

's-Gravenhage, 27 februari 1996

Het verzoek om advies van de Directeur Milieu, Kwaliteit en Gezondheid d.d. 1 maart 1995, kenmerk MKG/951063/AN, betreffende de aanwijzing van stoffen in het kader van artikel 66, eerste lid, onderdeel c, van de Gezondheids- en welzijnswet voor dieren (GWWD).

Naar aanleiding van bovengenoemd verzoek kan de Raad voor dierenaangelegenheden U het volgende mededelen.

Dit advies van de RDA is gebaseerd op een tweetal wetenschappelijke rapporten. Het eerste rapport is getiteld "De effecten van de toediening van stoffen op de gezondheid en het welzijn van dieren" en is opgesteld door het ID-DLO. Het behandelt de natuurwetenschappelijke en veterinaire technische aspecten (bijlage 1). Het tweede rapport is getiteld "Ethische aspecten van de toediening van stoffen aan dieren" en is opgesteld door Dr. L.C. Fretz en Dr. W. Sybesma. Dit rapport bevat een kader voor de ethische toetsing (bijlage 2). Beide rapporten zijn in de Afdeling biotechnologische vraagstukken van de Raad uitvoerig besproken en op grond van die besprekingen zonodig bijgesteld. Vervolgens zijn beide rapporten gebruikt voor het opstellen van de definitieve lijst met "problematische" stoffen. In de thans voorliggende definitieve versies van beide rapporten zijn de inzichten die hierbij zijn opgedaan zo volledig mogelijk verwerkt.

In het ID-DLO-rapport wordt een veel groter aantal categorieën stoffen behandeld dan voorkomen op de definitieve lijst met "problematische" stoffen die is opgenomen in dit advies. Dit komt omdat de Afdeling in eerste instantie een veel bredere intuïtieve lijst met "problematische" stoffen heeft opgesteld en aan het ID-DLO voor nader onderzoek heeft aangeboden. Een belangrijk aantal van de stoffen op deze voorlopige lijst is niet op de definitieve lijst met "problematische" stoffen gekomen, omdat bij een nadere analyse bleek dat tegen het gebruik van deze stoffen, op basis van de GWWD, geen overwegende bezwaren bestaan.

De Raad heeft bij de beoordeling of een (categorie) stof(fen) op de lijst met "problematische" stoffen hoorde steeds de criteria gehanteerd, die genoemd worden in artikel 66, lid 3, van de GWWD. Een (categorie) stof(fen) werd als "niet-problematisch" beschouwd wanneer:

- a. de toediening van de stof aan een dier geen onaanvaardbare gevolgen voor de gezondheid of het welzijn van het dier heeft; en
- b. tegen de toediening geen ethische bezwaren bestaan.

Het laatste criterium vraagt nog enige toelichting. Door de Raad zijn "ethische bezwaren" hier geïnterpreteerd als ethische bezwaren binnen het kader van de GWWD. In het rapport over het ethische toetsingskader wordt hier nader op ingegaan. Korthedshalve kan worden gesteld dat ethische bezwaren in het rapport worden geïnterpreteerd als dierethische bezwaren. De Raad heeft deze visie unaniem overgenomen.

De Raad wil er in dit verband op wijzen, dat tegen het toepassen van bepaalde categorieën stoffen, die op grond van bovenstaande interpretatie niet voorkomen op de lijst met "problematische" stoffen, wel anderssoortige bezwaren, die buiten het kader van de GWWD vallen, blijven bestaan. Men kan daarbij bijvoorbeeld denken aan het toedienen van kleurstoffen via het veevoeder, hetgeen onder bepaalde voorwaarden door de EU wordt toegestaan. Hiertegen bestaan geen dierethische bezwaren en ook zijn er zover bekend geen nadelige gevolgen voor de gezondheid of het welzijn van het dier. Desalniettemin kan men van mening zijn dat er bezwaren zijn tegen de toepassing van deze kleurstoffen omdat deze de consument kunnen misleiden.

