



Nationaal Comité
advies dierproevenbeleid

Inschatten van Cumulatief Ongerief



Zienswijze van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid
op verzoek van de Centrale Commissie Dierproeven



Voor proefdieren van nu en innovaties van morgen

Nationaal Comité advies
dierproevenbeleid

Het NCad en haar werkwijze

Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) is een onafhankelijk adviesorgaan dat het welzijn van proefdieren beschermt. Dit doet het comité door gevraagd en ongevraagd advies uit te brengen, innovatie en kennisontwikkeling te stimuleren en stakeholders aan elkaar te verbinden. Hiermee realiseert het NCad zichtbare verbeteringen voor het Vervangen, Verminderen en Verfijnen (3V's) van dierproeven en proefdiervrije innovatie.



Leden NCad

Van links naar rechts: Pieter Roelfsema, Reineke Hameleers, Henk Smid (voorzitter), Jan-Bas Prins, Coenraad Hendriksen, Monique Janssens, Wim de Leeuw.

Omslagfoto

Marjolein van Boxtel

Samenvatting en aanbevelingen

De Centrale Commissie Dierproeven stelde aan het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid de vraag om handvatten te ontwikkelen om vooraf het ongerief als gevolg van een eventuele stapeling van ongerief (cumulatief ongerief) beter en consistentere te kunnen inschatten.



Samenvatting

Cumulatief ongerief

Voor een omschrijving van cumulatief ongerief kan worden aangesloten bij de omschrijving van het Britse *Animals in Science Committee*¹:

*Het daadwerkelijke ongerief wordt bepaald door het zwaarste ongerief van de dierproef inclusief elke accumulatie van gebeurtenissen met minder ongerief, en dus niet het ongerief aan het einde van de dierproef of enige benadering van het gemiddelde ongerief.*²

Bij het vaststellen van het ongerief tijdens en na afloop van de dierproef wordt dus naar het algehele (on)welzijn van het dier gekeken, en niet alleen naar afzonderlijke handelingen en ingrepen. Dat betekent dat ook een goede inschatting vooraf alle relevante factoren die het ongerief beïnvloeden zou moeten betrekken. Het ongerief is niet automatisch het zwaarste ongerief dat door één enkele ingreep veroorzaakt wordt. Alle factoren die mogelijk bijdragen aan het ongerief (of de ontlasting daarvan) moeten bij de inschatting zijn betrokken. Alleen zo kan vooraf een reële inschatting gemaakt worden van het ongerief. Wel is het van belang zich te realiseren dat het ongerief nooit lager kan zijn dan de hoogste piek in het ongerief dat een dier op enig moment gedurende de proef ondervindt (na verfijning). Kennis over ongerief bij eerdere dierproeven is van belang voor de inschatting van het ongerief van nieuwe projecten. Deze kennis dient dan ook goed ontsloten te zijn.

Het indelen van een dierproef in een ongeriefcategorie is een onderdeel van het proces van vergunningverlening. Om tot een onderbouwde ongeriefinschatting te komen is het van belang dat de betrokkenen bij de dierproef in kaart brengen wat

¹ Animals in Science Committee (2017) Review of harm-benefit analysis in the use of animals in research. Report of the Animals in Science Committee Harm-Benefit Analysis Sub-Group <https://www.gov.uk/government/publications/harm-benefit-analysis-animals-in-science-committee-review>

² 'Actual severity must reflect the highest severity of the procedure, including any accumulation of lesser events, and not the severity at the end of the procedure or any estimate of "average" severity.'



het dier overkomt, wat dat betekent voor het dier, of verfijning mogelijk is, wat de monitoringsfrequentie moet zijn, wat eventueel (humane)eindpunten zijn en vervolgens wat meegewogen moet worden in de ongeriefinschatting. Aan de onderbouwing van de inschatting van het ongerief kan de CCD aflezen of dit afdoende in kaart is gebracht.

Factoren die bijdragen aan het cumulatief ongerief

Naast de evidente effecten die handelingen en ingrepen veroorzaken zijn er ook andere factoren die van invloed zijn op het cumulatieve ongerief in positieve of negatieve zin:

