



De Zaak “Iljo Keisse” vanuit Toxicologisch Standpunt

Alexander van Nuijs

Toxicologisch Centrum, Faculteit FBD, Universiteit Antwerpen

Universiteit Antwerpen





Iljo Keisse

- Geboren: 21/12/1982 in Gent
- Beste Belgische baanwielrenner
- Palmares:
 - 2005: EK ploegkoers, zesdaagse Grenoble en Gent
 - 2006: EK derny, zesdaagse Gent en Hasselt
 - 2007: 2^e WK puntenkoers, zesdaagse Rotterdam, Gent en Amsterdam
 - 2008: 4^e OS Peking, EK ploegkoers, zesdaagse Bremen, Stuttgart, München en Gent
 - 2010: zesdaagse Gent en Rotterdam





“Start” van de zaak

- 23/11/2008: Keisse wint samen met Bartko de zesdaagse van Gent



- 9/12/2008: Iljo Keisse heeft positief getest tijdens de zesdaagse van Gent

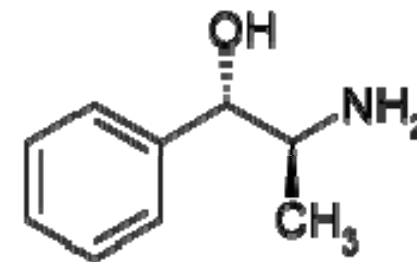


**Op welke producten heeft Iljo
Keisse positief getest?**



Cathine

- Psychoactieve substantie
- Stimulerend middel
- Aanwezig in *Catha edulis* (Khat)
- Werking:
 - Vrijstelling van (nor)adrenaline
 - Vrijstelling van dopamine
- Effecten:
 - Euforie
 - Verhoogde alertheid en concentratie
 - Eetlustremmend
 - ~ amfetamine

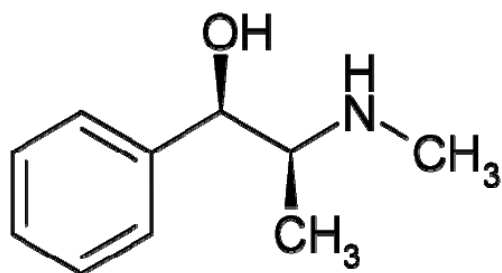




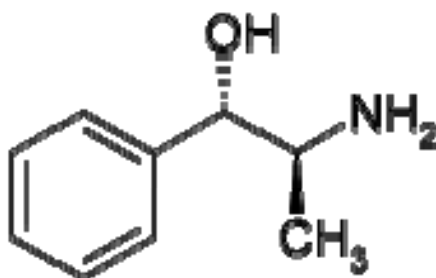
Cathine



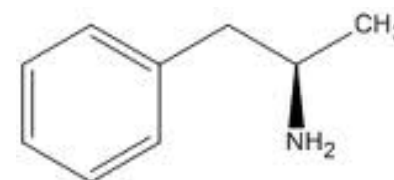
- Wat zegt het WADA?
 - Prohibited in-competition
 - Stimulantia
 - Treshold: 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$
- Handigheidje sporters/stommiteit WADA:
 - Pseudoefedrine (Sinutab) is niet meer strafbaar (in lage doses)
 - Cathine = norppseudoefedrine (= metaboliet van pseudoefedrine!?)



Pseudoefedrine



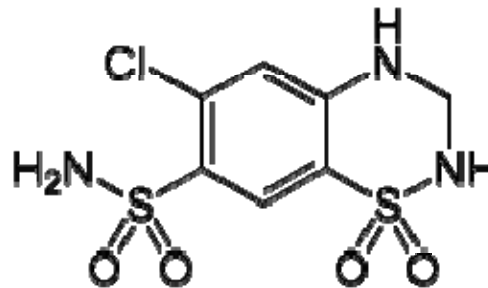
Cathine



Amfetamine

Hydrochloorthiazide

- Thiazidediureticum
- In veel combinatiepreparaten
- Antihypertensivum
- Wat zegt het WADA?
 - Prohibited at all times
 - Maskeermiddel
 - No threshold



Masking agents are drugs or compounds that are taken with the express purpose of hiding or "masking" the presence of specific illegal drugs that are screened for athletic drug testing. Masking agents have the potential to impair or conceal the banned substance in the urine. The most common masking agents include diuretics, epitestosterone, probenecid and plasma volume expanders.



