



K O N I N K L I J K E N E D E R L A N D S E
A K A D E M I E V A N W E T E N S C H A P P E N

Proefdierkundig verslag 2015 en 2016

van de drie KNAW-instituten die
met proefdieren werken

- Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie
en Stamcelonderzoek
 - Nederlands Herseninstituut
 - Nederlands Instituut voor Ecologie

Amsterdam, augustus 2017



2017 Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW)

© Sommige rechten zijn voorbehouden / Some rights reserved

Voor deze uitgave zijn gebruiksrechten van toepassing zoals vastgelegd in de Creative Commons licentie. [Naamsvermelding 3.0 Nederland]. Voor de volledige tekst van deze licentie zie <http://www.creativecommons.org/licenses/by/3.0/nl/>

pdf beschikbaar op www.knaw.nl

Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

Postbus 19121, 1000 GC Amsterdam

T 020 551 0700

F 020 620 4941

knaw@knaw.nl

www.knaw.nl

INHOUDSOPGAVE

TEN GELEIDE	4
1. BELEID	5
2. DE DRIE INSTITUTEN EN HUN ONDERZOEK	9
3. TOEZICHT EN TOETSING	13
4. CIJFERS	15
5. VEELGESTELDE VRAGEN	17
6. ACHTERGRONDINFORMATIE	22

TEN GELEIDE

Ons land wil in 2025 koploper zijn in proefdiervrije innovatie in alle onderzoeksgebieden, zo heeft de regering aangekondigd. Samen met het ministerie van Economische Zaken, het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu en onderzoeksfinancier ZonMw, organiseerde de KNAW medio dit jaar een congres over deze ambitie. Welke mogelijkheden zijn er voor proefdiervrije innovatie binnen de onderzoeksdomeinen? Hoe zou de transitie eruit kunnen zien? Welke stappen zijn nodig om haar te realiseren? Het congres leverde de staatssecretaris van Economische Zaken input op voor een agenda voor het geleidelijk vervangen van dierproeven.

De KNAW zal uiteraard volop bijdragen aan zowel de realisatie als de uitvoering van die agenda. Zij doet dat in haar hoedanigheid van adviseur van de regering, maar ook als vergunninghouder.

Drie van onze vijftien instituten gebruiken proefdieren. We onderzoeken met behulp van muizen hoe darmkanker uitzaait. We bestuderen in zebravissen hoe het vissenhart zich herstelt na een hartinfarct. Dankzij onderzoek met resusapen kunnen we een prothese ontwikkelen – een soort camera – waarmee blinde mensen weer kunnen zien. En we brengen in kaart hoe dieren en de ecosystemen waarin zij leven reageren op lichtvervuiling.

De KNAW-instituten laten dierproeven achterwege als het ook maar enigszins kan, waarbij ze op een aantal punten verder gaan dan de wet voorschrijft. In de afgelopen jaren zijn uit ons 3V-fonds tal van initiatieven van onderzoekers gefinancierd, erop gericht te komen tot vermindering, verfijning of vervanging van dierproeven.

Dit tweejaarlijks verslag laat zien welk wetenschappelijk onderzoek wij met proefdieren in de periode 2015-2016 uitvoerden. Daarnaast geeft het verslag inzicht in de aantallen proefdieren, de soorten en de inspecties. Achterin is een lijst opgenomen met veelgestelde vragen en de bijbehorende antwoorden. Mocht u in dit verslag niet datgene vinden waarnaar u op zoek bent, meldt u dat dan alstublieft (communicatie@knaw.nl). Zo kunnen we werken aan maximale transparantie.

Mr. Mieke Zaanen
Algemeen directeur KNAW
Juli 2017

1. BELEID

In 2010 publiceerde de KNAW haar standpunt over het onderzoek met proefdieren en het belang daarvan (zie ook www.knaw.nl/publieksstandpunt-dierproeven.pdf). Dat standpunt is onveranderd. Samengevat: de KNAW vindt dat dierproeven noodzakelijk zijn voor biologisch en biomedisch wetenschappelijk onderzoek zolang gelijkwaardige alternatieven ontbreken. Dat is niet hetzelfde als dat de KNAW vóór dierproeven is. Alles moet in het werk worden gesteld om het aantal proefdieren te verminderen en hun ongerief tot een minimum te beperken.

Vervanging, vermindering, verfijning

Ook de KNAW stelt in haar proefdierbeleid de drie V's centraal: vervanging, vermindering en verfijning. *Vervanging* duidt op alternatieven, zoals een andere diersoort, of een cellijn, of een diervrij systeem. *Vermindering* betekent dat we kijken of we met minder proefdieren toekunnen, bijvoorbeeld door een andere proefopzet te gebruiken. Met *verfijning* bedoelen we het verminderen van het ongerief van de dieren, onder meer door het gebruik van verfijnde technieken of apparatuur. Ook betere huisvesting en verzorging vallen onder verfijning.

Zorgvuldige selectie van diersoorten

Bij het onderzoek in de drie instituten die met proefdieren werken, wordt zorgvuldig nagegaan of en, zo ja, welke proefdieren nodig zijn. Uitgangspunt is dat een proef niet met een gewervelde diersoort mag worden uitgevoerd als het ook met een ongewervelde diersoort kan.

Code Openheid Dierproeven

De KNAW streeft naar openheid over dierproeven. Daarom publiceerde de KNAW al in 2008, samen met de Vereniging van Universiteiten (VSNU) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), de *Code Openheid Dierproeven* (zie: www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/code-openheid-dierproeven). De ondertekenaars verplichten zich verantwoording af te leggen over het gebruik van proefdieren. Dit verslag dient dat doel. Ook onderwijs en voorlichting zijn verplicht. Openheid over dierproeven brengt echter dilemma's met zich mee. Zo verdient de privacy van onderzoekers bescherming. Ook zijn sommige onderzoeksgegevens concurrentiegevoelig. Ons streven is een optimale balans tussen openheid, vertrouwelijkheid en veiligheid (zie ook hoofdstuk 5 'Veelgestelde vragen').