Overigens bestaan tegen een geheel anderssoortig gebruik van kleurstoffen, namelijk het kleuren van siervissen door injecties, wel dierethische bezwaren. Aangezien deze methode niet is toegelaten en het om een geïsoleerde vorm van gebruik gaat, wordt hieraan in dit advies verder geen aandacht besteed.

Hieronder treft U de specifieke antwoorden op de vragen a, b en c van de adviesaanvraag aan.

**Vraag a:** Wetenschappelijke criteria voor het meten van de effecten die toediening van een stof op de gezondheid of het welzijn van een dier kunnen hebben.

**Antwoord:**

Stoffen kunnen voor zeer verschillende doelen aan een dier worden toegediend. Bij de voorbereiding van dit advies is gebleken dat het niet zozeer de stof zelf is, maar een bepaalde toepassing van de stof, die een probleem kan vormen. Ten behoeve van dit advies is dan ook een onderscheid gemaakt in verschillende typen gebruiksdoelen:

1. Gebruik van geregistreerde diergeneesmiddelen voor diergeneeskundige toepassingen.
2. Diergeneeskundig gebruik van niet voor de beoogde toepassing geregistreerde (dier)geneesmiddelen (off-label use in de zin van de Diergeneesmiddelenwet).
3. Gebruik van geregistreerde diergeneesmiddelen of toegelaten toevoegingsmiddelen voor niet-diergeneeskundige toepassingen in diervoeders.
4. Overig niet-diergeneeskundig gebruik van stoffen.

Aan de afweging die ten grondslag ligt aan het diergeneeskundig gebruik van een middel, namelijk hoe het gebruik van een middel de gezondheid van het dier optimaal ten goede kan komen, heeft dit advies niet veel toe te voegen. De Raad adviseert dan ook om een vrijstelling te verlenen voor het diergeneeskundige gebruik (gebruikstypen 1 en 2) van vergunningplichtige stoffen.

De Raad verstaat hierbij onder diergeneeskundig gebruik het, op basis van onderzoek en diagnosestelling, voorschrijven, toepassen en afleveren van geregistreerde diergeneesmiddelen volgens de beschikking en/of bijsluiters. Aan bovengenoemde vrijstelling zou voor iedere categorie vergunningplichtige stoffen op basis van indicatie afzonderlijk invulling kunnen worden gegeven. Op die wijze kan beter worden ingespeeld op specifieke problemen. Een voorbeeld van een dergelijke specifieke vrijstelling bestaat nu al, voor het therapeutisch gebruik van steroïdhormonen, in de Verordening verbod toediening van bepaalde stoffen met hormonale werking (PVV) 1987.

Problemen met de toepassing van een stof ontstaan met name wanneer het gaat om het niet-diergeneeskundig gebruik van stoffen (gebruikstype 3 en 4). Het gebruiksdoel is hier doorgaans bevordering van de productie. Niet-diergeneeskundig gebruik van een stof leidt tot een heel andere afweging tussen de positieve en de negatieve effecten van de toediening dan het geval is bij diergeneeskundig gebruik. Terwijl het bij het diergeneeskundige gebruik, zoals eerder gezegd,

gaat om het bereiken van een optimale gezondheid van het dier, gaat het bij produktiedoelen doorgaans over een afweging tussen economische belangen en de negatieve gevolgen voor gezondheid en/of welzijn van het dier.

Gezien het bovenstaande richten de hieronder genoemde wetenschappelijke criteria voor het meten van de effecten van toediening van een stof op de gezondheid en het welzijn zich dan ook met name op stoornissen die als gevolg van het toedienen van deze stoffen kunnen ontstaan en niet of veel minder op de positieve gevolgen bij diergeneeskundig gebruik.