Reactie Keisse

- Wat betreft de cathine: 'Ik heb Sinutab Forte genomen'
- Wat betreft de hydrochloorthiazide: 'Ik weet niet hoe dat in mijn lichaam komt'

=> WAAR KOMT DAT DAN WEL VANDAAN?

PS: Keisse wordt geschorst



Reactie Keisse

- Keisse schakelt hulp in van volgende mensen:
 - Prof. J. Delanghe (UZGent, zaak Rutger Beke)
 - Prof. H. Neels (Universiteit Antwerpen)
- Onze taak:
 - Gesprek met Iljo Keisse
 - Bestuderen en inschatten verhaal Iljo Keisse
 - Bestuderen dopingdossier
 - Eventueel actie ondernemen



Opvallende zaken

- Prof. Delbeke (DoCoLab) weigert een kwantificatie van HCT in de urine van Keisse uit te voeren (zowel bij A- als B-staal) => ?
- Vanuit het dopingdossier kunnen wij ruw schatten dat de concentraties HCT in de urine van Keisse extreem laag zijn (< 500 µg/L, terwijl therapeutische doseringen tot 19 mg/L gaan).
- De densiteit van de urine van Keisse werd gemeten en was 1.039 g/cm³ (normaalwaarden: 1.003-1.035 g/cm³) < > inname diureticum als maskeermiddel?

VERDER ONDERZOEK!!



**Wij gaan ervan uit dat
Keisse de waarheid spreekt,
maar waar komt die HCT
dan vandaan?**



Lijst medicatie 6-daagse Gent

Medicatie vermeld op het blad van de controle

Zitromax (Pfizer) - Pillen <i>Antibiotica</i>	<i>Niet genomen</i>
Sinutab forte (?) - Pillen <i>Pseudoefedrine</i>	<i>Niet genomen - staat erop om aan te geven dat ik pseudoefedrine genomen heb</i>
Nesivine (Merck) - Neusspray	<i>Meermaals p/d</i>
Locabiotai (Servier) - Inhaler	<i>Meermaals p/d</i>

Op voorschrift van de dokter van de ploeg

Stilnoct (?) - Pillen <i>slaapmiddel</i>	<i>1 a 2 p/d</i>
--	------------------

Van Daniel

Mosselsoep - <i>Drank suiker + alcohol + pseudo efidrine</i>	<i>Tijdens de wedstrijd</i>
Cirrus (?) - Pillen <i>pseudo efidrine</i>	<i>Voor de wedstrijd</i>
Suikerpilletje (?) - <i>GLURENORM GLIQUIBONE. MENARINI</i>	<i>Voor de wedstrijd</i>

Van Robert D'hondt verzorger

Immodium (?) - Zuigtablet <i>tegen diaree</i>	<i>Donderdag en vrijdag na diaree</i>
Ercefryl (?) - <i>Gelule</i>	<i>Donderdag en vrijdag 2x2 p/d</i>

Op eigen houtje (via)

Voor / na het ontbijt

Forticine extra (Medicem) - Pillen <i>multivitamine</i>	<i>1 p/d</i>
Spirulina (?) - Pillen <i>tegen vermoeidheid</i>	<i>Tot 6 p/d</i>
Fost print plus (Soria natural) - Drinkbare oplossing <i>Natural instant energy</i>	<i>1 p/d</i>
Neo genyl action (Therabel) - Drinkbare oplossing	<i>1 p/d</i>
Cromatonbic ferro (Menarini) - Drinkbare oplossing met poeder	<i>1 p/d</i>
Promagnor (Merck) - Poeder <i>hoog gedoseerd magnesium</i>	<i>half p/d</i>
Carnicor (Sigma) - Drinkbare oplossing	<i>1 p/d</i>
Imunoferron (?) - <i>Gelule</i>	<i>1 p/d</i>
Acetylcysteine (Sandoz) - Bruistabletten <i>maakt slijm los</i>	<i>1 p/d</i>
Hextril (Pfizer) - Spray <i>tegen mond en keel aandoeningen</i>	<i>2 a 3 p/d</i>
Orofar (Novartis) - Capsules <i>tegen keelpijn</i>	<i>2 a 4 p/d</i>

