

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

**Aan de inspecteur-generaal van de Nederlandse  
Voedsel- en Warenautoriteit**

**Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling  
& onderzoeksprogrammering**

**Advies over de risico's voor de volksgezondheid,  
de voedselveiligheid en het dierenwelzijn door de  
illegale toediening van rBST**

**Bureau Risicobeoordeling &  
onderzoeksprogrammering**

Catharijnesingel 59  
3511 GG Utrecht  
Postbus 43006  
3540 AA Utrecht  
www.nvwa.nl

**Contactpersoon**

T 088 223 33 33  
risicobeoordeling@vwa.nl

**Onze referentie**

NVWA/BuRO/2017/269

**Datum**

7 juli 2017

**Aanleiding**

De directie Handhaving van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) is van plan onderzoek te verrichten naar de toediening van het melkgift verhogende recombinant bovine somatotropine (rBST) aan melkkoeien in Nederland. Toediening van rBST is illegaal aangezien de Europese beschikking 1999/879/EG de toediening van rBST aan melkkoeien verbiedt, vooral vanuit het oogpunt van dierenwelzijnsaspecten (EFSA 2015). Voor het geval dat toediening van rBST wordt aangetoond, heeft de hoofdinspecteur van de divisie L&N aan de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering (BuRO) gevraagd:

*Welke risico's zijn er voor dier- en volksgezondheid, voedselveiligheid en dierenwelzijn, nadat rBST is aangetoond in tankmelk?*

**Aanpak**

Met de advies-aanvraag heeft L&N een opinie van het Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA, 2013) verstrekt, deze vormt de basis voor de onderhavige risicobeoordeling. De JECFA-opinie behartigt alleen onderzoek tot 2013 met de focus op risico's voor de volksgezondheid, waaronder de gevolgen van een toegenomen veterinair antibioticumgebruik als gevolg van een mogelijk verhoogde mastitis-incidentie door het gebruik van rBST. Daarom heeft BuRO op PubMed een aanvullende literatuurstudie verricht naar publicaties vanaf 2013 en effecten op de diergezondheid. Gebruikte zoektermen: 'bovine somatotropin' en 'bovine growth hormone', eventueel met 'recombinant en rBST'.

De gebruikte bronnen zijn veelal systematische reviews en meta-analyses. Bij de evaluatie van deze bronnen lag de nadruk op de bevindingen en niet op de toegepaste methodologie.

De vraag of het gebruik van een gentech hormoon bij voedsel leverende dieren maatschappelijk acceptabel is of dat het gedurende een langere periode regelmatig injecteren van een melkkoewille van het verhogen van de melkgift ethisch verantwoord is, vormen geen onderdeel van deze risicobeoordeling.

Bij de JECFA-analyse is geen rekening gehouden met de mogelijke ontwikkeling van antimicrobiële resistentie (AMR) in melkvee, melkveehouderijen en de mens. De analyse van de JECFA richt zich wel op blootstelling van mensen aan

antibioticaresiduen in de melk maar volgens EFSA moet ook rekening gehouden worden met blootstelling van mensen aan resistente kiemen afkomstig uit het melkveereservoir.

### **Bevindingen**

- De toediening van rBST aan melkkoeien vormt geen direct risico voor de voedselveiligheid, mits rBST wordt toegediend conform de registratiebeschikking van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Of andere doseringen of doseringsintervallen wel een risico vormen, kan niet worden geconcludeerd.
- Melk van met rBST behandelde melkkoeien wordt bij de verdere verwerking in de zuivelfabriek verdund met melk van onbehandelde dieren.
- rBST zelf heeft geen biologische activiteit bij mensen en wordt door pasteurisatie en door de spijsvertering geïnactiveerd.
- Er bestaat wetenschappelijke controverse over de indirecte effecten op de diergezondheid en het dierenwelzijn door een toegenomen veterinair antibioticumgebruik als gevolg van een mogelijk verhoogde mastitisincidentie door toediening van rBST. Volgens een Europese review en een Canadese metastudie leidt rBST-gebruik tot een aantasting van de diergezondheid en het dierenwelzijn terwijl dat volgens een recentere Amerikaanse metastudie niet het geval is.
- Het is niet uitgesloten dat rBST gebruik bijdraagt aan de AMR problematiek. Gezien het lage antibioticum gebruik in de Nederlandse melkveehouderij is de bijdrage aan het geheel van de AMR problematiek echter waarschijnlijk laag.