Als (ongewenst) gevolg van het toedienen van een stof kunnen vier (onderling verbonden) typen stoornissen onderscheiden worden, te weten gedragsstoornissen, functiestoornissen, een verhoging van het ziekterisico, en een afname van de kwaliteit van het nageslacht. Voor al deze typen stoornissen, zij het voor het eerste type in geringe mate, geldt dat deze ook worden geëvalueerd bij de registratie van diergeneesmiddelen. De gedragsstoornissen en functiestoornissen zijn verder onderverdeeld in stress, stereotiep gedrag, agressief gedrag, angst en apathie enerzijds, en stofwisselingsstoornissen, bewegingsstoornissen en immunosuppressie anderzijds. Vervolgens is vastgesteld hoe en in welke mate de bedoelde stoornissen objectief zijn vast te stellen. Dit laatste heeft geleid tot een lijst van criteria (zie Tabel 1) voor het meten van effecten. Deze lijst met criteria is bij het opstellen van het ID-DLO-rapport tevens gebruikt voor de evaluatie van de onderzochte literatuur.

De criteria geven aan waarnaar wordt gekeken. Hoe zwaar bepaalde waarnemingen dienen te worden meegewogen is een volgende vraag. Bij het opstellen van het ID-DLO-rapport en bij het vaststellen van dit advies zijn daarbij de volgende normen gehanteerd:

- Het aantal verschillende bijwerkingen is in beschouwing genomen.
- Naarmate bijwerkingen verder ingrijpen in het normaal functioneren van het dier, zijn deze als ernstiger beoordeeld.
- De ernst van de bijwerkingen is als groter beschouwd naarmate de frequentie en de duur van de bijwerkingen groter bleek.
- De ernst van de bijwerkingen is afgezet tegen het belang van de behandeling voor het dier. Is er sprake van een diergeneeskundig voordeel voor het dier? Wat zijn de gevolgen voor het dier indien van toepassing van de betreffende stof wordt afgezien? Wat is de aangetoonde werkzaamheid van de stof? Zijn er alternatieven beschikbaar?
- Bijwerkingen die optreden bij voorgeschreven doseringen dan wel bij doseringen benodigd om een gewenst niet-toegelaten, niet-diergeneeskundig doel te bereiken zijn als ernstiger beoordeeld dan bijwerkingen die slechts of vooral optreden bij overdoseringen.

Voor een uitvoeriger verantwoording van bovenstaande criteria wordt verwezen naar de inleiding van het ID-DLO-rapport, dat op dit punt door de Raad volledig wordt onderschreven.

**Vraag b:** De ontwikkeling van een kader voor de ethische toetsing van stoffen die het functioneren van een dier kunnen veranderen.

**Antwoord:**

Bij de beantwoording van vraag c, de vraag welke stoffen of categorieën van stoffen eventueel vergunningplichtig gemaakt dienen te worden, heeft de Raad gebruik gemaakt van het toetsingskader dat staat beschreven in het rapport van Fretz en Sybesma. Daarbij is naar de mening van de Raad gebleken dat het in dit rapport neergelegde toetsingskader in praktische zin goed bruikbaar is als kader voor de ethische toetsing van stoffen die het functioneren van een dier kunnen veranderen. Wel was de Raad van mening dat het rapport onvoldoende overtuigende argumenten bevat voor de stellingname dat "respect voor de integriteit van het dier" niet als basisbeginsel, maar als toetsingscriterium dient te worden begrepen. Met deze stellingname wijkt het rapport duidelijk af van de mening van de Raad, zoals neergelegd in zijn advies van 20 december 1994 (aangaande het rapport Fretz/Vorstenbosch betreffende het toetsingskader voor biotechnologische handelingen bij dieren).

Voorts was de Raad van mening dat het begrip "intrinsieke waarde" een duidelijker definitie of omschrijving behoeft dan thans in het rapport wordt gegeven. Bij deze nadere omschrijving zou aansluiting kunnen worden gezocht bij het aangehaalde artikel van Grommers et al. (1995).

