

Dierexperimenteel jaarverslag

2016



Universiteit Leiden

Inleiding

Binnen de Universiteit Leiden wordt veel onderzoek gedaan. Hierbij wordt ook dierexperimenteel onderzoek verricht. De Universiteit is zich bewust van het feit dat bij dierexperimenten waar mogelijk een nog grotere zorgvuldigheid betracht moet worden dan bij niet-diergebonden onderzoek. Om hieraan uitvoering te geven is transparantie een voorwaarde en wordt er gewerkt volgens de gedragscode “Openheid Dierproeven”.

Voor u ligt dan ook een verslag over het jaar 2016 over het proefdierkundig onderzoek bij de Universiteit Leiden.

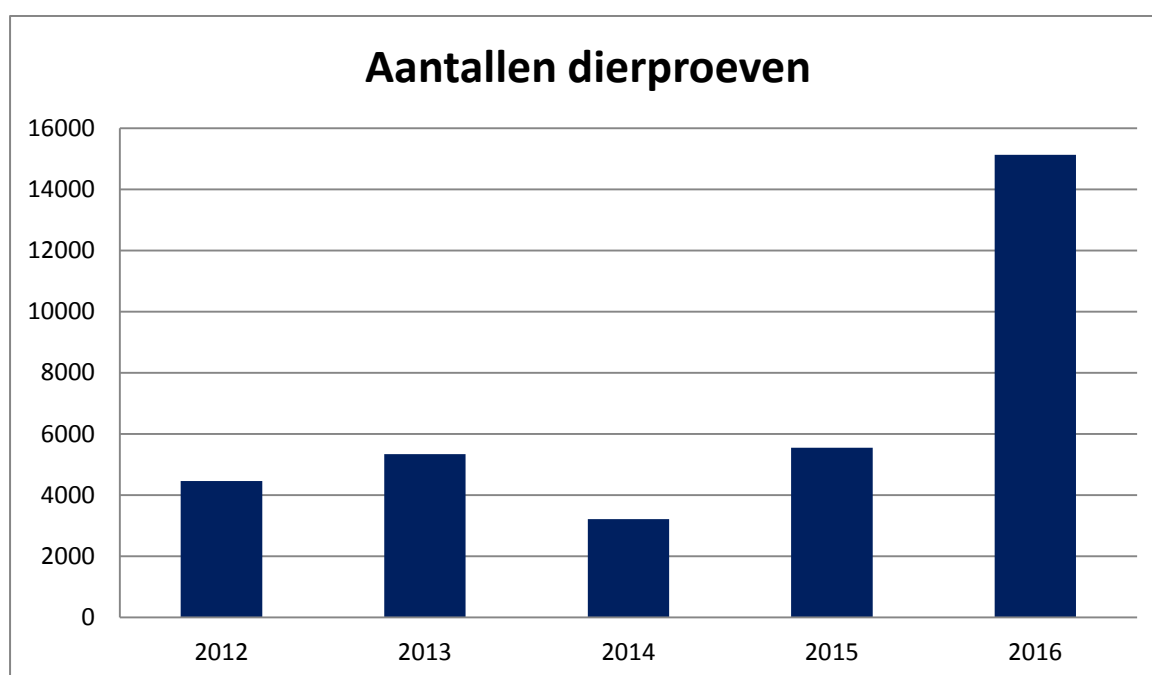
Inhoudsopgave

- 1 **Inleiding**
- 3 **Kerngetallen dierproeven**
- 6 **Onderzoekslijnen bij de Universiteit Leiden**
 - IBL - Animal Sciences and Health
 - LACDR - Proefdiergebruik en geneesmiddelenonderzoek
- 8 **Traject naar een dierproef**
 - Vergunninghouder en onderzoekers
 - Dierexperimentencommissie
 - Instantie voor Dierenwelzijn
- 10 **Onderwijs**
- 11 **Proefdierfaciliteiten**
 - Klimaat en verzorging
 - Dieren in experiment
- 12 **Alternatieven voor dierproeven binnen de Universiteit**
 - Vervanging
 - Vermindering
 - Verfijning
- 13 **Regelgeving Dierproeven**
 - Wetgeving
 - Code of Practices
 - Aanvullende Richtlijnen

Kerngetallen dierproeven

Sinds 1987 heeft de Universiteit Leiden een vergunning om dierproeven te mogen uitvoeren. Vanwege de verschillende disciplines en opleidingen heeft de Universiteit een breed scala aan dierproeven. Dit betreft zowel biomedisch onderzoek als ook biologisch onderzoek.