Wet openbaarheid van bestuur

De KNAW handelt verzoeken om informatie over dierproeven af conform de *Wet openbaarheid van bestuur* (Wob). Ook ontvangt de KNAW in dit verband zienswijzeverzoeken. De KNAW streeft ook bij de afhandeling van deze verzoeken naar maximale openheid. In 2015 heeft de KNAW drie zienswijzeverzoeken ontvangen. In 2016 ontving zij één Wob-verzoek en vijf zienswijzeverzoeken.

Scholing

De KNAW organiseert sinds 2009 een – wettelijk erkende – cursus proefdierkunde. Na inwerkingtreding van de herziene *Wet op de dierproeven*, eind 2014, is de cursus gesplitst in een basiscursus proefdierkunde en een cursus per diersoort. De – door de deelnemers zeer positief beoordeelde – cursussen worden georganiseerd op locatie bij de KNAW-instituten. Ook onderzoekers die niet aan de KNAW zijn verbonden kunnen de cursus volgen. Na het afronden van de cursus worden de deelnemers geacht een project of dierproef te kunnen opzetten. In de cursus leren deelnemers over de uitvoering van dierproeven te beslissen. Verder is er de mogelijkheid om de biotechnische handelingen die bij uitvoering van de proef verricht moeten worden onder begeleiding van een interne of externe trainer te leren beheersen. De KNAW heeft van de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) een vergunning voor deze trainingen. De training is ook toegankelijk voor studenten of (gast)medewerkers die vaardigheden willen aanleren of opfrissen. De training draagt bij aan het minimaliseren van het aantal voor onderzoek benodigde dieren.

Sommige personen, die geen cursus hebben gevolgd maar desondanks bekwaam zijn, kunnen een ontheffing krijgen van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). Die personen, zoals de ‘ringers’ van het Vogeltrekstation, volgen daarvoor een scholingsdag met aandacht voor wetgeving – in het bijzonder de *Wet op de dierproeven* – en ethiek. Daarnaast krijgen ze een praktische training en een toets (zie ook de paragraaf over het Vogeltrekstation in hoofdstuk 2 ‘De drie instituten en hun onderzoek’). Inspecteurs van de NVWA wonen geregeld deze scholingsdagen bij.

Naast de cursussen en de trainingen organiseren de instituten ook lezingen met aandacht voor dierproeven. Zo is het Nederlands Herseninstituut gestart met een lezingensessie waarbij werkgroepeliders op interactieve wijze het onderzoek van de werkgroep presenteren aan een groep belangstellende dierverzorgers, biotechnici en leden van de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD). De lezingen zorgen voor een grotere betrokkenheid en voor meer begrip.

Verder heeft de KNAW op eigen initiatief besloten de dierverzorgers en biotechnici bij te scholen op gebied van steriel werken en chirurgische vaardigheden. Deze bijscholing wordt goed ontvangen en de kwaliteit van de operaties is daardoor verbeterd.

Een greep uit de oogst van het 3V-fonds

Sinds 2008 stelt de KNAW aan haar onderzoekers jaarlijks € 100.000 beschikbaar uit het 3V-fonds om maatregelen te financieren die kunnen zorgen voor vervanging, vermindering en verfijning. Een greep uit de 3V-projecten.

2009/2010: in vitro kweekstelsel voor organen (organoïden)

2009/2010: niet-invasief vaststellen van motorische afwijkingen bij muizen

2011/2012: betere huisvesting voor vogels

2011/2012: menselijke netvliezen en microscoop in plaats van zebravissen en muizen

2013/2014: verrijkte huisvesting voor muizen

2013/2014: transponders voor vogelonderzoek

2015/2016: PhenoTyper: meerdere gedragsparameters van muizen en ratten in één opstelling

2015/2016: 3D-kweekstelsel voor menselijke leverstamcellen

2015/2016: actieve genen meten met menselijk weefsel in plaats van met muizen

2015/2016: ademmeter voor koolmezen in plaats van bloedmonsters

2015/2016: rijkere omgeving voor zebravissen

PhenoTyper: meerdere gedragsparameters van muizen en ratten in één opstelling

De PhenoTyper van het Nederlands Herseninstituut test het gedrag en het leervermogen van muizen of ratten tijdens enkele dagen in de thuishooi. Het systeem bevordert de verfijning van dierexperimenten, omdat er minder menselijke interactie, transport en behandelingen zijn. Daardoor daalt het ongerief en zijn de dieren minder gestrest. Bovendien levert het verblijf in de PhenoTyper informatie op over veel gedragsparameters tegelijk. Zonder PhenoTyper zouden verschillende groepen dieren moeten worden getest. Het systeem levert dus niet alleen een verfijning op, maar ook een vermindering van het aantal proefdieren.

3D-kweekstelsel voor menselijke leverstamcellen

De lever speelt een cruciale rol in de verwerking van medicijnen. Potentiële geneesmiddelen worden altijd uitgebreid getest op muizen omdat er geen goed alternatief is. Het Hubrecht Instituut heeft een kweekstelsel ontwikkeld om vanuit menselijke leverstamcellen 3D-minilevers te kweken. Met financiële ondersteuning vanuit het 3V-fonds wordt onderzocht of deze zogeheten leverorganoïden een goed alternatief zijn voor geneesmiddelenonderzoek op muizen.

Actieve genen meten met menselijk weefsel in plaats van met muizen

De laatste jaren is duidelijk geworden dat ons genoom duizenden stukjes DNA buiten de genen om bevat die de genen beïnvloeden en voor ziektes kunnen zorgen. Tot nu toe worden die stukjes DNA onderzocht in muizen, maar er zijn 50 tot 150 muizen nodig per stukje en de resultaten laten te wensen over. Het Hubrecht Instituut ontwikkelt een techniek om de stukjes DNA te onderzoeken met behulp van menselijk weefsel. Als de techniek werkt, ontstaat een beter inzicht in de juiste biologische context, zonder gebruik van proefdieren.