De Raad hecht eraan op één verder punt te wijzen. Het genoemde toetsingskader is ontwikkeld en bedoeld voor de beslissing of stoffen dan wel categorieën van stoffen ethisch problematisch zijn en dus vergunningplichtig zouden moeten worden gemaakt. Voor het beantwoorden van de vraag of in concrete gevallen vergunning moet worden verleend voor het gebruik van een eenmaal vergunningplichtig gemaakte stof, vormt het in het rapport geschetste toetsingskader weliswaar een bruikbare basis, maar is een diepgaander afweging tussen doel en middel noodzakelijk. Daarbij zouden ook andere, vooralsnog niet in het toetsingskader Fretz/Sybesma opgenomen criteria, aan de orde kunnen komen. Naar de mening van de Raad is de verdere ontwikkeling van het toetsingskader voor de toepassing op concrete gevallen bij uitstek een taak van de toekomstige Commissie biotechnologie bij dieren.

In relatie tot het bovenstaande adviseert de Raad om, wanneer mocht worden besloten om artikel 66, lid 1, onderdeel c, van de GWWD in werking te laten treden, het toetsingskader na enige jaren te laten evalueren, waarbij tevens aandacht kan worden besteed aan de hierboven gemaakte opmerkingen.

**Vraag c:** Welke stoffen of categorieën van stoffen aan de voorvermelde toetsing onderworpen dienen te worden en derhalve eventueel vergunningplichtig gemaakt dienen te worden.

**Antwoord:**

De Raad zal deze vraag in twee stappen beantwoorden. Als eerste zal hij aangeven of een stof al dan niet als problematisch moet worden beschouwd. Als tweede zal worden aangegeven of dit, gezien de ernst van de problematiek en de bestuurlijk/juridische randvoorwaarden, ook betekent dat de betreffende (categorie) stof(fen) naar de mening van de Raad vergunningplichtig gemaakt moet worden.

### 1. Onthoornpasta

Onthoornpasta is naar de mening van de Raad een zeer problematische stof waarvan het toedienen onaanvaardbare gevolgen heeft voor de gezondheid en het welzijn. De verhouding tussen doel en middel (proportionaliteit) is bij deze stof totaal verstoord en er zijn goede alternatieven. Op grond van de laatste overwegingen bestaan er ook onoverkomelijke ethische bezwaren tegen het toedienen van deze stof. Naar de mening van de Raad zou deze stof vergunningplichtig moeten worden gemaakt en zou bovendien op basis van artikel 68, lid 2, moeten worden bepaald dat geen vergunning kan worden verleend. De Raad wijst erop dat hij reeds eerder (in zijn advies over het Ingrenpenbesluit) heeft aangedrongen op een verbod op het gebruik van onthoornpasta. Het verbod op het gebruik van onthoornpasta, in welke vorm dan ook, dient zo spoedig mogelijk geëffectueerd te worden.

### 2. Glucocorticosteroiden

Het gebruik van deze stoffen als groeibevorderaar is naar de mening van de Raad, zowel vanwege de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het dier als op ethische gronden, met name vanwege de aantasting van de integriteit en de verhouding tussen doel en middel (proportionaliteit), problematisch. Hoewel op theoretische gronden de effectiviteit van deze stoffen als groeibevorderaar twijfelachtig is, valt in de praktijk misbruik waar te nemen, met name in combinatie met andere groeibevorderaars. Tegen het diergeneeskundige gebruik conform de registratievoorwaarden als diergeneesmiddel bestaan geen bezwaren. De Raad adviseert deze stoffen vergunningplichtig te maken, waarbij het diergeneeskundige gebruik vrijgesteld kan worden.

Van een aantal categorieën van stoffen (3 tot en met 6) heeft de Raad vastgesteld dat het gebruik problematisch is. Gezien het feit dat verboden voor de toediening van deze stoffen reeds in regelgeving zijn neergelegd, acht de Raad het instellen van een vergunningplicht in dit stadium niet aan de orde. Mochten onverhoopt bestaande verboden worden opgeheven, dan zal de Raad opnieuw een standpunt bepalen over de wijze waarop het gebruik van deze stoffen zo effectief mogelijk kan worden tegengegaan.