### **Aanbeveling**

#### ***Aan de inspecteur-generaal van de NVWA***

Handhaaf het bestaande Europese verbod op rBST-gebruik voor melkkoeien met het oog op de risico's voor het dierenwelzijn en de diergezondheid.

*Hoogachtend,*

*prof. dr. Antoon Opperhuizen  
directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering*

## Onderbouwing

### Achtergrond

#### *Wat is rBST?*

Somatotropines oftewel groeihormonen zijn eiwitten die in de hypofysevoorkwab worden aangemaakt en die bij dieren en mensen groei, cellulaire regeneratie en reproductie stimuleren (JECFA 2013). Deze effecten komen tot stand door regulatie van de eiwit, vet en koolhydraat metabolismes (EFSA 2015). De meeste anabole en groei bevorderende eigenschappen worden door 'insulin like growth factor I' (IGF-I) gemedieerd. In runderen is somatotropine een belangrijke regulator van de lactatie en circulerende BST concentraties korreleren positief met het niveau van de melkgift (EFSA 2015), zoals bij genetisch hoogwaardige melkkoeien wordt gezien (Bauman 1999).

Boviene somatotropine voor gebruik in melkvee wordt middels recombinante DNA technieken in *Escherichia coli* geproduceerd. Daarbij wordt het BST gen in de bacteriën cellen tot expressie gebracht door het in een plasmide in te bouwen en dit vervolgens in de cel te sluisen (Wingfield et al 1987).

Omdat rBST in het spijsverteringskanaal wordt afgebroken, moet het parenteraal door middel van een onderhuidse injectie worden toegediend. Commercieel gebruik van rBST werd in 1993 door de Amerikaanse FDA goedgekeurd. Volgens het registratie dossier van de FDA is de indicatie voor toediening van rBST (merknaam Posilac) verhoging van de melkproductie van lacterende melkkoeien. De typische respons van een melkkoe op de toediening van rBST is een verhoging van 4,5 kg van de dagelijkse melkgift.

De aanbevolen dosering is tweewekelijks 500 mg vanaf de negende week na het kalveren tot aan het eind van de lactatieperiode.

Behalve in de VS is het gebruik van rBST toegestaan in een aantal andere landen. Maar in verschillende landen is het verboden waaronder Canada, Australië, Nieuw-Zeeland, Japan, Israël en de lidstaten van de EU. Het verbod in de EU werd met het oog op dierenwelzijnsaspecten ingesteld (EFSA 2015).

#### *Mogelijke risico's voor voedselveiligheid/volksgezondheid*

JECFA heeft in 1993, 1999 en 2013 op verzoek van de Codex Alimentarius mogelijke risico's voor de volksgezondheid als gevolg van het gebruik van rBST onderzocht. Gelet op de afwezigheid van bioactiviteit na orale opname van rBST en IGF-I, lage concentraties en de niet toxische aard van de residuen van deze stoffen heeft JECFA in 1993 vastgesteld dat acceptable daily intake (ADI) waarden en maximum residue limits (MRLs) niet gespecificeerd hoeven te worden. De bezorgdheid over mogelijke gevaren voor de voedselveiligheid door het gebruik van rBST zijn vooral gerelateerd aan het IGF-I gemedieerde werkingsmechanisme en de immuunmodulerende eigenschappen van rBST. IGF-I heeft mogelijk een rol bij het ontstaan van bepaalde kankersoorten en gevreesd werd dat de immuunmodulerende eigenschappen van rBST bij runderen een effect zouden kunnen hebben op de expressie van virussen en prionen.

#### *rBST*

Menselijk en runder somatotropine verschillen qua structuur en de receptor affiniteit en zijn daarom soort specifiek (JECFA 2013). rBST vertoont dus in het menselijk lichaam geen biologische activiteit. Bovendien wordt rBST door hoge temperaturen (pasteurisatie, koken) gedenatureerd en tijdens de

maag/darmpassage afgebroken (JECFA 2013). Totale BST concentraties in melk van met rBST behandelde koeien verschillen niet van die van onbehandelde dieren (JECFA 2013).