Ademmeter voor koolmezen in plaats van bloedmonsters

Het Nederlands Instituut voor Ecologie heeft een *watervapor isotope analyzer* aangeschaft. Die wordt gebruikt om te bepalen hoeveel energie broedende koolmezen verbruiken. Met dit apparaat kan binnen tien seconden de concentratie van stabiele isotopen in de uitgeademde lucht van koolmezen in het wild worden gemeten. Daardoor zijn bloedmonsters niet langer nodig. Zo is onder andere ontdekt dat koolmezen die in een bos met nachtelijke verlichting broeden minder energie verbruiken dan koolmezen die in een donker bos broeden. Dat komt mogelijk doordat een verlicht bos insecten aantrekt.

Rijkere omgeving voor zebravissen

Het Herseninstituut en het Hubrecht Instituut onderzoeken samen hoe de aquaria van zebravissen te verrijken. Zo lijkt het aanbrengen van afbeeldingen van fijn grind onder de bodem van de aquaria betere legsels op te leveren. Verder worden vissen individueel gevolgd met behulp van camera's. Zo wordt helder of extra materiaal in de bakken ervoor zorgt dat de vissen zich minder gestrest gedragen bij onverwacht geluid of bij plotselinge bewegingen.

2. DE DRIE INSTITUTEN EN HUN ONDERZOEK

Dit hoofdstuk schetst een beeld van het dierexperimenteel onderzoek van de drie KNAW-instituten die met proefdieren werken. De dierproeven zijn gericht op het verkrijgen van kennis over fundamentele biologische processen. Van elk instituut worden een of meer onderzoekslijnen uitgelicht ter illustratie. Er is een aparte alinea over het Vogeltrekstation dat is gehuisvest bij het Nederlands Instituut voor Ecologie.

Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek

De wetenschappers van het Hubrecht Instituut onderzoeken hoe embryo's zich ontwikkelen van bevruchte eicel tot organisme. Een belangrijke onderzoeksvraag is hoe organen tijdens de embryonale ontwikkeling worden aangelegd en uitgroeien tot functionele componenten van een volwassen organisme. Ook onderzoeken ze wat er gebeurt na beschadiging van organen als het hart en de alvelesklier. De onderzoekers gebruiken gewervelde dieren (muizen, ratten, zebravissen, kikkers) en ongewervelden (insecten en rondwormen) om fundamentele kennis te vergaren over erfelijke afwijkingen en ziekten als kanker, diabetes en hartfalen. Het onderzoek levert onder andere aanknopingspunten op voor het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden.

De Hubrecht-onderzoekers richten zich meer en meer op stamcellen. Stamcellen hebben namelijk veel eigenschappen gemeen met de sneldelende cellen in tumoren. Bovendien kunnen stamcellen zich ontwikkelen tot specifieke weefsels van het hart, de hersenen, de darmen of de alvelesklier. Medici zien veel potentie in het gebruik van stamcellen voor behandelingen. Maar voordat stamceltherapie kan worden toegepast, moeten we weten hoe de groei en specialisatie van deze stamcellen gecontroleerd kan worden.

Met genetisch gemodificeerde muizen bestuderen de onderzoekers het ontstaan van darmkanker en doen ze onderzoek naar uitzaaiingen. De onderzoekers proberen muizen met suikerziekte te genezen door alvelesklierstamcellen te isoleren, te vermeerderen in de reageerbuis en vervolgens terug te plaatsen in de muis. Ook zoeken ze met muizen naar de oorsprong van bloedstamcellen. Daarnaast bestuderen ze, met behulp van muizen, hartfalen. Daarbij gaat het om factoren die een positief of juist negatief effect hebben op het herstel na hartfalen.

Met zebravissen en dan met name met de embryo's, wordt onderzocht hoe hart, botten, bloed en bloedvaten zich ontwikkelen en welke genen daarbij betrokken zijn. Ook wordt bestudeerd hoe een beschadigd zebravishart regeneert (zie ook het kader over het onderzoek van Jeroen Bakkers). De onderzoekers brengen gericht mutaties aan in zebravissen en modelleren zo menselijke erfelijke afwijkingen.

Daardoor kunnen ze onderzoeken hoe erfelijke afwijkingen ontstaan en hoe die te voorkomen. De Hubrecht-onderzoekers gebruiken verder kikkereitjes voor extracten om het mechanisme van DNA-reparatie te bestuderen.

Daarnaast staat het instituut bekend om de ontwikkeling van organoïden. Dat zijn miniorganen gemaakt uit stamcellen. De onderzoekers zijn begonnen met minidarmen. Inmiddels kunnen ze verschillende soorten organoïden kweken in het lab. De organoïden vervangen een deel van het proefdieronderzoek.

Jeroen Bakkers over zijn onderzoek naar hartspiercellen

“Ik onderzoek beschadigde hartspiercellen en kijk of we ze weer kunnen herstellen. Bij mensen die een hartinfarct hebben, raken de cellen namelijk blijvend beschadigd. Dat zorgt voor allerlei lichamelijke ongemakken. Alleen al in Nederland hebben daar meer dan 800.000 mensen last van. Ik kijk met mijn groep naar zebravissen. Bij hen kan het hart zich namelijk herstellen. We hebben ontdekt dat bij zebravissen de hartspiercellen naast de wond gestimuleerd worden om opnieuw te gaan delen. Daardoor ontstaan nieuwe hartspiercellen die het beschadigde hartspierweefsel vervangen. Na een aantal maanden is het vissenhart weer als nieuw. Ik vind het een fascinerend proces en ik hoop dat we, als we begrijpen hoe het vissenhart zich vernieuwt, ook nieuwe behandelingen kunnen vinden voor het mensenhart.”

Nederlands Herseninstituut

Het Nederlands Herseninstituut is een internationaal gerenommeerd instituut waar fundamenteel onderzoek wordt gedaan naar de werking van de hersenen. Onderzocht wordt hoe gezonde hersenen werken en waar en hoe het fout kan gaan. Zo vergaren de onderzoekers kennis waarmee in de toekomst betere therapieën kunnen worden ontwikkeld voor alzheimer, parkinson, multiple sclerose, blindheid, depressie, angststoornissen en dwarslaesies.

Eind 2016 startten onderzoekers van het Herseninstituut met het ontwikkelen van een hersenschorsprothese voor blinden. Het idee is om camerabeelden rechtstreeks aan te bieden aan de visuele hersenschors en zo een rudimentaire vorm van zien te bewerkstelligen. Voor dit onderzoek worden zoveel mogelijk computermodellen en MRI-data van menselijke proefpersonen gebruikt. Voor een aantal aspecten van de prothese zijn proefdieren nodig, omdat ze niet in menselijke proefpersonen en met computermodellen onderzocht kunnen worden.