### 3. Androgenen, oestrogenen en progestagenen

Het gebruik van deze stoffen als groeibevorderaar is naar de mening van de Raad, zowel vanwege de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het dier als op ethische gronden, met name vanwege de aantasting van de integriteit en de verhouding tussen doel en middel, problematisch. Tegen het diergeneeskundige gebruik voor therapeutische doeleinden bestaan geen bezwaren. Naar de mening van de Raad zou deze categorie stoffen in principe vergunningplichtig gemaakt dienen te worden. De Raad geeft er echter de voorkeur aan om het bestaande verbod op het gebruik van deze stoffen als groeibevorderaar op basis van EU-regelgeving en de Verordening verbod toediening van bepaalde stoffen met hormonale werking (PVV) 1987 te handhaven. Dit verbod biedt betere voorwaarden voor het toezicht en de handhaving dan een vergunningstelsel.

### 4. Steroïdhormoonimplantaten

Het gebruik van deze stoffen als groeibevorderaars is naar de mening van de Raad, zowel vanwege de onzekerheid over de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het dier als op ethische gronden, met name vanwege de aantasting van de integriteit en de verhouding tussen doel en middel, problematisch. Naar de mening van de Raad zou deze categorie stoffen in principe vergunningplichtig gemaakt dienen te worden. Om dezelfde reden als genoemde onder punt 3 geeft de Raad echter de voorkeur aan het handhaven van de bestaande verboden.

### 5. $\beta$ -agonisten

Het gebruik van deze stoffen als groeibevorderaar is naar de mening van de Raad, zowel vanwege de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het dier als op ethische gronden, met name vanwege de aantasting van de integriteit en de verhouding tussen doel en middel, problematisch. Naar de mening van de Raad zou deze categorie stoffen in principe vergunningplichtig gemaakt moeten worden. Ook bij deze stoffen geeft de Raad er echter de voorkeur aan om het bestaande verbod op basis van de Verordening stoffen met sympathicomimetische werking (PVV) 1991 te handhaven.

### 6. Somatotropinen

Het gebruik van deze stoffen als produktiebevorderaar is naar de mening van de Raad, zowel vanwege de gevolgen voor de gezondheid en het welzijn van het dier als op ethische gronden, met name vanwege de aantasting van de integriteit en de verhouding tussen doel en middel, problematisch. De Raad weegt daarbij de nadelige gevolgen van het gebruik van BST op de gezondheid en het welzijn van het dier, die met name optreden bij slecht management, zwaarder dan in het ID-DLO-rapport is gebeurd. Bovendien merkt de Raad op dat de effecten van andere somatotropines, zoals PST, waarschijnlijk ernstiger zijn dan die van BST. Naar de mening van de Raad zou deze categorie stoffen in principe vergunningplichtig gemaakt moeten worden. Ook bij deze stoffen geeft de Raad er echter de voorkeur aan wanneer de bestaande verboden op basis van EU-regelgeving en de Diergeneesmiddelenwet gehandhaafd blijven.

### 7. Immunomodulatoren voor produktie van antistoffen voor humaan gebruik

Momenteel wordt aanzienlijk geïnvesteerd in onderzoek naar de ontwikkeling van immunomodulatoren die tot doel hebben door middel van vaccinatie de koe aan te zetten tot de produktie en uitscheiding, in colostrum of melk, van specifieke antistoffen voor humaan gebruik. Mogelijk zullen in de nabije toekomst een aantal van deze produkten op de markt komen. Daarmee zou er sprake zijn van een geheel nieuwe vorm van dierlijke produktie.