Voor / tijdens de wedstrijd

ZMA (Maximize) - Pillen <i>natural strenght booster</i>	<i>2 p/d</i>
Dynergo (Biodiphar) - Drinkbare ampullen <i>tegen vermoeidheid</i>	<i>Tot 4 p/d</i>
Guronsan - Bruistabletten <i>caffeine</i>	
Optalidon (Novartis) - Pillen <i>caffeine + paracetamol</i>	
Aspirine plus (Bayer) - Bruistabletten <i>paracetamol + cafeine</i>	
Cafeine pillen (Apotheker L. De Brabandere) - <i>Gelulen cafeine + pseudoefedrine + paracetamol + Adenosine 5 trifosfaat</i>	

Theoctoniel (Vadon) - pillen tegen versnoring 1x2 p/d.



Hoe gebeuren analyses?



Analytiek

- Geldt voor bloed, urine, zweet, speeksel, haar, nagels,...
- Ook voor analyses van poeders, pillen, dranken,...
- Probleemstelling: complexe mengsels => de “target analytes” scheiden van de dingen die we niet hoeven te zien (bvb. eiwitproteïnen, ureum,...)
- Ons labo:
 - Staalvoorbereiding
 - Scheiding van de componenten in de matrix mbv chromatografische technieken
 - Detectie van de gescheiden componenten met massaspectrometrie

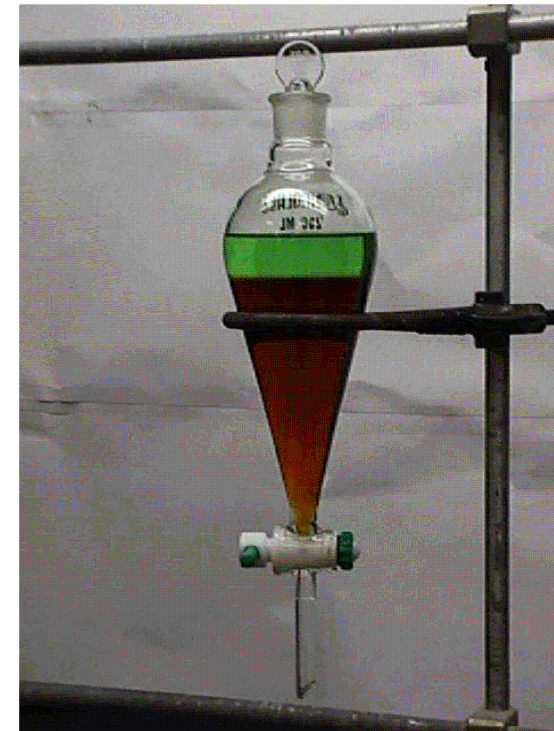


???

LABORESULTAAT

Staalvoorbereiding

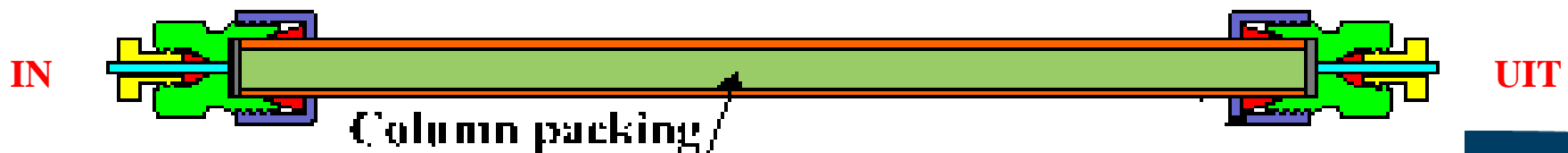
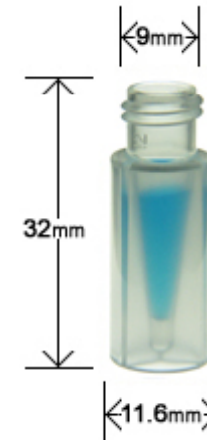
- Doel:
 - Opzuiveren
 - Aanconcentreren
- Technieken:
 - Proteïneprecipitatie
 - Centrifugatie
 - Vloeistof-vloeistofextractie
 - Vaste fase extractie
- Resultaat:
 - Vertrokken van bvb. 10 mL urine
 - Extract van 100 μ L
 - Interferenties verwijderd + 100 maal aangeconcentreerd