Onderzoekers van het Nederlands Herseninstituut gebruiken zebravissen, goudvissen, ratten, muizen en resusapen. Voor het onderzoek is het belangrijk dat de dieren zoveel mogelijk hun natuurlijke gedrag vertonen. Het instituut huisvest de dieren daarom vaak in groepen en in kooien met nestmateriaal en schuilmateriaal. De ervaring leert dat dieren in verrijkte kooien ook nog eens sneller leren. Dat is een interessant gegeven voor het onderzoek naar leren, denken en aandacht.

Christiaan Levelt over zijn onderzoek naar lerende hersenen

“Met mijn groep onderzoek ik hoe de hersenen zich aanpassen. Dat gebeurt als we iets leren. De meeste zaken leren we op een bepaalde leeftijd. Denk aan het zien van diepte of spreken van een taal. Als we volwassen zijn, leren we alleen nog onder bepaalde omstandigheden, bijvoorbeeld als iets verrassend is of als we beloofd of bestraft worden. De kracht van ons lab is dat we alle gereedschappen hebben om van molecuul tot systeem te kunnen analyseren wat er in de hersenen gebeurt. We gebruiken hiervoor moderne technieken zoals optogenetica, *in vivo* twee-foton-microscopie en calcium-imaging in muizen. Inmiddels weten we dat we leren als bepaalde, remmende hersencellen onderdrukt worden. Maar er zijn tientallen soorten remmende hersencellen. We kunnen nu gaan kijken hoe die cellen werken.”

Nederlands Instituut voor Ecologie

In het onderzoek van het Nederlands Instituut voor Ecologie staat de interactie tussen dieren, planten en hun omgeving centraal. Onderzoekers bestuderen onder andere het aanpassingsvermogen van planten en dieren en kijken naar variatie binnen populaties. Ze bestuderen daarvoor het natuurlijke gedrag, wat het essentieel maakt dat het onderzoek zo min mogelijk invloed heeft op de dieren. Het onderzoek omvat bijvoorbeeld gedragstesten en soms de afname van enkele druppels bloed voor DNA-onderzoek.

De onderzoekers van het Nederlands Instituut voor Ecologie gebruiken geen genetisch gemodificeerde dieren maar maken wel selectielijnen van koolmezen om individuen met extreme eigenschappen te kunnen bestuderen. Een van die eigenschappen is persoonlijkheid. Ook bij koolmezen zijn er ‘brutale’ en ‘timide’ exemplaren. De onderzoekers kijken hoe de persoonlijkheid het broedsucces beïnvloedt.

In een deel van de volièeres kunnen de onderzoekers de temperatuur en de daglengte instellen. Zo bootsen ze klimaatverandering na en kijken ze of de mezen eerder beginnen met eieren leggen in het voorjaar en zich zo aanpassen aan hun veranderende omgeving.

Veel van het onderzoek vindt plaats in de vrije natuur. Zo controleren de onderzoekers al sinds 1955 in vier bossen nestkasten van koolmezen, pimpelmezen en bonte vliegenvangers. Ze tellen eieren, ringen jongen en lezen de ringen van de ouders af. Met deze informatie onderzoeken ze een breed scala aan onderwerpen, zoals de effecten van klimaatverandering, de veroudering bij wilde vogels en, bij koolmezen, hoe mannetjes en vrouwtjes bij het grootbrengen van de jongen de taken verdelen.

Soms worden de vogels uitgerust uit met een licht zendertje. Bij koolmezen kan dan bijvoorbeeld worden bestudeerd of ze onrustiger slapen als hun slaapplekts beschenen wordt door kunstlicht (zie ook het kader over het onderzoek van Kamiel Spoelstra). Verder is een aantal ganzen voorzien van een gps-datalogger. Daardoor wordt inzichtelijk wanneer welke gans waar is. Zo wordt bijgehouden wanneer ganzen vanuit hun overwinteringsgebied in Nederland vertrekken naar hun Arctische broedgebieden.

Kamiel Spoelstra over in het 'Licht op Natuur'-project

“Ik onderzoek met een team de gevolgen van nachtelijk kunstlicht op ons ecosysteem. We weten al dat veel diersoorten meteen reageren op kunstlicht, denk aan spinnen die een web rond een lamp weven. Maar het is onduidelijk wat de invloed van licht op de lange termijn is en of effecten op de ene soort andere soorten beïnvloeden. Voor ons onderzoek hebben we speciale lantarenpalen neergezet in de bosranden van de donkerste delen van Nederland. Eerst hebben we de situatie bestudeerd zonder lampen, daarna brandden de lampen elke nacht, zes jaar lang. We kijken of koolmezen gestrest raken. En of er effecten zijn op de reproductie, het immuunsysteem en het dagelijks energieverbruik. We hebben inmiddels ontdekt dat koolmezen rondom verlichting minder energie verbruiken dan in het donker. Dat komt mogelijk doordat verlichting insecten aantrekt. We onderzoeken ook of lokale vogelpopulaties groeien of juist niet. Wat ik mooi vind, is dat onze resultaten worden gebruikt voor het opstellen van regels en richtlijnen rond lantarenpalen en andere verlichting.”

Het Vogeltrekstation (gehuisvest bij het Nederlands Instituut voor Ecologie)

Het Vogeltrekstation bij het Nederlands Instituut voor Ecologie stuurt 560 vogelringers aan, veelal vrijwilligers. De 'ringers' vangen en ringen vogels voor wetenschappelijk onderzoek. Steeds vaker verrichten de ringers ook relatief eenvoudige handelingen voor proefdieronderzoek. Denk aan het nemen van een bloedmonster, het uittrekken van enkele veertjes of het afnemen van een keel- of cloaca-*swab*. Ook worden ringers ingeschakeld bij het aanbrengen van zenders, loggers en geolocators. Dankzij bijscholing mag inmiddels meer dan een kwart van de Nederlandse ringers zulke handelingen uitvoeren.

