patients with advanced prostate cancer. *Br. J. Cancer* 2000, 83, 443–446

Škrlep, M.; Batorek-Lukac, N.; Prevolnik-Povše, M.; Čandek-Potokar, M. Teoretical and practical aspects of immunocastration. *Stočarstvo Časopis za unapređenje stočarstva* 2014, 68, 39–49.

Thompson, D.L. Immunization against GnRH in male species (comparative aspects). *Anim. Reprod. Sci.* 2000, 60–61, 459–469

Weiler, U.; Götz, M.; Schmidt, A.; Otto, M.; Müller, S. Influence of sex and immunocastration on feed intake behavior, skatole and indole concentrations in adipose tissue of pigs. *Animal* 2013, 7, 300–308.

Weiler, U.; Isernhagen, M.; Stefanski, V.; Ritzmann, M.; Kress, K.; Hein, C.; Zöls, S. Penile Injuries in Wild and Domestic Pigs. *Animals* 2016, 6, 25.

Zamaratskaia, G.; Rasmussen, M.K. Is it possible to reduce androstenone by dietary means? *Adv. Anim. Biosci.* 2018, Volume 9, Special Issue s1, s22

Deze fact sheet werd in august 2019 gepubliceerd door de kerngroep van de IPEMA COST actie.

Marijke Aluwé, Ge Backus, Giuseppe Bee, Michel Bonneau, Eberhard von Borell, Meta Candek-Potokar, Olena Doran, Maria Font-i-Furnols, Catherine Larzul, Martin Škrlep, Igor Tomasevic, Liliana Tudoreanu, Mandes Verhaagh, Ulrike Weiler