Naar de mening van de Raad is momenteel nog te weinig bekend over de gevolgen van deze nieuwe produktiemethode voor de gezondheid en het welzijn van het dier om een definitieve uitspraak te doen of deze categorie stoffen op die gronden problematisch is. Evenmin kan een definitieve uitspraak worden gedaan over de ethische aanvaardbaarheid. Door bepaalde stoffen uit deze categorie zou echter de integriteit van het dier kunnen worden aangetast. Zolang niet bekend is om welke stoffen het gaat en welke voordelen de mens daarvan heeft, kan geen goede afweging tussen doel en middelen worden gemaakt. Vanwege al deze onzekerheden is de Raad van mening dat de ontwikkelingen op dit terrein nauwkeurig gevolgd moeten worden. De Raad adviseert om deze stoffen wel vergunningplichtig te maken, maar via artikel 68, lid 1, weer een categorale vrijstelling van de vergunningplicht te verlenen op voorwaarde dat het gebruik wordt gemeld bij de Commissie biotechnologie bij dieren. Teneinde te waarborgen dat deze melding enerzijds voldoende inzicht geeft in het voorgenomen gebruik en anderzijds niet tot extra uitvoeringslasten voor het onderzoek en het bedrijfsleven leidt, wordt aanbevolen voor deze melding hetzelfde dossier te gebruiken als voorgelegd dient te worden aan de dierexperimentencommissie. Van de Commissie biotechnologie bij dieren mag verwacht worden dat zij de ontwikkelingen op dit terrein nauwkeurig volgt en aan de Minister meldt wanneer deze ontwikkelingen aanleiding zouden geven om de categorale vrijstelling te limiteren of in te trekken.

### 8. Toevoegingsmiddelen II (groeibevorderende stoffen die vallen onder groep K van de Europese regelgeving betreffende toevoegingsmiddelen)

Het gaat hier om door de EU toegelaten veevoederadditieven met een groeibevorderende werking, die reeds bij een tweevoudige overdosering ernstige nadelige gevolgen voor de gezondheid en het

welzijn van het dier kunnen hebben. Naar de mening van de Raad zijn deze stoffen problematisch. Gezien de Europese regelgeving terzake en de goede mogelijkheden om met behulp van andere instrumenten de problematiek tot aanvaardbare proporties terug te brengen, adviseert de Raad deze stoffen niet onder de vergunningplicht te brengen. Wel adviseert de Raad de toelatingsvoorwaarden voor deze groep stoffen in Brussel opnieuw ter discussie te stellen. Ook adviseert de Raad om een beleid gericht op het voorkomen van overdosering te voeren. GMP-codes kunnen daarbij een goed instrument zijn.

#### 9. Gonadotrofinen en prostaglandinen

Het gaat hier om een categorie stoffen die als geregistreerd diergeneesmiddel worden gebruikt voor vruchtbaarheidsmodulatie bij dieren. Deze stoffen hebben geen of slechts zeer geringe nadelige gevolgen voor de gezondheid of het welzijn van het dier. Wel is er in een beperkte mate sprake van een aantasting van de integriteit van het dier. De Raad vindt deze stoffen dan ook in beperkte mate problematisch. Gezien de beperkte problematiek adviseert de Raad om ze vooralsnog niet vergunningplichtig te maken. Wel adviseert de Raad om een TA-studie naar het structureel gebruik van deze stoffen te laten uitvoeren.

#### 10. Immunomodulatoren gericht op het voorkomen van ongewenste dracht of op castratie

Enkele leden van de Raad zijn van mening dat deze categorie stoffen problematisch is en vergunningplichtig gemaakt zou moeten worden. De meerderheid van de Raad is echter van mening dat, afgewogen tegen het al dan niet verdoofd chirurgisch onvruchtbaar maken van een dier, zoals toegestaan in artikel 40, lid 2, onder a, van de GWWD, deze categorie stoffen niet zodanig problematisch is dat zij vergunningplichtig moet worden gemaakt.

Indien op afzienbare termijn andere typen immunomodulatoren gericht op het veranderen van het functioneren van het dier, bijvoorbeeld immunomodulatoren gericht tegen agressief gedrag, in ontwikkeling zouden worden genomen, zou voor deze stoffen naar de mening van de Raad een nieuwe afweging moeten worden gemaakt. Momenteel zijn hierover nog onvoldoende gegevens bekend.

De Voorzitter

De Secretaris

Prof.Dr. S.G. van den Bergh

Dr. M.H. de Jong