Het Vogeltrekstation brengt vrijwillige vogelringers en professionele onderzoekers bij elkaar. Ringers weten veel over het vangen en hanteren van wilde vogels. En ze kunnen vaak vogels van allerlei soorten op uiteenlopende locaties vangen.

In 2016 werkten de virologen van het Erasmus MC samen met vijftig ringers in een onderzoek naar virussen die van (trek)vogels op mensen kunnen overgaan. Alle vijftig ringers volgden een korte cursus over de praktijk, de ethiek en de wet. Dankzij het onderzoek werd een kleine karekiet ontdekt die mogelijk besmet was met het westnijlvirus. Ook bleken meerdere vogels besmet met het usutuvirus. Een paar maanden na de vondst van de vogels met het usutuvirus vond een uitbraak plaats onder merels. Het onderzoek, dat in 2017 een vervolg krijgt, laat zien dat je met behulp van vogels een *early-warning*-systeem kunt opzetten dat waardevol kan zijn voor de volksgezondheid.

3. TOEZICHT EN TOETSING

Sinds de inwerkingtreding van de nieuwe *Wet op de dierproeven* verleent de CCD de vergunning voor dierproeven. Tot 2018 is er een overgangsregeling waarbij de aanvrager advies vraagt aan de Dierexperimentencommissie (DEC) en dat advies meestuurt naar de CCD. Vanaf 2018 worden de vergunningsaanvragen aangeboden aan de CCD en vraagt de CCD advies aan de DEC.

Een positief gevolg van de nieuwe wet is dat nu bijna alle aanvragen over een langere periode gaan, maximaal vijf jaar. Daardoor moet de aanvrager extra goed nadenken over de doelstellingen, de opbouw, de haalbaarheid, de concreetheid en de inzichtelijkheid van het project. Daardoor zijn de aanvragen goed onderbouwd en worden de meeste goedgekeurd.

De Dierexperimentencommissie (DEC)

De DEC van de KNAW is samengesteld uit externe en onafhankelijke deskundigen op het terrein van de dierexperimenten en de ethiek. In de *Wet op de dierproeven* is de aard van die deskundigheid verder gepreciseerd. De DEC heeft een voorzitter en zes leden. De voorzitter van de instanties voor dierenwelzijn adviseert de DEC en woont de vergaderingen bij. De DEC wordt ondersteund door een ambtelijk secretaris.

Instantie voor dierenwelzijn (IvD)

Elk van de drie KNAW-instituten die met proefdieren werken, heeft een eigen Instantie voor dierenwelzijn (IvD) die toezicht houdt op de experimenten. De IvD bestaat uit de personen die belast zijn met het intern toezicht op de dieren, uit meerdere wetenschappers en uit een dierenarts. De KNAW, als vergunninghouder, heeft ervoor gekozen om uit centrale middelen de toezichthouders en een secretaris van de IvD aan te stellen. De instituten leveren de wetenschappers.

De IvD stemt de CCD-aanvragen af voordat deze naar de DEC worden gestuurd voor een ethische afweging. Ook toetst de IvD de studieprotocollen en de amendementen die bij de projectlicenties horen. Vanwege de overgang naar een nieuwe *Wet op de dierproeven* mocht de IvD in 2015 en 2016 ook de amendementen beoordelen die de DEC in 2014 en eerder goedgekeurde. Uitgangspunt daarbij is dat het ongerief gelijk blijft of vermindert en het aantal proefdieren afneemt.

Vanwege de overgangsperiode bestond er tot augustus 2015 een KNAW-brede IvD. Deze tijdelijke IvD is 22 keer bijeengevoerd en heeft 170 vergaderstukken besproken. In augustus 2015 is deze IvD ontmanteld en hebben de instituutsgelieerde IvD's de taken overgenomen (zie ook hoofdstuk 4 'Cijfers').

Extern toezicht door de NVWA

Inspecteurs van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) bezoeken onze proefdierfaciliteiten regelmatig. Ze kijken naar de bevoegdheid en deskundigheid van de medewerkers en naar de huisvesting en verzorging van de dieren. Ook inspecteren ze de uitvoering van de handelingen en of deze volgens het werkprotocol verlopen.

4. CIJFERS

4.1 Aantal dierproeven

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Muizen	6.621	8.495	8.755	9.697	7.593	8.502	7396
Ratten	1.496	1.508	1.659	1.338	1.653	1.146	1.455
Vissen	2.168	1.558	732	654	1.641	343	715
Vogels	5.032	8.640	6.533	4.596	4.163	5.933	6.857
Niet-humane primaten	2	7	4	7	-	6	3
Klauwpadden	-	-	5	256	247	400	370
Totaal	15.319	20.208	17.688	16.548	15.297	16.330	16.796

Aantallen dierproeven per diersoort per jaar. Een dierproef is het gebruik van één dier voor één proef. Als een dier aan verschillende dierproeven meedoet, telt het dier dubbel mee. Alleen dierproeven die in het betreffende registratiejaar zijn afgerond worden weergegeven. Zo zijn bijvoorbeeld in 2014 geen dierproeven met niet-humane primaten afgerond. Er is in deze tabel geen onderscheid gemaakt in genetisch gemodificeerde dieren of dieren uit het wild.

4.2 Dierproeven met genetisch gewijzigde muizen, ratten en zebravissen

	muizen	ratten	zebravissen
Percentage genetisch gewijzigde dieren in 2015	51,9%	3,8%	37,2%
Percentage genetisch gewijzigde dieren in 2016	48,9%	6,9%	77,7%

4.3 Ongerief

	gering	gering/matig	matig	matig/ernstig	totaal
2009	4.227	6.135	2.084	1.849	14.295
2010	5.122	7.619	1.581	997	15.319
2011	8.226	8.555	2.403	1.024	20.208
2012	4.503	8.414	3.673	1.098	17.688
2013	6.506	5.540	3.432	1.070	16.548

	terminaal onder anesthesie	licht	matig	ernstig	totaal
2014	602	13.038	1.657	-	15.297
2015	658	14.363	1.309	-	16.330
2016	359	12.959	3.478	-	16.796

Tot en met 2013 werd het ongerief in de registratie ingedeeld in zes categorieën (van gering tot zeer ernstig). Vanaf 2014 wordt het ingedeeld in de categorieën terminaal onder volledige anesthesie, licht, matig of ernstig.