Jaarlijks wordt aan de NVWA gerapporteerd over de aantallen uitgevoerde dierproeven, de doelen waarvoor deze zijn uitgevoerd en de aanwezige proefdieren over het afgelopen jaar. Een dierproef is hierbij gedefinieerd als elk experiment op één dier dat in dat jaar is afgerond.

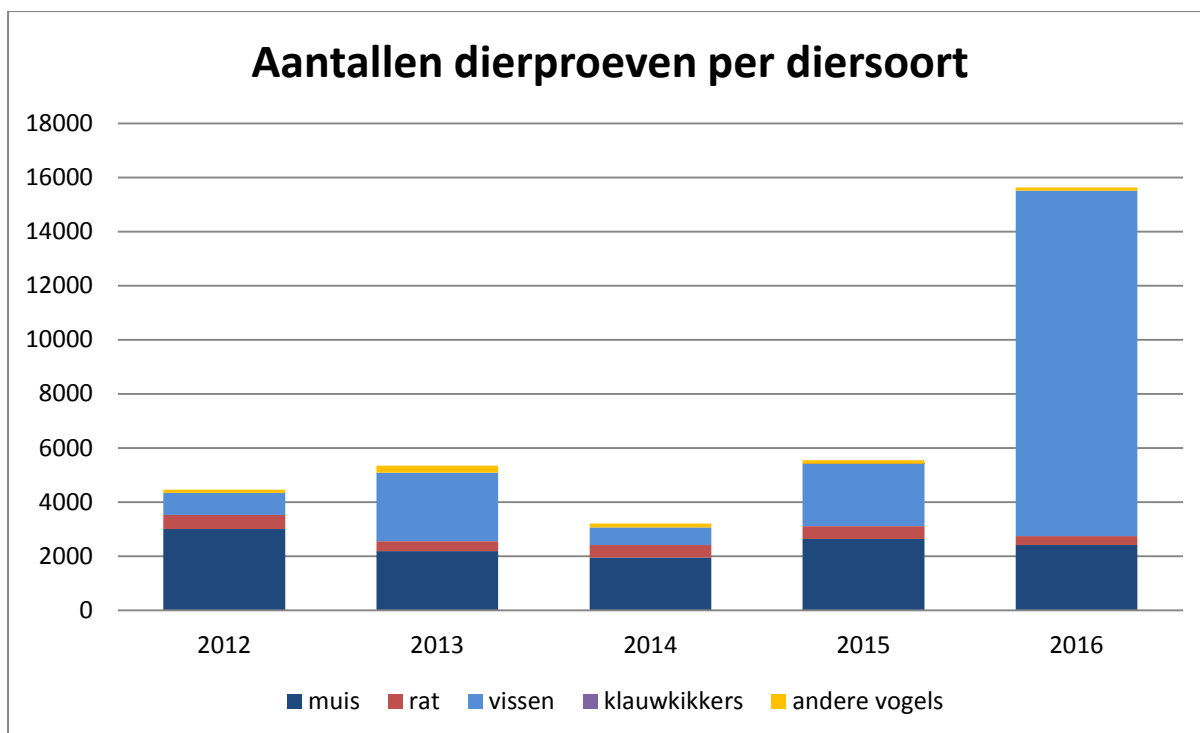


Figuur 1: tendens (2012-2016) totaal aantal dierproeven per registratiejaar

De diersoorten die bij de dierexperimenten gebruikt zijn variëren sterk in de tijd. Hoewel de muis en de rat het meest gebruikt worden (biomedisch onderzoek) worden ook verschillende andere diersoorten in wisselende mate gebruikt. Dit is sterk afhankelijk van de onderzoeksvraag en de onderzoeksprojecten.

Opgemerkt dient te worden dat per 18 december 2014, als gevolg van de veranderde wetgeving ook de registratie anders plaatsvindt. Daarmee zijn registratiegegevens vanaf 2015 niet rechtstreeks te vergelijken met voorgaande jaren.

Opvallend is het aantal toegenomen vissen in 2016. Dit is het resultaat van de aangepaste wetgeving, waardoor zeer jonge vissen (vanaf dag 5) nu wel als proefdier moeten worden meegerekend en eerder niet. De onderzoekers gebruiken juist veel larvale stadia die dus eerder niet gerapporteerd hoefden te worden.