#### *IGF-I en kanker*

IGF-1 van runderen is structureel identiek aan dat van mensen en heeft daarom in mensen waarschijnlijk een vergelijkbare biologische activiteit (JECFA 2013). Dit is relevant omdat er een verband wordt gelegd tussen IGF's en het ontstaan van kanker. Uit laboratorium onderzoek blijkt dat IGF's een sterk mitogeen en antiapoptotisch effect op diverse tumor cellen hebben en epidemiologische studies laten een verband zien tussen hoge concentraties IGF-1 in de bloedsomloop en een verhoogd risico op bepaalde kankersoorten (Yu en Rohan 2000). In een recente meta-analyse (Harrison et al 2017) werd een matig verband aangetoond tussen toenemende melkconsumptie en IGF-I spiegels in de bloedsomloop. Dezelfde analyse toont ook een matig verband tussen een toenemend risico op prostaat kanker en IGF-I aan. De auteurs concluderen aldus dat IGF-I een potentieel mechanisme voor de waargenomen associatie tussen melk consumptie en een verhoogd prostaat kanker risico is.

In rBST behandelde koeien zijn IGF-I concentraties in de melk significant verhoogd (gemiddeld 5.9 ng/ml vs. 3.7 ng/ml onbehandeld; JECFA 1993). De meeste IGF-I concentraties van behandelde dieren vallen echter binnen de normale fysiologische bandbreedte van lacterende koeien. Na toediening van rBST neemt de gemiddelde IGF-I tijdelijk tot 50% toe, de waargenomen toename ligt echter binnen de fysiologische schommelingen die bij onbehandelde koeien kunnen worden waargenomen.

In lichaamsweefsels (spier, lever, vet) van behandelde en onbehandelde runderen zijn rBST en IGF- concentraties niet significant verschillend. JECFA oordeelt dat het onwaarschijnlijk is dat eventueel licht verhoogde weefsel concentraties van belang zijn voor de gezondheid van mensen.

In vitro verteringsstudies tonen aan dat IGF-I snel door de enzymen van het spijsverteringsstelsel worden afgebroken. In dierproeven bleek de mate van afbraak door componenten in de melk of colostrum echter gereduceerd te zijn. In vivo onderzoek suggereerde dat tot 25% van het met de melk gegeven IGF-I uit de tractus digestivus kon worden geabsorbeerd hoewel uiteindelijk slechts een fractie de bloedsomloop bereikt (JECFA 2013).

Uit de review van JECFA (2013) blijkt dat melk consumptie tot een verhoogde IGF-I in humaan serum zou kunnen leiden, er werd echter onvoldoende bewijs gevonden dat deze toename het gevolg is van IGF-I uit de melk. Los van de vraag of IGF-I uit rBST behandelde melkkoeien tot verhoogde serum concentraties leidt, is de theoretische additionele bijdrage van IGF-I afkomstig uit rBST melk volgens JECFA verwaarloosbaar. De IGF-I blootstelling van een persoon die dagelijks 1.5 l rBST melk consumeert komt overeen met 0,79% van de hoeveelheid IGF-I die dagelijks in de tractus digestivus van mensen wordt afgescheiden en met 0,09% van de totale dagelijkse hoeveelheid IGF-I die in het lichaam van een volwassen mens wordt geproduceerd (JECFA 2013).

#### *IGF-I en Diabetes mellitus*

De consumptie van melk wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontstaan van jeugd (type I) diabetes. Daarbij zou het geven van koemelk aan zeer jonge kinderen met een nog niet volledig ontwikkeld spijsverteringsstelsel en een genetische predispositie voor type I diabetes, aanleiding geven tot de vorming

van antistoffen die kruis reageren met oppervlakte antigenen van bètacellen van de alvleesklier (JECFA 2013). Volgens de beschikbare bronnen is het niet waarschijnlijk dat IGF-I een rol speelt bij de pathogenese van type 1 of 2 diabetes bij mensen. Aangezien de samenstelling van de melk van rBST behandelde en onbehandelde koeien qua samenstelling niet van elkaar verschillen, vormt rBST melk geen additionele risico factor voor het ontstaan van diabetes (JECFA 2013).