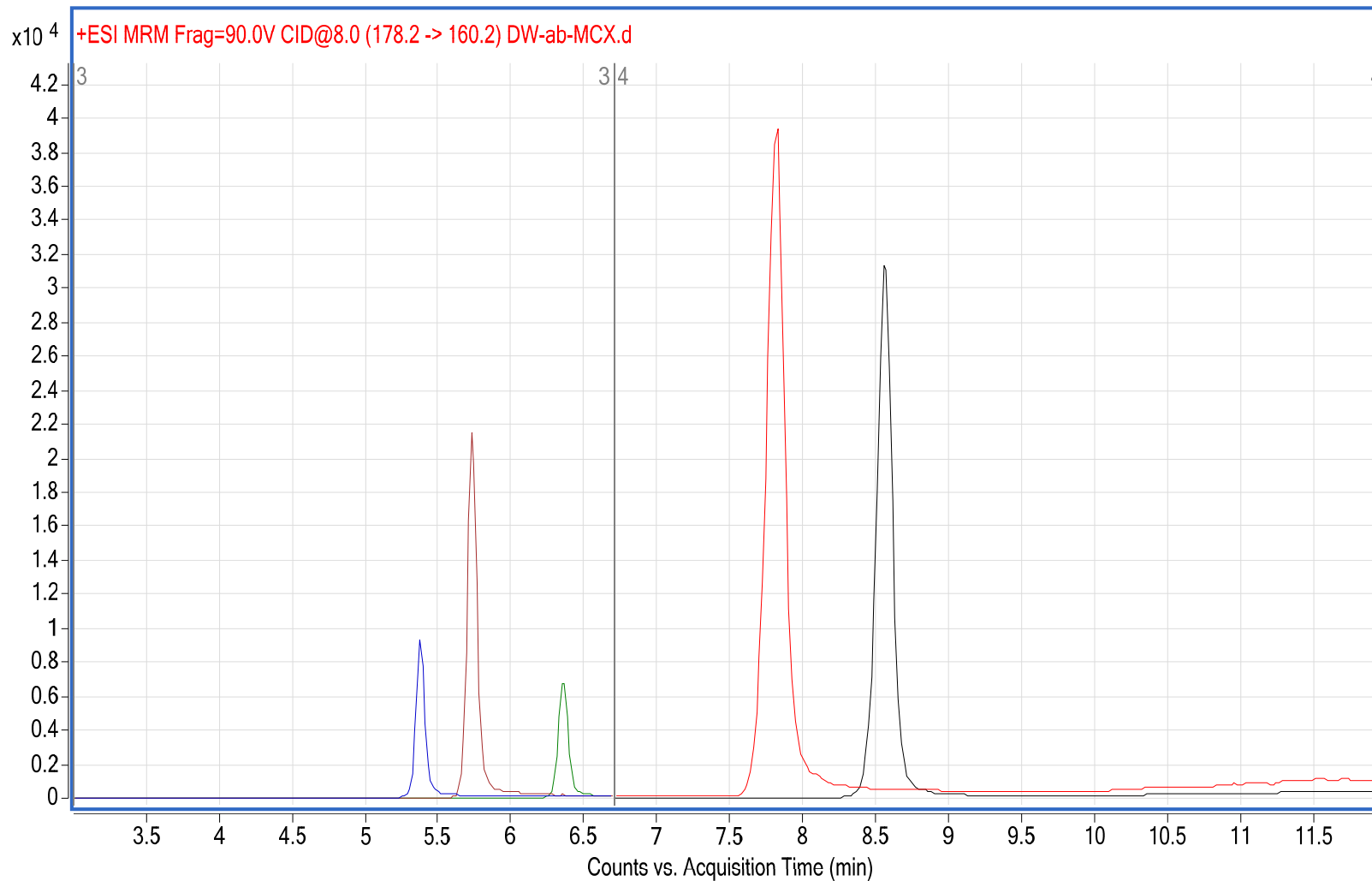
Chromatografie

- Doel:
 - Scheiden van componenten aanwezig in extract
- Technieken:
 - Vloeistofchromatografie
 - Gaschromatografie
- Resultaat:
 - Vertrokken van extract met verschillende componenten
 - Na scheiding komen componenten één voor één uit het chromatograisch systeem



Massaspectrometrie

- Doel:
 - Detecteren en visualiseren van componenten die uit chromatografisch systeem komen
- Werking:
 - Het moleculair gewicht van elke component wordt geanalyseerd
- Resultaat:
 - Chromatogrammen: verschillende signalen (pieken) op verschillende tijdstippen
 - Elke piek komt overeen met een specifieke component waarvan tijdstip en massa gekend is.
 - Interpretatie en kwantificatie is belangrijk
 - Extreem gevoelige technieken!!







Terug naar de zaak Keisse



Lijst medicatie 6-daagse Gent

Medicatie vermeld op het blad van de controle

Zitromax (Pfizer) - Pillen <i>Antibiotica</i>	<i>Niet genomen</i>
Sinutab forte (?) - Pillen <i>Pseudoefedrine</i>	<i>Niet genomen - staat erop om aan te geven dat ik pseudoefedrine genomen heb</i>
Nesivine (Merck) - Neusspray	<i>Meermaals p/d</i>
Locacortol (Servier) - Inhalator	<i>Meermaals p/d</i>
Op voorschrift van de dokter van de ploeg	