Figuur 2: overzicht van het aantal dierproeven per diersoort (2012-2016).

Opgemerkt dient te worden dat alleen in 2015 klauwkikkers gebruikt zijn (2).

De variaties in de tijd in de aantallen en diersoorten zijn niet terug te brengen tot één duidelijke oorzaak. De sterke stijging in 2016 is wel duidelijk en is het gevolg van registratie van experimenten op zebravislarven vanaf dag 5 na fertilisatie.

Tabel 1: Aantal dierproeven per hoofddoel 2016

Wetenschappelijke vraag mbt mens	15.144
Wetenschappelijke vraag mbt dier	316
Onderwijs	166

Totaal 15.626

Tabel 2: Aantal dierproeven per diersoort en per hoofddoel 2016

Diersoort	Muis	Rat	Vogel	Vis	Eindtotaal
Wetenschappelijke vraag mbt mens	2.410	163		12.571	15.144
Wetenschappelijke vraag mbt dier			121	195	316
Onderwijs	6	160			166
Totaal	2.416	323	121	12.766	15.626

Tabel 3: Aantal dierproeven per doel van de proef 2016

Onderwijs	166
Wetenschappelijke vraag mbt:	
Kankeronderzoek	12.720
Circulatie en lymfoide organen	1.744
Zenuwstelsel	157
Afweersysteem	508
Multisysteemonderzoek	15
Ethologie, diergedrag en dierbiologie	316
Totaal	15.626



Figuur 3: Ongeriefinschaling uitgevoerde dierproeven 2016

Dierexperimenten gaan altijd met een vorm van ongerief gepaard. Ongerief behelst alle vormen van verminderd welzijn, waaronder stress, angst maar ook pijn. Ca. 87% van de dierproeven valt in de laagste ongeriefklasse bij wakkere dieren. Van het totaal van 15.626 dieren zijn 9 dieren met ernstig ongerief geregistreerd.

Onderzoekslijnen bij de Universiteit Leiden

De Universiteit Leiden kent wat dierexperimenteel onderzoek betreft een tweetal instituten die dierexperimenten uitvoeren. Dit betreft het Institute of Biology Leiden (IBL) en het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR).

IBL - Animal Sciences and Health

Onderzoek aan proefdieren binnen het IBL vindt voornamelijk plaats binnen het aandachtsgebied 'Animal Sciences and Health'. Dit richt zich op het verkrijgen van kennis over fundamentele biologische processen die inzicht geven in het functioneren en de gezondheid van dieren en mensen onder natuurlijke omstandigheden, maar ook in de effecten van ziekte, stress en andere welzijnsaantastingen zoals geluidsoverlast. Soms is het onderzoek ten dienste van de mens, maar soms ook ten behoeve van dieren zelf.

Belangrijkste onderzoek soort is de zebravis. In een deel van het onderzoek wordt de zebravis (voornamelijk in de allereerste dagen van de ontwikkeling) gebruikt als model voor de mens om inzicht te krijgen in processen die betrokken zijn bij kanker, infectie- en ontstekingsziekten. In ander onderzoek wordt de zebravis gebruikt voor fundamenteel onderzoek naar de genetische en omgevingsfactoren die de ontwikkeling van dier en mens reguleren. De zebravis wordt ook gebruikt om onder gecontroleerde omstandigheden de effecten van het toenemende, door menselijke activiteit veroorzaakte geluid onder water op het gedrag en welzijn van vissen te onderzoeken. Verder is er onderzoek dat zich richt op het ontwikkelen van nieuwe screeningsmethoden voor geneesmiddelen en andere stoffen om te kijken of zebravis embryo's en -larven kunnen dienen als een mogelijk alternatief voor muizen en andere knaagdieren.

Zebravinken worden gebruikt als modelsoort voor onderzoek naar partnerkeuze bij vogels en om inzicht te krijgen in de cognitieve en leer vermogens van vogels. Dit vergelijkende onderzoek is ook bedoeld om meer te begrijpen over menselijke cognitieve processen, m.n. taalontwikkeling.