#### *Antibiotica residuen als gevolg van mastitis therapie in rBST behandelde melkkoeien*

De Amerikaanse FDA constateerde in de aanloop naar de toelating dat het gebruik van rBST gepaard gaat met een toename van het relatieve mastitis risico. Tijdens een door het Center for Veterinary Medicine van de FDA in 1993 gehouden openbare hoorzitting werd naar voren gebracht dat de meeste mastitis gevallen (30 tot 50%) gedurende de eerste 60 dagen van de lactatie optreden, in welke periode rBST niet wordt toegediend. Bovendien werd naar voren gebracht dat het relatieve risico op mastitis ten minste 6,7 keer meer wordt beïnvloed door seizoenseffecten, >4,4 keer meer door het aantal drachten, >3,2 keer meer door kudde effecten en >4,8 keer meer door het stadium van de lactatie (Collier and Bauman 2014). Bewijzen voor een mogelijk verhoogde mastitis incidentie door rBST gebruik lopen uiteen. Een meta-studie uit 1998 vond een 25% verhoogde mastitis incidentie in rBST behandelde vs. onbehandelde kuddes terwijl uit de systematic review van JECFA (2013) naar sindsdien gepubliceerd onderzoek geen epidemiologische of klinische studies naar voren kwamen waarin een effect van rBST op de mastitis incidentie werd gezien. In een recentere meta-analyse uit 2014 (St. Pierre et al) werd geconstateerd dat in de eerdere meta-analyse uit 1998 ook data uit studies werden geëvalueerd met afwijkende rBST formuleringen, doses, doseringsintervallen en waarin rBST in uiteenlopende stadia van de dracht werd toegediend.

Het grote merendeel van de door JECFA (2013) gereviewde studies over het somatisch cel getal, een indicator voor subklinische mastitis, van rBST behandelde koeien liet geen verschil zien met dat van onbehandelde dieren. Een aantal studies wees echter een lage, tijdelijke verhoging van het somatisch cel getal bij rBST behandelde koeien uit.

Volgens JECFA (2013) is sinds de toelating van rBST in de VS geen sprake geweest van een toegenomen antibioticagebruik in de melkveehouderij. In het kader van post registratie monitoring naar onder andere antibiotica residuen in tankmelk bleek tussen 1998 en 2012 een gestage afname van het aantal monsters met niet compliante antimicrobiële residuen, waarbij in 1996 0,1% van de monsters residuen positief testten en in 2012 0,017%.

EFSA (2015) heeft de conclusie van de JECFA analyse, waarin er geen bewijs is dat rBST gebruik resulteert in een verhoogd risico voor de volksgezondheid door toegenomen antibiotica gebruik als gevolg van een verhoogde mastitis incidentie, tegen het licht gehouden. Bij de JECFA analyse is volgens EFSA alleen rekening gehouden met volksgezondheidsissues in relatie tot blootstelling van antibiotica residuen in melk. Andere aspecten zoals de mogelijke ontwikkeling van antimicrobiële resistentie (AMR) in melkvee en melkveehouderijen na behandeling met antibiotica en de mogelijke ontwikkeling van AMR in mensen als gevolg van blootstelling aan resistente bacteriën afkomstig uit het vee reservoir zijn echter niet onderzocht. EFSA is aldus van mening dat de zienswijze van JECFA op dit punt niet valide is.

*Effecten van rBST op retrovirus expressie en prionen*

Immuun modulerende effecten van BST deden zorgen rijzen dat er mogelijke invloeden zijn op de expressie van bovine retrovirussen en prion eiwitten. Volgens JECFA (2013) blijkt uit de literatuur niet dat rBST invloed heeft op de expressie van retrovirussen in runderen en dat er geen aanwijzingen zijn voor een directe link tussen rBST gebruik en BSE.