4.4 Inspecties

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Aangekondigd	6	1	7	4	2	4	6	7
Onaangekondigd	1	3	5	5	5	3	4	3
Totaal	7	4	12	9	7	7	10	10

De inspecties worden uitgevoerd door medewerkers van de NVWA.

4.5 Bijeenkomsten en beslissingen van de Instantie voor dierenwelzijn tussen augustus 2015 en eind 2016

	Hubrecht Instituut	Nederlands Herseninstituut	Nederlands Instituut voor Ecologie
Bijeenkomsten	37	48	8
CCD-aanvragen	7	10	3
Addenda op eerder positief geadviseerde studies	7	103	7
Studieprotocollen onder CCD-licenties	65	46	4
Addenda op studieprotocollen	16	18	0

5. VEELGESTELDE VRAGEN

Stichting Proefdiervrij heeft een transparantiebenchmark voor dierexperimenteel onderzoek opgesteld. Deze 'meetlat' bevat een groot aantal vragen. Een deel van deze vragen is in de bovenstaande hoofdstukken beantwoord. Een ander deel van de vragen wordt hieronder beantwoord.

1. Wat is de missie van de KNAW-instituten? En waarom zijn daar dierproeven voor nodig? Welke rol spelen proefdieren om de onderzoeksprioriteiten van de KNAW te halen?

Er zijn vijftien KNAW-instituten en in drie daarvan wordt met proefdieren gewerkt. Het gaat om het Nederlands Herseninstituut in Amsterdam, het Hubrecht Instituut te Utrecht en het Nederlands Instituut voor Ecologie (NIOO) in Wageningen. De missie van de KNAW-instituten is niet alleen om te behoren bij de wetenschappelijke wereldtop, maar ook om een zichtbare rol te spelen bij het oplossen van maatschappelijke problemen rondom ziekte en gezondheid of op het gebied van klimaat en duurzaamheid. In dit onderzoek spelen proefdieren een belangrijke rol als model voor basale biologische processen (bijvoorbeeld de ontwikkeling van kankercellen of de regeneratie van zenuwcellen na schade), maar bijvoorbeeld ook bij de studie naar de manier waarop vogels reageren op klimaatverandering. Bij dit ecologische onderzoek gaat het om de studie van het gedrag van de dieren.

2. Wat is het standpunt van de KNAW ten opzichte van dierproeven? Welk onderzoek doet de KNAW uit principe niet?

Het volledige standpunt van de KNAW staat op onze site (www.knaw.nl/publieks-standpunt-dierproeven.pdf). Kort samengevat vindt de KNAW dat dierproeven, zij het onder strikte voorwaarden, nog steeds nodig zijn voor sommige wetenschappelijk onderzoeken. De KNAW is zich terdege bewust van het feit dat dierproeven onderwerp zijn van een maatschappelijk debat en heeft daar ook oog en oor voor. De KNAW beschouwt de wettelijke kaders als beschreven in de *Wet op de dierproeven* (Wod) als de minimale vereisten waaraan het verrichten van dierproeven en het huisvesten van proefdieren zouden moeten voldoen. Uitgangspunt is dat geen enkele dierproef doorgang kan vinden als er een alternatief bestaat. In de praktijk betekent dit ook dat binnen de onderzoeksorganisatie hoge eisen aan zorgvuldigheid en transparantie worden gesteld. Verdere uitgangspunten voor het proefdierbeleid van de KNAW worden gevormd door een objectieve informatieverschaffing en maximale openheid over dierproeven, met de intentie de dialoog hierover met de samenleving aan te gaan. Er wordt binnen de KNAW-instituten geen contractonderzoek voor bedrijven of enig ander op commercie gericht onderzoek uitgevoerd. Ook vindt er geen onderzoek plaats waarbij bij niet-humane primaten beschadigingen aan de hersenen worden toegebracht om herstelprocessen te bestuderen. Dit laatste soort onderzoek wordt binnen de KNAW-instituten niet toegestaan.

3. Hoe is het proefdieronderzoek geregeld? Hoe ziet de keten eruit, waar komen de onderzoeksopdrachten vandaan, hoe is de financiering geregeld?

Het betreft voor het overgrote deel gesubsidieerd onderzoek, dat erop is gericht via fundamenteel onderzoek een aantoonbare bijdrage te leveren aan het vinden van therapeutische oplossingen voor ernstige ziekten. Het belang hiervan dient te allen tijde op te wegen tegen de nadelen van dierproeven. Het geld komt van de nationale onderzoeksfinancier NWO, van de collectebusfondsen (zoals de Nederlandse Hartstichting) of van de Europese Commissie. Het onderzoek vindt voor het overgrote deel plaats met publiek geld. De KNAW-instituten verrichten geen commercieel, marktgericht onderzoek of onderzoek in opdracht van bedrijven waarvoor dierproeven worden gedaan.

4. Wat is de visie van de KNAW op proefdiergebruik? Welke vooronderstellingen en uitgangspunten liggen aan het beleid ten grondslag.

De huidige stand van de kennis binnen de biologie en de biomedische wetenschappen is voor een groot deel te danken aan het gebruik van proefdieren. Het standpunt van de KNAW is dat dierproeven nog steeds noodzakelijk zijn voor bepaald biologisch en biomedisch wetenschappelijk onderzoek omdat gelijkwaardige of betere alternatieven voor het gebruik van proefdieren tot op heden niet beschikbaar zijn. Voor sommige wetenschappelijke domeinen komen alternatieven beschikbaar. Daar neemt het aantal dierproeven snel af. De KNAW stimuleert deze ontwikkelingen. Het onderzoek van het Hubrecht Instituut met organoïden is hiervan een duidelijk voorbeeld.

5. Hoe is de compliance aan de wetgeving in de praktijk?

De proefdierdeskundigen van de KNAW hebben de bevoegdheid onderzoek onmiddellijk te stoppen als niet aan de (wettelijke) voorwaarden wordt voldaan. Mede om deze reden is het beleid ingevoerd dat de DEC alleen uit externe leden bestaat, al is dat geen wettelijke vereiste. Zo voorkomt de KNAW dat 'slagers hun eigen vlees keuren'.