Incidenteel vindt er onderzoek plaats aan andere gewervelde diersoorten, zoals aan slangen (o.a. om inzicht in de evolutie en het mogelijk nuttige gebruik van hun gifstoffen te krijgen), amfibieën (voor onderzoek naar ontwikkelingsprocessen en evolutie), cichliden en bittervoorns (m.n. om inzicht te krijgen in de effecten van het door de mens geproduceerde geluid in wateren). Naast onderzoek aan gewervelde dieren vindt ook fundamenteel en op toepassing gericht onderzoek aan ongewervelden plaats, m.n. insecten.

LACDR - Proefdiergebruik en geneesmiddelenonderzoek

Het Leiden Academic Centre for Drug Research (LACDR) is een onderzoeksschool die onderzoek verricht op alle preklinische terreinen van geneesmiddelenonderzoek. Het LACDR richt zich in het geneesmiddelenonderzoek op drie ziektebeelden; kanker, hart- en vaatziekten (aderverkalking) en neurologische complicaties.

Geneesmiddelenonderzoek kent vele fases, waarbij de eerste fase, het vinden van een nieuw aangrijpingspunt voor de ontwikkeling van geneesmiddelen, een “drug target”, vaak het resultaat is van uitgebreide (genetische) screening van ziekteprocessen in humaan weefsel. Dit onderzoek, aangevuld met celbiologisch onderzoek met gekweekte humane cellen, leidt tot de opheldering van (gedeeltes) van ziekteprocessen en dat leidt tot de identificatie van drug targets.

De volgende stap in het ontwikkelingsproces van een geneesmiddel is het ontwerpen van een stof die zodanig op het drug target aangrijpt dat het ziekteproces gunstig wordt beïnvloed. Het geneesmiddel kan bijvoorbeeld een nieuw ontworpen chemische stof zijn, maar ook een eiwit (een “biological”) of een nieuw vaccin. Deze ontwikkelingsfase van het nieuwe geneesmiddel behelst vaak een screening op activiteit doormiddel van geïsoleerde drug targets en gekweekte cellen.

Nadat deze fase gunstig is doorlopen, is de laatste noodzakelijke fase in de geneesmiddelontwikkeling alvorens naar het testen in de mens over te gaan, het uittesten van de nieuw ontwikkelde geneesmiddelen in geavanceerde proefdiermodellen, die model staan voor de eerder genoemde ziektebeelden. In veel gevallen wordt hiervoor gebruik gemaakt van gehumaniseerde muismodellen, waarin door genetische manipulatie het proces van kanker, aderverkalking of neurologische complicaties, optimaal bestudeerd kan worden. Bevindingen in dergelijke muismodellen zijn ook bruikbaar voor een verdere ontwikkeling van geneesmiddelen voor de mens. In deze proefdierfase wordt binnen het LACDR bijvoorbeeld gewerkt aan de ontwikkeling en optimalisatie van vaccinatie tegen kanker en aderverkalking. De muismodellen worden ook gebruikt om celbiologische processen die ten grondslag liggen aan de genoemde ziektes beter te ontrafelen en ook op die manier kan dit proefdieronderzoek bijdragen aan een verdere identificatie van drug targets.

Traject naar een dierproef

Vergunninghouder en onderzoekers

De Universiteit heeft gekozen om zich voor wat betreft het onderzoek te profileren op een aantal onderzoekslijnen.

Onderzoekers schrijven een projectaanvraag waarin hun ideeën en het doel van het onderzoek beargumenteerd worden. Deze aanvragen worden op nationaal en/of internationaal niveau beoordeeld en afhankelijk van de beoordeling wordt geld beschikbaar gesteld voor het voorgestelde onderzoek.

Om een projectvoorstel te kunnen schrijven en verantwoordelijk te mogen zijn voor de opzet van het dierexperiment dient de onderzoeker bevoegd te zijn krachtens artikel 9 van de Wet op de Dierproeven (Wod) en als zodanig bij de instellingsvergunninghouder te zijn geregistreerd. De registratie is gebonden aan de instellingsvergunninghouder en daarom dient de onderzoeker zich bij elke nieuwe werkgever opnieuw te laten registreren.

Alleen een bevoegd en competent onderzoeker mag verantwoordelijk zijn voor het schrijven en de uitvoering van de dierexperimenten die in een project beschreven staan. Een projectvergunningaanvraag wordt, voordat deze door de instellingsvergunninghouder aan de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) wordt voorgelegd, met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) te worden afgestemd. Indien het projectvergunningaanvraag aan de maatstaven voldoet wordt deze aan de dierexperimentencommissie (DEC) voorgelegd voor een ethische afweging over de toelaatbaarheid van de beschreven dierexperimenten.

