



NVI

nederlands vaccin instituut

Aan de minister van VWS  
mevrouw drs. E.I. Schippers

onderwerp	datum	uw kenmerk	ons kenmerk	bijlagen
Verzoek advies "dieren in voorraad gedood"	23 november 2010		00067/2010 NVI/GPL CH	1

Excellentie,

Bij brief van 22 december 2009 heeft Dhr.Klink de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) advies gevraagd over het "in voorraad doden van dieren". Aanleiding hiervoor waren de vragen over deze problematiek gesteld door leden van de Tweede Kamer tijdens de behandeling van de VWS-begroting op 10 en 11 november 2009. In de brief van 22 december wordt verwezen naar de gegevens over het proefdiergebruik zoals gepubliceerd in de jaarlijkse rapportage 'Zo doende' van de Voedsel en Warenautoriteit (VWA). Aan de CCD is gevraagd een nadere analyse uit te voeren op de gegevens zoals deze in 'Zo doende' worden gepresenteerd, alsmede op de oorzaken van de groei in het aantal in voorraad gedode dieren. Daarnaast is de CCD verzocht in te gaan op de volgende specifieke punten:

- de aspecten die bij het afstemmen van vraag en aanbod in de sector een rol spelen;
- het fokmanagement bij instellingen die dierexperimenteel onderzoek doen;
- de rol die een verplichte toets door een dierexperimentencommissie heeft of kan hebben bij het matigen van het aantal in voorraad gedode dieren.

Gezien de complexiteit van het onderwerp heeft de CCD besloten ter voorbereiding van haar advies een werkgroep (hierna aangeduid als 'de adviesgroep') in te stellen bestaande uit leden met deskundigheid op het gebied van proefdierfok en management, genetische modificatie, proefdierkunde, onderzoek en ethiek. De adviesgroep stond onder voorzitterschap van Dr. Ir. Jan-Bas Prins (LUMC). De adviesgroep heeft haar verslag eind juni aangeboden aan de CCD. Dit verslag heeft als basis gediend voor onderstaand CCD advies.



datum  
23 november 2010  
ons kenmerk  
00067/2010 NVI/GPL CH  
blad  
2/8

### **Analyse van de cijfers**

In de periode 2000 tot 2009 heeft een stijging plaatsgevonden van het door de VWA gerapporteerde aantal "in voorraad gedode dieren" (Bijlage). Voor de oordeelsvorming is het belangrijk een heldere omschrijving te hebben van wat verstaan wordt onder "in voorraad gedood". Informatie hierover komt uit de registratieformulieren van de VWA waar deze dieren door de onderzoekers gerapporteerd worden onder het kopje: "dood of gedood voor het begin van de proef"<sup>1</sup>. Het gaat om dieren waarmee geen dierproef is uitgevoerd, maar die om redenen van ziekte of ouderdom zijn dood gegaan of om andere redenen zijn gedood. Op deze andere redenen zal hierna worden ingegaan.

- Standaardisatie van het experiment door het hanteren van specifieke condities zoals leeftijd- en gewichtsrage, microbiële kwaliteit, e.a.. Daardoor kan een deel van de gefokte dieren buiten de beoogde specificaties vallen waardoor ze ongeschikt zijn voor het betreffende experiment.
- Mendel overschot. De overerving van eigenschappen van organismen vindt volgens een kansverdeling plaats. Dit houdt in dat vooraf niet te voorspellen is welke nakomeling welke eigenschappen zal krijgen. Dit wordt na de geboorte geanalyseerd waarna de dieren zonder de beoogde eigenschappen snel en pijnloos worden gedood.
- Fokprogramma's waarin per nest een beperkt aantal nakomelingen wordt verwacht. Wanneer twee bijzondere eigenschappen vanuit twee dierlijnen met elkaar gekruist worden, is het onzeker of de resulterende lijn wel levensvatbaar is. Een verminderde levensvatbaarheid kan blijken uit minder nakomelingen of uit vroege sterfte na de geboorte. In het eerste geval zal men meer fokparen willen inzetten, waardoor weer de kans bestaat, in het geval er wel veel nakomelingen zijn, dat er een overschot aan (niet beoogde) nakomelingen ontstaat. In het tweede geval wil men ook meer fokparen inzetten om, ondanks de uitval op jonge leeftijd, voor de dierproef een voldoende groot aantal dieren over te houden. Dit speelt o.a. bij diermodellen voor veroudering en verouderingsziekten.