*Mogelijke risico's voor het dierenwelzijn*

Het Europese Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare heeft in 1999 een rapportage uitgebracht over dierenwelzijneffecten van het gebruik van rBST. De algemene conclusie van dit literatuuronderzoek is dat de toediening van rBST leidt tot een significante aantasting van het dierenwelzijn vanwege aandoeningen van de klauwen, mastitis, reproductie stoornissen en andere productie gerelateerde problemen. Bovendien leidt de injectie van rBST om de twee weken tot gelokaliseerde zwellingen die waarschijnlijk tot ongerief en daardoor tot een welzijnsaantasting leiden.

Volgens een meta-analyse van de Canadese Veterinary Medical Association (Dohoo et al 2003a, Dohoo et al 2003b) hebben rBST behandelde melkkoeien ondanks een verhoogde droogstof opname tegen het einde van de behandeling lagere 'body condition scores'. Toediening van rBST leidde tot een ongeveer 25 keer verhoogd mastitis risico en een 40 keer verhoogd risico op niet drachtig raken. rBST behandeling leidde naar schatting tot een 55 keer verhoogd risico op kreupelheid. Bovendien werden er aanwijzingen gevonden dat koeien na meerdere drachten een verhoogd risico hadden om geruimd te worden. Een recentere meta-analyse uit 2014 (St. Pierre et al.) vond geen aanwijzingen dat de toediening van rBST nadelige gevolgen heeft voor de gezondheid en het welzijn van melkkoeien. Met name werden geen effecten gezien op reproductie, en verhoogde kansen op kreupelheid, mastitis of vervroegde ruiming werden niet bevestigd. De auteurs voeren aan dat Dohoo et al. ook gegevens uit studies hebben geëvalueerd waarin andere rBST formuleringen werden gebruikt, verschillende doseringen en doseringsschema's werden gebruikt en waarbij rBST in uiteenlopende stadia van de lactatie werd toegediend.

## **Literatuur**

Bauman DE. Bovine somatotropin and lactation: from basic science to commercial application. *Domest Anim Endocrinol.* 1999 Oct;17(2-3):101-16.

Collier RJ, Bauman DE. Update on human health concerns of recombinant bovine somatotropin use in dairy cows. *J Anim Sci.* 2014 Apr;92(4):1800-7.

Dohoo IR, Leslie K, DesCôteaux L, Fredeen A, Dowling P, Preston A, Shewfelt W. A meta-analysis review of the effects of recombinant bovine somatotropin. 1. Methodology and effects on production. *Can J Vet Res.* 2003a Oct;67(4):241-51.

Dohoo IR, DesCôteaux L, Leslie K, Fredeen A, Shewfelt W, Preston A, Dowling P. A meta-analysis review of the effects of recombinant bovine somatotropin. 2. Effects on animal health, reproductive performance, and culling. *Can J Vet Res.* 2003b Oct;67(4):252-64.

EFSA 2015. EFSA's assistance for the 2015 Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Food (CCRVDF) in relation to rBST. EFSA supporting publications Volume 12, Issue 6 June 2015 828E

JECFA 2013. Recombinant bovine somatotrophins.

[http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/vetdrug/docs/15-2013-rbst.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/vetdrug/docs/15-2013-rbst.pdf)

Harrison S, Lennon R, Holly J, Higgins JPT, Gardner M, Perks C, Gaunt T, Tan V, Borwick C, Emmet P, Jeffreys M, Northstone K, Rinaldi S, Thomas S, Turner S, Pease A, Vilenchick V, Martin RM, Lewis SJ. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2017 Jun;28(6):497-528.

St-Pierre NR, Milliken GA, Bauman DE, Collier RJ, Hogan JS, Shearer JK, Smith KL, Thatcher WW. Meta-analysis of the effects of sometribove zinc suspension on the production and health of lactating dairy cows. *J Am Vet Med Assoc*. 2014 Sep 1;245(5):550-64.

Wingfield PT, Graber P, Buell G, Rose K, Simona MG, Burleigh BD. Preparation and characterization of bovine growth hormones produced in recombinant *Escherichia coli*. *Biochem J*. 1987 May 1;243(3):829-39.

Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Sep 20;92(18):1472-89.