Stilnoct (?) - Pillen <i>slaapmiddel</i>	<i>1 a 2 p/d</i>

SLECHTS EEN

Van Daniel

Misselsoep (Dr. K. Sijber) - <i>alcohol + pseudoefedrine</i>	<i>tijdens de wedstrijd</i>
Stilnoct (?) - Pillen <i>slaapmiddel</i>	<i>voor de wedstrijd</i>
Soverpille (?) - <i>GLURE RM</i>	<i>voor de wedstrijd</i>

Van Robert D'hondt verzorger

Immodium (?) - Zuigtablet tegen <i>diarree</i>	<i>Donderdag en vrijdag na diarree</i>
Erceferyl (?) - Gelule	<i>Donderdag en vrijdag 2 x 2 p/d</i>

Op eigen houtje (via)

<u>Voor / na het ontbijt</u>	
Forticine extra (Medicem) - Pillen <i>multivitamine</i>	<i>1 p/d</i>
Spirulina (?) - Pillen <i>tegen vermoeidheid</i>	<i>Tot 6 p/d</i>
Fost print plus (Soria natural) - Drinkbare oplossing <i>Natural instant energy</i>	<i>1 p/d</i>
Nutragenyl (Thera) - Drinkbare oplossing	<i>1 p/d</i>
Crocinbioferro (Marini) - Drinkbare oplossing met <i>voeder</i>	<i>1 p/d</i>
Promagur (Merck) - <i>meder hooft gedoseerd magnesium</i>	<i>1 p/d</i>
Canicon (Gama) - Drinkbare oplossing	<i>1 p/d</i>
Imunoferro (?) - Gelule	<i>1 p/d</i>
Acetylcysteine (Sandoz) - Bruistabletten <i>maakt slijm los</i>	<i>1 p/d</i>
Hextrit (Pfizer) - Spray tegen <i>mond en keel aandoeningen</i>	<i>2 a 3 p/d</i>
Orofar (Novartis) - Capsules tegen <i>keelpijn</i>	<i>2 a 4 p/d</i>