Dierexperimentencommissie

De DEC vergadert eenmaal per 3 weken over de voorgestelde projecten en brengt per aanvraag advies uit aan de CCD.

De DEC voert de ethische toets uit, waarbij de vraag centraal staat: weegt het nut van de proef op tegen het verwachte ongerief voor het dier?

Het advies van de DEC kan zijn:

- Positief: De proef wordt aanvaardbaar geacht en er is geen bezwaar tegen de uitvoering van de voorgestelde dierproeven.
- Negatief: Hierbij is het niet toegestaan om de proef uit te voeren. Eventueel kan de vergunninghouder een andere mening toegedaan zijn en kan hij toch het voorstel aan de Centrale Commissie Dierproeven voorleggen. Het besluit van de Centrale Commissie is daarbij bindend.

Projectvoorstellen die een vergunning verleend krijgen mogen binnen de Universiteit Leiden uitgevoerd worden nadat uitgewerkte onderzoeksplannen aan de IvD zijn voorgelegd. De informatie moet dusdanig zijn opgeschreven dat ook de dierverzorger het werkprotocol kan begrijpen en de verzorging van de dieren daarop kan aanpassen. Ook dient er op het werkprotocol een contactpersoon te staan die actie kan ondernemen indien er bijzonderheden geconstateerd worden tijdens de dagelijkse controles van de dieren.

Instantie voor Dierenwelzijn

Per 18 december 2014 is de gewijzigde wet van kracht geworden. Daarmee is de functie van proefdierdeskundige vervallen en is per die datum een Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) opgericht. De IvD bestaat uit de voormalig proefdierdeskundige, verantwoordelijken voor het welzijn en verzorging van de proefdieren en wetenschappers met expertise op de onderzoeksgebieden binnen de Universiteit Leiden. De IvD vergaderd elke 2 weken en heeft verschillende taken op het gebied van de procedures en uitvoering van dierproeven, de proefdieren en registratie:

In het kader van de te volgen procedures:

- Adviseert de IvD de onderzoekers en vergunninghouder in het kader van de opzet en het aanvragen van projectvergunningen.
- De onderzoeksplannen binnen een projectvergunning worden met de IvD afgestemd om zo goed mogelijk advies te kunnen geven over de toepassing vermindering, vervanging en verfijning (3V's). De resultaten van de projecten worden gevolgd om ontwikkelingen die kunnen bijdragen aan de 3 V's te kunnen vaststellen en waar mogelijk toe te kunnen passen.
- De IvD zorgt voor de vaststelling en toetsing van bedrijfsinterne procedures ten aanzien van de controle, rapportage en het vervolg met betrekking tot het welzijn van de gehuisveste dieren.

In het kader van de dieren:

- Adviseert de IvD het betrokken personeel over aanschaf, de huisvesting, de verzorging en het gebruik van de dieren.
- Adviseert de IvD over adoptieregelingen en adviseert met betrekking tot de passende socialisatie van de voor adoptie vrij te geven dieren.

In het kader van de registratie en toezicht:

- Houdt de IvD toezicht op het welzijn van de proefdieren.
- Wordt de bevoegdheid en bekwaamheid van de bij het proefdieronderzoek betrokken personeel bijgehouden en getoetst.
- De registratie van alle proeven en proefdieren wordt door de IvD verzorgd.

Onderwijs

De cursus proefdierkunde is in 2016 vijf maal georganiseerd gezamenlijk met het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Deze cursus is bij wet (artikel 9 van de Wod) verplicht voor (beginnende) onderzoekers om onderzoek met dieren te mogen doen. Zij moeten dan wel in het bezit zijn van een afgeronde academische studie (op masterniveau) in een biologische, biomedische of zoötechnische studierichting met voldoende kennis op het gebied van anatomie, fysiologie en biologische/ biomedische vakken. De cursus proefdierkunde in Leiden is in 2013 door het overkoepelende Europese orgaan voor dierexperimenteel wetenschappelijke onderzoeksorganisaties van de verschillende landen, Federation of Laboratory Animal Science Associations (FELASA), geaccrediteerd voor de categorie C en leidt tot een Europese acceptatie van de bevoegdheid.