---

<sup>1</sup> In de gerapporteerde aantallen zijn niet de "in voorraad gedode dieren" meegenomen van de commerciële fokinstellingen. Bij deze instellingen gaat het om dieren die vanuit de fok geleverd worden aan laboratoria in binnen- en buitenland. Wanneer deze dieren bij Nederlandse laboratoria worden afgeleverd, verschijnen deze als gebruikte proefdieren en eventueel als "dood of gedood voor het begin van de proef" in de registratie ten behoeve van de VWA.



datum  
23 november 2010  
ons kenmerk  
00067/2010 NVI/GPL CH  
blad  
3/8

Centraal staat de vraag waar de stijging in aantallen “in voorraad gedode dieren” door veroorzaakt wordt, en of deze te verminderen valt. Het blijkt met name te gaan om genetisch gemodificeerde dieren waarvan het aandeel in de periode 2000 tot 2009 toegenomen is van rond de 50% in 2000 tot meer dan 69% in 2009. Het betreft hoofdzakelijk muizen en in mindere mate zebravissen.

Belangrijke redenen van de stijging zijn:

1. toegenomen optimalisatie van genetisch gemodificeerde diermodellen van muis en zebravis door ontwikkeling van geavanceerde moleculair- en celbiologische technieken en toename in kennis van het genoom. Dit onder andere door nationale en internationale stimuleringsgelden voor moleculair biologisch onderzoek naar de oorzaken van ziekten (zoals hart- en vaatziekten, neuronale aandoeningen en kanker);
2. sterke toename van het aantal genetisch gemodificeerde dierlijnen, in het bijzonder muis en in beperktere mate vis;
3. eisen aan de (microbiële) kwaliteit van muizen en ratten voor onderzoek aan genetisch gemodificeerde dierlijnen. Consequentie hiervan is dat er geen vrije uitwisseling tussen instituten in binnen- en buitenland is van dieren van genetisch gemodificeerde lijnen omdat die drager van ziekten kunnen zijn. In toenemende mate worden foklijnen in instituten binnen gehaald via embryo's in plaats van dieren zelf. Vervolgens dienen deze embryo's binnen de ontvangende instituten te worden geïmplanteed bij draagmoedermuizen. De pups die daaruit geboren worden, dienen dan als basis voor het opzetten van een lokale fokpopulatie;
4. grotere diversiteit in beschikbare niet genetisch gemodificeerde muizen- en rattenstammen.



datum  
23 november 2010  
ons kenmerk  
00067/2010 NVI/GPL CH  
blad  
4/8

### ***De aspecten die bij het afstemmen van vraag en aanbod in de sector een rol spelen***

- Continue verbetering van genetisch gemodificeerde diermodellen voor ziekten bij mens en dier, toename van het aantal diermodellen en schaal waarop ze worden gebruikt.

Er zijn maar weinig ziekten die door het defect van één gen worden veroorzaakt. De meeste ziekten zijn het gevolg van een combinatie van verschillende gendefecten. Door de toename in kennis van de genetische samenstelling van mens en dier en de technologische ontwikkelingen kunnen vergelijkbare combinaties worden gemaakt in proefdieren, met name in muizen. Echter, die combinaties kunnen alleen verkregen worden door genetische modificatie gecombineerd met ingewikkelde fokstrategieën. Het doel, de geschikte combinatie van genen voor een adequaat diermodel, wordt pas na meerdere generaties bereikt. Tijdens iedere generatie worden naast dieren met de geschikte genetische samenstelling ook dieren geboren die niet over de juiste combinatie van genen beschikken. In grote lijnen verloopt dit proces volgens de erfelijkheidswetten van Mendel en is primair een kansproces. Wanneer muizen met de ongeschikte gencombinaties na speenleeftijd worden gedood om verder ongerief en kosten te besparen, worden deze door de VWA gerapporteerd als “gedood in voorraad”. De term “voorraad” verwijst in dit geval naar een dynamisch fokprogramma waar een percentage volgens de wetten van Mendel niet het beoogde fok resultaat zullen hebben. Aan deze natuurwet valt tot op heden weinig te managen.

Een essentiële stap om de effecten van genetische modificaties vast te kunnen stellen en interacties tussen genen te kunnen opsporen is de bestudering van die modificaties in de context van verschillende genetische achtergronden, dat wil zeggen in verschillende muizenstammen. De fokstrategieën om dezelfde modificatie(s) in te kruisen in een andere genetische achtergrond zijn eveneens complex en omvangrijk. Ook inkruisen levert maar een klein gedeelte van de beoogde genetische combinaties op. De niet beoogde dieren worden zo jong mogelijk, direct na de analyse van de relevante genetische eigenschap(en) pijnloos gedood.