Voor / tijdens de wedstrijd

ZMA (Maximize) - Pillen <i>natural strenght booster</i>	<i>2 p/d</i>
Dynergo (Biodiphar) - Drinkbare ampullen tegen <i>vermoeidheid</i>	<i>Tot 4 p/d</i>
Guronsan - Bruistabletten <i>caffeine</i>	
Optalidon (Novartis) - Pillen <i>caffeine + paracetamol</i>	
Aspirine plus (Bayer) - Bruistabletten <i>paracetamol + cafeine</i>	
Cafeine pillen (Apotheker L. De Brabandere) - Gelulen <i>caffeine + pseudoefedrine + paracetamol + Adenosine 5 trifosfaat</i>	

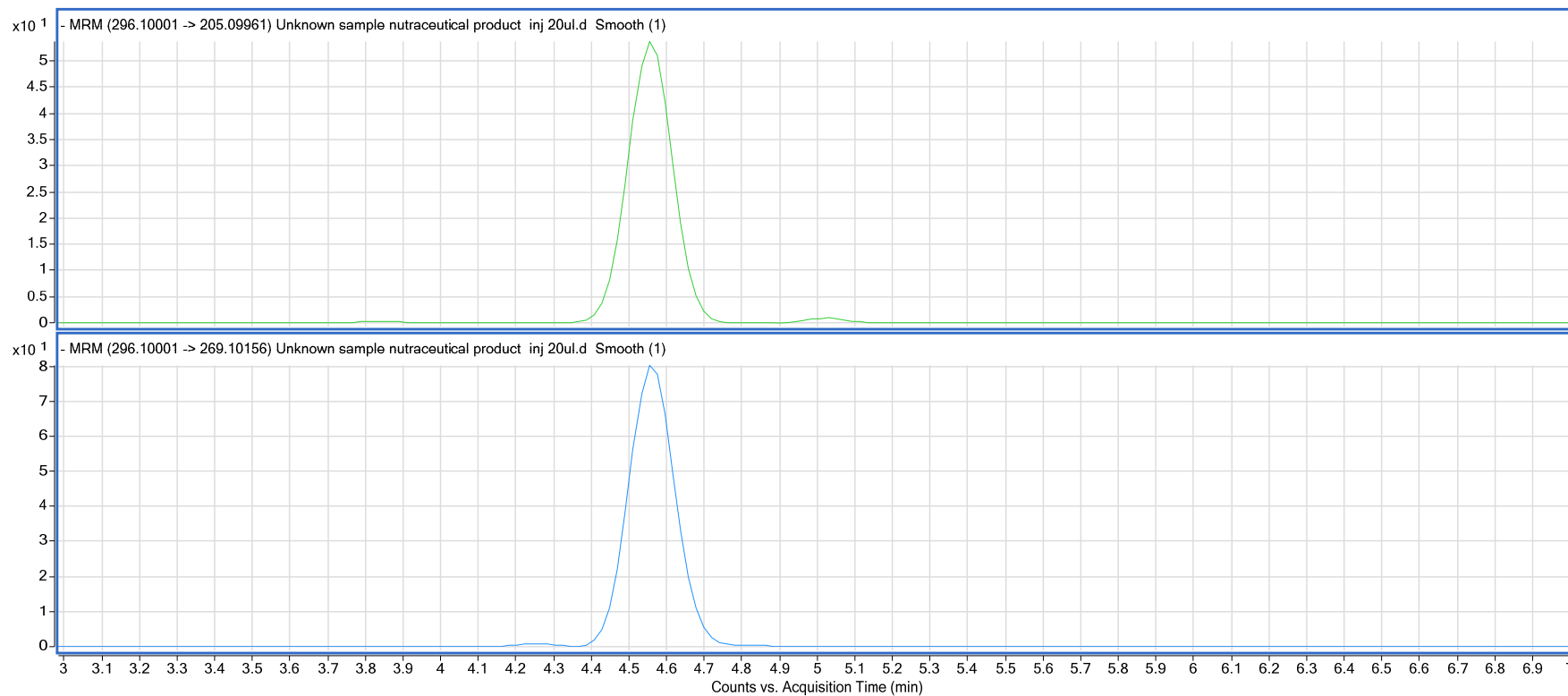
Theocaciel (Vadon) - pillen tegen <i>seraming</i>	<i>1 a 2 p/d</i>
---	------------------

OPLOSSING: ALLES ANALYSEREN!!