De cursus duurt twee weken en wordt afgesloten met een examen. Het doel van de cursus is om de deelnemers kennis bij te brengen over en bewust te maken van alle facetten van het dierexperimenteel onderzoek. Centraal staat de attitude van de onderzoeker ten opzichte van de dieren.

Tabel 6: Achtergrond deelnemers cursus proefdierkunde 2016

Achtergrond	
Biomedische Wetenschappen	76
Biofarmaceutische Wetenschappen	1
Biologie	4
Geneeskunde	2
Diergeneeskunde	3
Andere studie(s)	24
Totaal	110

De Universiteit is een onderwijsinstituut en zorgt ook voor de training van stagiairs en studenten in opleiding tot proefdiervorzorger of biotechnicus. Maar ook studenten die in het kader van de studie stages moeten doorlopen waarbij dierproeven een belangrijk deel van de stage innemen wordt de mogelijkheid geboden hiermee kennis te maken.

De voorzitter van de IvD geeft 4x per jaar in de Masterfase van de studie Biomedische Wetenschappen, Biofarmaceutische Wetenschappen en Biologie een introductie over dierexperimenten, proefdieren en de ethische dilemma's bij het diergebonden onderzoek.

Alle diervorzorgers en biotechnici hebben een drie of vierjarige opleiding tot diervorzorger/ biotechnicus gevolgd zoals voorgeschreven in artikel 6 van de Regeling dierproeven 2014.

Proefdierfaciliteiten

De Universiteit heeft enkele op de diersoort aangepaste dierfaciliteiten. Die voldoen aan de in de Wod en richtlijn gestelde eisen voor huisvesting van proefdieren. Daarmee wordt voor zoveel mogelijk tegemoet gekomen aan de fysiologische behoeften van de verschillende diersoorten. In 2016 is een nieuwe knaagdierfaciliteit in gebruik genomen die ook voldoet aan de nieuwste eisen voor het huisvesten van dieren met een verzwakt immuun systeem. **Klimaat en verzorging**

In deze voorzieningen worden knaagdieren gehouden onder goed gecontroleerde omstandigheden. Bij een temperatuur van rond de 21 graden Celsius en een relatieve vochtigheid van ongeveer 55% zitten de dieren in zogenoemde open kooien of in individueel geventileerde kooien. De kooien worden voorzien van gefilterde lucht, zodat de dieren niet worden blootgesteld aan ongewenste ziektekiemen uit de omgevingslucht. Het lichtregime in de dierkamers is zoveel mogelijk aangepast aan de natuurlijke behoefte van de dieren. Elk der kooien is voorzien van zogeheten kooiverrijking om daarmee het natuurlijk gedrag van de dieren te kunnen handhaven. De knaagdieren hebben vrijelijk toegang tot water en voer.

Voor de vissen zijn aparte faciliteiten ingericht waarbij de watertemperatuur zoveel mogelijk constant wordt gehouden en de waterkwaliteit gewaarborgd is. Ook hier geldt een vast lichtregime dat aan de vissen is aangepast. De voeding en het voerregime is aan de leeftijd en behoefte van de vissen aangepast.

De bij de Universiteit aanwezige vogels hebben ook een eigen faciliteit waarin de luchtvochtigheid, temperatuur en het lichtregime aangepast is aan de behoeften van de vogels. Volières bieden de mogelijkheid om de groepsdieren in grotere groepen samen te huisvesten.

Daarnaast is het mogelijk dat er veldbiologisch onderzoek plaatsvindt. Hierbij blijven de dieren in hun natuurlijke omgeving en worden aan specifieke behandelingen blootgesteld in het kader van de experimenten.

De dierverzorgers betrokken bij de verzorging van de verschillende diersoorten moeten krachtens artikel 12 van de Wod bevoegd zijn en hebben zich gespecialiseerd in de desbetreffende diersoort om een optimale verzorging te kunnen bieden.

Dagelijks worden alle dieren gecontroleerd of ze voldoende water en voer hebben en of ze “nog levendig en gezond zijn”. Daarbij is de ervaring en expertise van de dierverzorgers van groot belang om abnormale gedragingen te kunnen vaststellen. Bevindingen worden geregistreerd in welzijnsdagboeken.