6. Hoe gaat de KNAW om met contractonderzoek dat dierproeven vereist?

Dat soort onderzoek wordt bij de KNAW-instituten niet uitgevoerd.

7. Gebruikt de KNAW faciliteiten van anderen? En hoe zorgt de KNAW dat die ook aan hun eisen voldoen?

De KNAW gebruikt in het algemeen geen faciliteiten van anderen. Daar waar dit incidenteel het geval is, geldt nog steeds dat de DEC van de KNAW alle voorgenomen proeven van een advies zal voorzien zodat al het proefdieronderzoek van onderzoekers van de KNAW onder de verantwoordelijkheid van de KNAW wordt uitgevoerd. Het is uitgesloten dat de KNAW haar eigen maatstaven en controlerol afzwakt door de verantwoordelijkheid elders te leggen.

8. Houdt de KNAW bij het bepalen van de onderzoeksprogrammering rekening met de ethiek en met proefdieren?

Ja, dat blijkt bijvoorbeeld uit het gegeven dat bepaalde typen onderzoek niet worden uitgevoerd door de KNAW-instituten. Dat geldt voor commercieel onderzoek met proefdieren, maar ook voor het laesieonderzoek (zie ook vraag 2). Ook heeft de KNAW een opvatting over het wetenschappelijk onderzoek met niet-humane primaten (resusapen): dit onderzoek, hoewel van groot wetenschappelijk belang,

mag niet worden uitgebreid.

9. Anticipeert de KNAW op maatschappelijke ontwikkelingen rondom proefdiergebruik?

Ja, de KNAW houdt uiteraard rekening met de maatschappelijke meningsvorming rondom proefdieren. In de maatschappij is echter sprake van een grote diversiteit aan opvattingen over de toelaatbaarheid van dierproeven. Zo willen bijvoorbeeld patiëntenverenigingen het onderzoek met proefdieren in stand houden zolang er geen alternatieven voorhanden zijn. Anderen vinden dat die alternatieven er allang zijn en dat proefdieren geen goed model zijn. Ook lastig is dat men er in de discussie soms ten onrechte vanuit gaat dat wetenschappers tegen beter weten in vasthouden aan dierproeven.

10. Is de KNAW in gesprek met de stakeholders? En met welke partijen dan? En met wie structureel?

Ja, en dat is nodig en belangrijk. Er zijn verschillende typen stakeholders: het wetenschappelijk veld, de politiek, de ministeries, de maatschappelijke groeperingen (patiëntenverenigingen, tegenstanders). De KNAW brengt daarnaast op verzoek van bewindspersonen adviezen uit over proefdieren en dierproeven. Een voorbeeld is het advies *Gebruik van niet-humane primaten als proefdier – nut en noodzaak?* uit 2014 (zie: <http://www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/gebruik-van-niet-humane-primaten-nhp-als-proefdier> (publiekssamenvatting beschikbaar op dezelfde pagina). De instituten zelf zijn ook actief op dit vlak. Denk hierbij aan Hubrecht Instituut met zijn outreach-programma, het NIOO met zijn open dagen en het Nederlands Herseninstituut met zijn speciale webpagina's over onderzoek met resusapen (zie: www2.nin.knaw.nl/onderzoek_met_resusapen).

11. Welke rol spelen financiers/opdrachtgevers in het gesprek met de stakeholders?

De financiers van het onderzoek spelen hierbij geen rol. De KNAW bepaalt haar standpunten onafhankelijk.

12. Hebben de stakeholders invloed op het beleid? Hoe en waarover rapporteert de KNAW aan de stakeholders?

Er is altijd sprake van invloed, omdat de stakeholders een afspiegeling vormen van het maatschappelijk debat. De KNAW spreekt op regelmatige basis met vertegenwoordigers uit het veld (zowel voorstanders als tegenstanders van dierproeven). Dat gebeurt ook door het organiseren van conferenties en debatten.

13. Met welke dilemma's worstelt de KNAW? Hoe pakken jullie die aan? En wat verwachten jullie voor de toekomst?

Het onderzoek met apen, bijvoorbeeld, levert dilemma's op. Het is onderzoek van wereldklasse en zou om die reden moeten worden uitgebreid. Dat doen we echter niet, want de KNAW weegt de maatschappelijke opvattingen over onderzoek met apen mee in haar overwegingen. Een ander dilemma vloeit voort uit de wens tot vermindering van het aantal proefdieren, terwijl tegelijkertijd de KNAW-wetenschappers steeds succesvoller zijn bij het in competitie verwerven van subsidies waardoor nieuwe wetenschappelijke terreinen binnen bereik komen. Het onderzoeksvolume neemt hierdoor toe, met als gevolg dat er soms niet minder, maar meer proefdieren worden gebruikt. Een vergelijkbaar dilemma ontstaat door het

beschikbaar komen van volledig nieuwe technologie die het mogelijk maakt om meer soorten vogels te voorzien van zenders en de dieren gedurende enige tijd te volgen.

14. Wat doet de KNAW als de DEC met dilemma's komt?

Dan ontstaat er in eerste instantie een discussie met de vergunninghouder, maar daar waar dit aan de orde is (geweest) wordt dan extern advies ingewonnen, bijvoorbeeld bij andere DEC's.

15. Wat is de toekomstvisie van de KNAW met betrekking tot proefdiergebruik? En zet de KNAW zich in om het aantal proefdieren te verminderen?

De KNAW is van mening dat het aantal dierproeven op termijn zeker zal gaan verminderen. We kunnen moeilijk zeggen hoe snel het zal gaan. Wetenschappelijk onderzoek is dynamisch: telkens ontstaan nieuwe gebieden waarop onderzoek mogelijk is dat eerder door gebrek aan kennis niet kon worden uitgevoerd. Ook speelt mee dat onderzoek dat eerder niet werd geclassificeerd als dierproef dat nu wel wordt. Een voorbeeld hiervan is het uitrusten van vogels met een externe zender.