Analyses

- Op een tactische manier te werk gaan:
 - Geregistreerde geneesmiddelen niet analyseren (strengere eisen!)
 - Voedingssupplementen en magistrale bereidingen zijn mogelijke kanshebbers
- Bij de ZMA Natural Strength Booster gelulen van Maximize: bingo! (na analyse, her-analyse en her-her-analyse)
- 2 op 33 gelulen van het lot dat Keisse heeft gebruikt bevatten sporen HCT ($\sim 50 \mu\text{g}$ HCT/gelule)





Wat is ZMA?

- Voedingssupplement (minder streng gereguleerd dan geneesmiddelen)
- Geproduceerd door Aminolabs (niet de sterkste reputatie) voor Maximize (die nota bene sponsor is van Keisse!)



- Inhoud:
 - Magnesium
 - Zink
 - Vitamine B6

ZMA is een voedingssupplement bestaande uit zink, magnesium en vitamine B6. Tekort aan deze mineralen kan leiden tot lage testosteronspiegels en verminderde weerstand.

Het gebruik van ZMA kan zorgen voor meer spiermassa en kracht, versneld herstel en verhoogde natuurlijke testosteronspiegels.



Zaak Keisse

- 2/3/2009: Neerleggen van dossier bij KBWB met volgende punten:
 - 1) **Cathine als gevolg van Sinutab**
 - 2) **HCT aangetoond in ZMA capsules**
 - 3) **Hoge densiteit urine vs therapeutisch effect HCT**
 - 4) **Ontbreken concentraties HCT in urine**
- KBWB: cathine wordt niet verder onderzocht, HCT wordt in beraad gehouden



Zaak Keisse

- 20/4/2009: Aminolabs en Maximize leggen stukken neer bij KBWB => hebben analyses op loten Maximize ZMA laten doen. Niet relevant, want niet op hetzelfde lot als datgene waarvan Keisse ingenomen heeft.
- 8/6/2009: Aanstelling college van experts
- 14/10/2009: Conclusies experts:
 - HCT is ondubbelzinning aangetoond in ZMA
 - Er ontbreekt belangrijke informatie (concentratie in urine)
 - Er kan niet aangetoond worden of de ZMA gelulen de positieve plas hebben veroorzaakt



Zaak Keisse

- 2/11/2009: VRIJSPRAAK (2^e plaats zesdaagse Gent)
- 17/12/2009: Beroep van WADA bij TAS
- 1/6/2010: Zitting in Lausanne zonder volledig dossier (niet vertaald)
- 6/7/2010: Alsnog 2 jaar schorsing (tot 7/8/2011)
- 12/11/2010: Hof van beroep in Brussel: opheffing schorsing TAS (Keisse mag weer koersen, maar enkel in België)
- 8/11/2010: Keisse wint zesdaagse van Gent
- 7/5/2011: Intrekking opheffing schorsing (?)
- 7/8/2011: Keisse mag overal (maar niet in België) koersen
- 27/1/2012: Keisse mag weer in België koersen

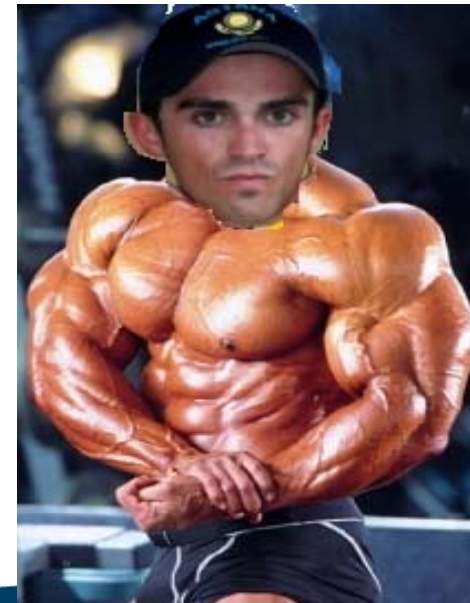
Andere dopingzaken

- Kevin Rans:
polsstokhoogspringer
- Test na EK 2009 positief op corticosteroiden
- Vrijspraak na aantonen van besmette cafeïnepillen (magistrale bereiding)
- IAAF in beroep:
 - drie maanden schorsing
 - zaak voor laten brengen (met kans op twee jaar schorsing)
- Gelijkaardig traject als Keisse