Dieren in experiment

Op een gegeven moment worden aangekochte dieren en dieren uit de eigen fok gebruikt voor onderzoek in het kader van de speerpunten van onderzoek. Een dierproef doe je niet zomaar. In de centrale proefdiervoorzieningen zijn speciale units ingericht voor het uitvoeren van experimenten. Deze units bestaan uit een combinatie van dierkamers en operatieruimtes. Ze zijn toegankelijk voor zowel medewerkers van de proefdiervoorziening als voor geautoriseerde onderzoekers (artikel 9 Wod).

Alternatieven voor dierproeven binnen de Universiteit

De Universiteit Leiden wil alleen dierexperimenten uitvoeren als er zoveel mogelijk rekening is gehouden met de zogenoemde 3Vs van de proefdierkunde: Vervanging, Vermindering en Verfijning.

Vervanging

Soms is het mogelijk om een dierproef in zijn geheel te vervangen door een alternatief. Veelal wordt er gebruik gemaakt van celkweken die de eerste dierproeven kunnen vervangen. Bij de Universiteit wordt ook veel onderzoek uitgevoerd in de larvale stadia van zebravissen. Het betreft volgens wet geen dierproeven en, door het nog niet voldoende ontwikkeld zijn van zenuwbanen, is het ongerief lager. Pas nadat resultaten uit onderzoek met de larvale stadia resultaten opleveren voor nader onderzoek worden experimenten uitgevoerd met de volwassen vissen of andere diersoorten.

Vermindering

Een goede proefopzet en uitvoering van de proef dragen bij aan verantwoord gebruik van proefdieren; ze voorkomen het gebruik van meer dieren dan strikt noodzakelijk is om een onderzoeksvraag te beantwoorden. Onderzoeksvragen waar voorheen altijd proefdieren voor moesten worden gebruikt, kunnen nu deels of soms geheel beantwoord worden door de analyse mogelijkheden van DNA/ RNA en/ of eiwitten. Daarnaast bestaat bij de Universiteit de mogelijkheid om door middel van imagingmethoden een dier in de loop der tijd te vervolgen en daarmee kan voorkomen worden dat meerdere dieren nodig zijn om op verschillende tijdpunten resultaten te verkrijgen.

Verfijning

De verschillende proefdiervoorzieningen voor kleine proefdieren en vissen voldoen aan de eisen die in deze tijd aan de huisvesting van dieren mogen worden gesteld. Er is een gezondheidsbewakingsprogramma voor de verschillende proefdieren dat wordt ondersteund door een dierenarts. Het welzijn van de dieren wordt dagelijks gecontroleerd. Adequate anesthesie en pijnbestrijding zijn belangrijke aandachtspunten bij invasieve ingrepen bij de dieren.

Door training en nascholing van het betrokken personeel in de te gebruiken technieken wordt een verdere verfijning en ook vermindering bereikt.

Regelgeving dierproeven

Wetgeving

- Wet op de dierproeven (Stb. 1977, 67; Wijzigingswetten Stb. 1997, 29; Stb. 2003, 399; stb. 2014, 473; stb. 2014, 474)
- Dierproevenbesluit (Stb. 1985, 735)
- Dierproevenbesluit 2014 (Stb. 2014, 475)
- Regeling Huisvesting en Verzorging Proefdieren (GZB/VVB 2148400); Stb. 2001, 27)
- Dierproevenregeling 2014 (nr. WJZ / 13149501; Stcrt. 2014, 34746)
- Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (Publicatieblad Nr. L 276 van 20/10/2010)

Code of Practices

De Wet op de dierproeven beschrijft naast de kaders van de Wet ook dat wanneer de onder deskundige heersende mening een dierproef vervangen, verfijnd of dat het aantal dieren verminderd kan worden dit als zodanig toegepast moet worden. Op een aantal gebieden is in een consortium van experts op het desbetreffende vakgebied een publicatie uitgebracht. Dit zijn de zogeheten Codes of Practice en de aanbevelingen in deze dienen dan ook te worden nageleefd.

- Dierproeven in kankeronderzoek (1999)
- Immuniseren van proefdieren (2000)
- Welzijnsbewaking van proefdieren (2001)

Aanvullende richtlijnen

Federation of European Laboratory Animal Science Associations en Laboratory Animals Limited (FELASA; www.felasa.eu en www.lal.org.uk) heeft met behulp van experts uit de aangesloten organisaties verscheidene richtlijnen en aanbevelingen opgesteld met betrekking tot o.a. gezondheidsbewaking, welzijn, opleidingen, huisvesting en euthanasie.