16. Hoe is de praktijk van het interne toezicht op proefdiergebruik en de bijbehorende handhaving geregeld? (Bijvoorbeeld qua huisvesting, verzorging en behandeling en bijbehorende handhaving, verdoving en euthanasie en bijbehorende handhaving, uitvoer van de proef en bijbehorende handhaving).

Dit is een cruciaal punt. De KNAW voldoet aan alle wettelijke vereisten en meer. De huisvesting is goed geregeld en voor sommige niet-KNAW-instellingen een voorbeeld. Ook worden de KNAW-instituten geregeld bezocht (ook onaangekondigd) door inspecteurs van de NVWA. De vergunninghouder krijgt een waarschuwing als zaken niet op orde zijn en bij meerdere waarschuwingen kan een proces-verbaal volgen. Wat betreft het toezicht: de KNAW heeft extra formatie toegevoegd zodat naast de Dierexperimentencommissie ook de Instantie voor Dierenwelzijn haar taak optimaal kan uitvoeren.

17. Wat doet de KNAW om proefdiergebruik te voorkomen? Qua onderzoeksmethoden en qua formulering van onderzoeksvragen?

De KNAW heeft een eigen 3V-fonds voor haar instituten gecreëerd met daarin jaarlijks een bedrag van 100.000 euro waarop onderzoekers een beroep kunnen doen voor steun bij het zoeken naar alternatieve methoden, dan wel vermindering van dierproeven, vervanging of verfijning. De vermindering van het absolute aantal proefdieren blijkt in de praktijk erg lastig te zijn. Onder andere omdat de KNAW-wetenschappers zo succesvol zijn dat de instituten groeien (zie ook vraag 13). Ook het eigen 3V-fonds heeft zo zijn uitdagingen. Er moet op worden toegezien dat niet vooral wordt geïnvesteerd in verfijning. Ook vervanging en vermindering zijn immers essentieel.

18. Wat zijn de belangrijkste onderzoeksprogramma's (in hoofdlijnen/clusters) waarbij proefdieren worden gebruikt?

Het gaat om nagenoeg het totale onderzoeksprogramma van het Nederlands Herseninstituut en het Hubrecht Instituut. Bij het NIOO ligt het genuanceerder, daar vindt ook veel onderzoek plaats waarvoor geen proefdieren nodig zijn.

19. Wat wil de KNAW verder nog toevoegen?

De KNAW is zich terdege bewust van de (zich ontwikkelende) opvattingen over dierproeven en proefdieren in Nederland. Tegelijkertijd ziet de KNAW ook dat het om een palet van meningen gaat die elkaar soms letterlijk uitsluiten en die het moeilijk maken voor tegenstanders en voorstanders om elkaar te respecteren. Tegen die achtergrond heeft de KNAW besloten om een ander profiel voor de voorzitter van de DEC te introduceren. De nieuwe voorzitter is niet langer een wetenschapper met eigen ervaring op het terrein van dierproeven, maar een dierenarts-jurist met veel ervaring in het openbare debat.

6. ACHTERGRONDINFORMATIE

Begripsomschrijvingen

In het jaarverslag komen termen en begrippen voor die hieronder nader worden toegelicht:

Artikel 9-functionaris: persoon die leiding geeft bij de uitvoering van het onderzoek.

Artikel 12-functionaris: persoon die de dierproef uitvoert.

Artikel 14-functionaris: persoon die het welzijn van de dieren waarborgt.

Dierexperimenteel onderzoek: hier valt onder: de dierproef zelf, het fokken van dieren die als bestemming hebben proefdier te worden en het in stand houden van een foklijn van proefdieren.

Dierproef: het gebruik van één dier voor één proef.

Niet-humane primaten: verzamelnaam voor resusapen, java-apen en marmoset-apen. Het Nederlands Herseninstituut gebruikt alleen resusapen.

Proefdiergebruik: de inzet van een of meerdere dieren voor een of meerdere dierproeven. Hier valt ook de huisvesting, verzorging, behandeling, verdoving en euthanasie van deze dieren onder.

Afkortingen

CCD: Centrale Commissie Dierproeven

DEC: Dierexperimentencommissie

IvD: Instantie voor dierenwelzijn

KNAW: Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen

NFU: Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra

NIOO: Nederlands Instituut voor Ecologie

NVWA: Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

NWO: Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek

VSNU: Vereniging van Universiteiten

Wob: Wet openbaarheid van bestuur

Wod: Wet op de dierproeven

Nuttige webpagina's

www.knaw.nl/nl/thematisch/ethiek/dierproeven/overzicht: speciale website met meer informatie over dierproeven en de KNAW.

www.knaw.nl/publieksstandpunt-dierproeven.pdf: in 2010 publiceerde de KNAW haar standpunt over het onderzoek met proefdieren en het belang daarvan.

www.knaw.nl/nl/actueel/publicaties/code-openheid-dierproeven: de Code Openheid Dierproeven.

www.knaw.nl/nl/instituten/hubrecht-instituut: het Hubrecht Instituut voor Ontwikkelingsbiologie en Stamcelonderzoek. Zie ook: www.hubrecht.eu.

<http://www.knaw.nl/nl/instituten/nederlands-herseninstituut> het Nederlands

Herseninstituut. Zie ook: www.herseninstituut.knaw.nl
http://www2.nin.knaw.nl/onderzoek_met_resusapen/ webpagina's over apen op
het Nederlands Herseninstituut.
<http://www.knaw.nl/nl/instituten/nioo>: het Nederlands Instituut voor Ecologie.
Zie ook: www.nioo.knaw.nl.
www.vogeltrekstation.nl: het Vogeltrekstation – Centrum voor vogeltrek en -demo-
grafie (gehuisvest bij het Nederlands Instituut voor Ecologie).
[www.knaw.nl/nl/actueel/nieuws/aanbevelingen-voor-verbetering-van-weten-
schappelijk-onderzoek-met-apen](http://www.knaw.nl/nl/actueel/nieuws/aanbevelingen-voor-verbetering-van-wetenschappelijk-onderzoek-met-apen): *KNAW-advies Gebruik van niet-humane primaten
als proefdier – nut en noodzaak?* uit 2014. Op de pagina staat ook een publiekssa-
menvatting (pdf).