Andere dopingzaken

- Alberto Contador: wielrenner
- Test na Tour 2010 positief op clenbuterol
- Gemeten concentratie: 50 ng/l (zero zero zero zero ... cinco)
- In gecontamineerd voedsel?:
 - Niet bewezen
 - Toch vrijspraak van Spaanse Bond
- WADA-TAS gepland voor november
- Gelijkaardig traject als Keisse, dus normaal gezien valt een schorsing te verwachten (wegens gebrek aan bewijs)

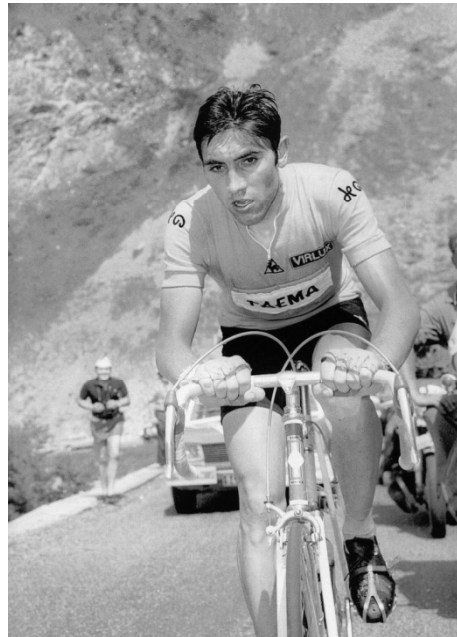


Andere dopingzaken

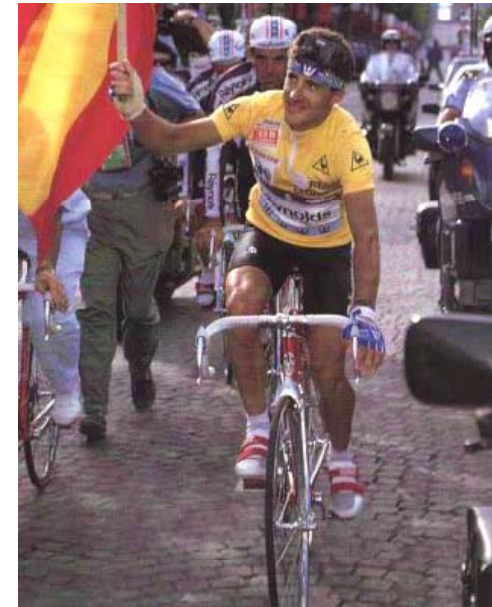
- Doping is van alle tijden:



Amfetamine



Pemoline, Reactivan



Probenicid

Andere dopingzaken

- En aanwezig in veel sporten:



Testosteron



Efedrine, cocaïne



Cannabis

Bedenkingen bij dopingbeleid

- 1) **Nultolerantie**: met de huidige technieken (ultragevoelig, cfr. Keisse, Contador,...) moet deze regel misschien herbekeken worden. Vaak worden er slechts niet-relevante sporen aangetroffen.
- 2) **De atleet is verantwoordelijk voor wat hij inneemt**: twijfelachtige redenering; het is onmogelijk om alles te laten analyseren! En op wat dan (hele dopinglijst)? Ter goeder trouw lijkt hier een belangrijk begrip.

Bedenkingen bij dopingbeleid

- 3) De internationale organisaties en bonden zouden zich moeten laten bijstaan door specialisten (nu vnl. juristen) die elke zaak apart moeten bekijken (cfr. Keisse: bijna drie jaar aan de gang en waarom?)

- 4) Doping aanpakken = dweilen met de kraan open. Als er een product verboden wordt, staat er de dag nadien een alternatief klaar (cfr. drugshandel). Waarschijnlijk lopen er een heleboel sporters niet tegen de lamp, simpelweg omdat de producten die ze nemen niet bekend zijn.