De genetische modificatie of combinatie van genetisch gemodificeerde genen kan in homozygote toestand (twee kopieën per modificatie) aanleiding zijn voor verminderde fertiliteit en in het uiterste geval leiden tot onvruchtbaarheid. In die gevallen kan de modificatie alleen effectief worden doorgegeven



datum  
23 november 2010  
ons kenmerk  
00067/2010 NVI/GPL CH  
blad  
5/8

wanneer er maar één kopie van het gen (heterozygoot) aanwezig is. Bij voortplanting in de volgende generatie leidt dit tot een nakomelingschap die voor een deel bestaat uit pups met de goede genetische samenstelling en een deel dat ongeschikt is. Ook deze niet beoogde dieren worden zo jong mogelijk, direct na de analyse van hun genoom, pijnloos gedood.

Het overgrote deel van de fok van genetisch gemodificeerde dieren vindt plaats binnen de instellingen waar proefdieronderzoek plaats vindt en wordt daar gepland en uitgevoerd door de verantwoordelijk onderzoeker in samenspraak met de diervorzorger/ biotechnicus. Er wordt toegezien door de proefdierdeskundige ex art. 14 Wod op de noodzaak om een stam in fok te houden dan wel om embryo's en/ of sperma op te slaan voor later gebruik.

#### - Decentrale organisatie van de fok van genetisch gemodificeerde stammen

Uit de rapportage van de VWA, Zo doende, blijkt dat gemiddeld 95% van de genetisch gemodificeerde muizen binnen de onderzoeksinstellingen (voornamelijk sector wetenschappelijk onderwijs en overige) worden gefokt en voor eigen gebruik worden aangewend. Niet genetisch gemodificeerde muizen en ratten worden hoofdzakelijk bij commerciële fokinstellingen aangekocht. Gegevens over "gedood in voorraad" bij de laatst genoemde instellingen worden niet gerapporteerd door de VWA.

#### - Rol van de DEC, eisen aan het ontwerp van de proefopzet

De opzet van ieder experiment wordt getoetst door de DEC waarbij de intrinsieke waarde van het proefdier centraal staat. De DEC overtuigt zich er van dat de onderzoekers zich maximaal hebben ingezet om het aantal proefdieren te minimaliseren (Vermindering), dierproeven te vervangen door experimenten op celcultures en lagere (ongewervelde) dieren die, na wordt aangenomen, minder zullen lijden (Vervanging), en de verfijning van de ingrepen (Verfijning). Tegelijk wordt beoordeeld of het onderzoeksplan zodanig is dat de kans op het verkrijgen van een betrouwbaar resultaat maximaal is. Daarom worden gerichte specificaties gesteld aan de te gebruiken dieren, zoals het slechts kunnen gebruiken van een specifieke stam, het gebruik van één geslacht en nadere specificaties van bijvoorbeeld leeftijd en gewicht met beperkt toegestane variatie.



datum  
23 november 2010  
ons kenmerk  
00067/2010 NVI/GPL CH  
blad  
6/8

In geval van sommige vissoorten (forel, karper, tilapia, meerval, zeebaars) worden de dieren pas in experiment genomen op een leeftijd van 9 – 12 maanden. De dieren komen uit eigen kweek of worden op jonge leeftijd gekocht en moeten worden opgekweekt. De uitval gedurende deze periode is relatief hoog vergeleken met die van knaagdieren waardoor relatief veel vissen moeten worden aangehouden. Dit draagt bij aan een verhoging van het getal van dieren dat in voorraad gedood wordt.

#### ***Het fokmanagement bij proefdierinstellingen.***

Het overgrote deel van de fok van genetisch gemodificeerde dieren gebeurt door de instellingen waar dierexperimenteel onderzoek plaats vindt. De fok wordt daar gepland en uitgevoerd door de verantwoordelijk onderzoeker, in samenspraak met de diervorzorger/ biotechnicus. Toegezien wordt op de noodzaak om een stam in fok te houden dan wel om embryo's en/ of sperma op te slaan voor later gebruik; het vermijden van het lokaal fokken van (muizen)stammen die ook commercieel verkrijgbaar zijn; het lang (tot na de speenleeftijd) in leven houden van dieren uit de nakomelingschap met een voor het doel ongeschikte genetische samenstelling.

Om twee redenen verdient het aanbeveling om de fok van proefdieren op instellingsniveau te centraliseren:

- a) kennis en kunde met betrekking tot fok kunnen gericht worden ingezet, er kan een actief beleid worden gestimuleerd om periodiek de noodzaak van continuering van fok van bepaalde genetisch gemodificeerde stammen te bezien, dan wel het opslaan van embryo's en/ of sperma voor later gebruik te bevorderen;
- b) er kan gericht gezocht worden naar mogelijkheden om bij overtolligheid in de fok, dieren in te zetten bij gepland onderzoek of te gebruiken als donordieren voor weefselkweek experimenten.

Ook in het kader van kostenbesparing zijn er sterke management technische overwegingen om de fok van dieren per instelling te optimaliseren, zoals door het koppelen met behulp van databankprogramma's van bestellers van proefdieren in het ene project aan fokoverschotten in een ander project.



datum  
23 november 2010  
ons kenmerk  
00067/2010 NVI/GPL CH  
blad  
7/8

Over mogelijke voordelen van een landelijke centralisatie van fok van genetisch gemodificeerde dieren bestaat binnen de CCD geen eensluidend oordeel. Nadere studie waarin voor- en nadelen tegen elkaar worden afgezet zou wenselijk zijn.

***De rol die een verplichte toets door een dierexperimentencommissie heeft of kan hebben bij het matigen van het aantal in voorraad gedode dieren.***

Overeenkomstig art.10a van de Wet op de dierproeven (Wod) is het verboden een dierproef te verrichten indien niet daarover tevoren een advies is uitgebracht door een erkende dierexperimentencommissie (DEC). Uitgangspunt voor een DEC is de afweging of het doel van de proef opweegt tegen het ongerief voor de dieren. Conform de Wod valt de fok en het in voorraad hebben van proefdieren niet onder de adviestaak van de DEC. Uitzondering vormt de fok van genetisch gemodificeerde proefdieren indien deze fok gepaard kan gaan met ongerief voor de nakomelingen (art.1, lid1 Wod.). In het bestaande juridische kader is de sturing van de DEC beperkt tot een indirecte matiging van in voorraad gedode dieren. Dit door expliciet in aangeboden proefplannen de factoren te beoordelen die bijdragen aan het aantal dieren dat in voorraad wordt gedood. Zo zou de DEC een evidence-based argumentatie kunnen vragen bij gebruik van slechts één geslacht in een dierproef of het hanteren van strikte eisen aan leeftijd of gewicht aan de orde kunnen stellen. Ook zou gekeken kunnen worden naar de relevantie van het overbrengen van een genetische modificatie op een andere genetische achtergrond.



datum  
23 november 2010  
ons kenmerk  
00067/2010 NVI/GPL CH  
blad  
8/8

Hoewel niet wettelijk verankerd kan een taak van de DEC zijn, zoals verwoord in het Referentie Reglement Dierexperimentencommissie, het gevraagd en ongevraagd adviseren van de vergunninghouder. In dit kader kan door de DEC met de vergunninghouder worden gesproken over foktechnische en fokmanagement aspecten en de problematiek van afstemming van vraag en aanbod. Deze adviserende rol zou geformaliseerd kunnen worden waarbij de DEC inzicht moet hebben in jaarlijkse overzichten van fok en overtolligheid en in aspecten die rondom fok en fokmanagement spelen.

De CCD hoopt dat bovenstaande een bijdrage kan leveren aan de reactie van u richting de Tweede Kamer. Natuurlijk verklaren we ons gaarne bereid aanvullende informatie te geven mocht dit nodig zijn.

Met de meeste hoogachting,

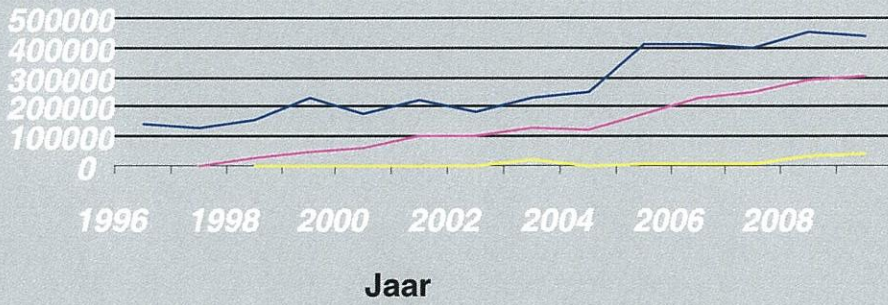
Prof. dr Coenraad Hendriksen  
Voorzitter Centrale Commissie Dierproeven (CCD)

Bijlage: 1



**Aantal dieren 'dood of gedood voor de proef' in de periode 1996 – 2009 (Zo doende)**

**Aantal dieren**



- Totaal aantal dieren*
- Totaal aantal genetisch gemodificeerde dieren*
- Totaal aantal genetisch gemodificeerde vissen*