- Alle ongerief dat te relateren valt aan de dierproef en het leven als proefdier moet betrokken worden bij de inschatting van het ongerief. Alleen ongerief dat het gevolg is van incidenten die los staan van de dierproef hoeven niet bij de inschatting van het ongerief vooraf betrokken te worden. Denk hierbij aan stroomuitval, een ziekte-uitbraak, verwondingen veroorzaakt door vechten die niet (mede-)veroorzaakt zijn door de dierproef en dood gevonden dieren waarbij de dood niet gerelateerd kan worden aan de dierproef.
- In de EU-richtlijn staat een aantal handelingen die onder de drempel blijven van ongerief, en die gecombineerd of herhaald toch kunnen cumuleren tot licht ongerief. Deze handelingen dragen dus ook bij aan het cumulatief ongerief.
- Ook ongerief als gevolg van het leven als proefdier, dat vaak onder de ongeriefdrempel blijft, draagt bij aan het cumulatief ongerief.
- Het ongerief kan nooit lager worden ingeschat of gerapporteerd dan de hoogste piek in het ongerief dat een dier tijdens de dierproef ondervindt.
- Goed toegepaste verfijning kan het ongerief verlagen en er toe leiden dat het ongerief lager kan worden ingeschat.
- Goed gekozen humane eindpunten in het licht van de wetenschappelijke eindpunten gecombineerd met adequate monitoring kunnen voorkomen dat ongerief ernstiger dan noodzakelijk wordt.
- Bij hergebruik kan de eerdere dierproef leiden tot sensibilisatie en overigens ook tot gewenning. In dat geval moet worden nagegaan of deze sensibilisatie een ongeriefactor is bij hergebruik.

- Herhaling kan leiden tot meer ongerief, maar ook tot gewenning, dit is afhankelijk van de situatie; training en beloning kunnen juist leiden tot minder ongerief.
- Positieve (en negatieve) ervaringen op een ander moment dan de dierproef dragen bij aan het algehele welzijn van het proefdier en ook aan hoe een dier zal reageren op handelingen tijdens de dierproef (bijvoorbeeld meer of juist minder gestrest). Per geval zal bekeken moeten worden of dit mogelijk leidt tot een andere ongeriefbeoordeling.
- Voor de bijdrage van levensloopervaring aan het ongerief tijdens de dierproef zijn twee vragen in het bijzonder van belang:
 - Ondervindt een dier gedurende zijn hele leven ongerief of zelfs toenemend ongerief, bijvoorbeeld als gevolg van een genetische aanpassing?
 - Wordt het dier gedurende zijn leven extra beperkt in zijn natuurlijk gedrag?
- Dieren die niet geschikt zijn om in gevangenschap te houden zullen extra ongerief ondervinden van het vangen, hanteren, verplaatsen, huisvesten et cetera.

Kortom, het cumulatieve ongerief wordt in de eerste plaats bepaald door de handelingen en omstandigheden die direct gerelateerd zijn aan de betreffende dierproef. In het geval van hergebruik, wordt daarbij een eerdere dierproef betrokken. Ook andere eerdere interventies, al dan niet gerelateerd aan de dierproef, kunnen bijdragen aan het cumulatieve ongerief. Dit geldt echter níet voor de handelingen en omstandigheden die onderdeel uitmaken van de reguliere huisvesting en verzorging van proefdieren, zoals de huisvesting van proefdieren in kooien en ruimten die aan de wettelijke vereisten voldoen en het hanteren in het kader van de regelmatige controle en verschonon van kooien.

Hulpmiddelen

- De werkgroep van de National Contact Points bij de EU heeft samen met de Europese Commissie (EC) een model voor ongeriefinschatting ontwikkeld dat helpt bij het inschatten van het ongerief vooraf en ook bij het zoeken naar verfijningsmogelijkheden



en humane eindpunten (zie figuur 1)³. Dit model betreft alle gebeurtenissen die tijdens een dierproef plaatsvinden, maar nog niet de gebeurtenissen die daarvóór hebben plaatsgevonden (bijv. eerder gebruik van het dier).

Figuur 1. Model voor ongeriefinschatting van een dierproef

Naam van het model: Ongeriefbeoordeling vooraf en inventarisatie van specifieke verfijningen en humane eindpunten			
Wat gebeurt er tijdens dit onderzoek met de dieren?	Wat zullen de dieren ondervinden? Hoeveel lijden zou het kunnen veroorzaken? Wat zou het lijden erger kunnen maken?	Hoe wordt het lijden tot een minimum beperkt?	
	Negatieve gevolgen	Methodologie en interventies	Humane eindpunten

- Het bijhouden van een op de dierproef toegesneden scorelijst helpt om de ontwikkeling van het ongerief tijdens de dierproef te monitoren opdat op het juiste moment kan worden ingegrepen.
- Het is goed te beseffen dat dieren ongerief niet altijd goed laten zien aan mensen. Training in het herkennen van soort-specifieke uitingen van ongerief en voldoende observatietijd zijn essentieel en het scoresysteem dient behoorlijk verfijnd te zijn en continu verder ontwikkeld te worden.

³ Nationale bevoegde instanties voor de uitvoering van Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (2012) Werkdocument inzake een ernstbeoordelingskader. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/severity/nl.pdf

Aanbevelingen

1. Bij het inschatten van cumulatief ongerief is het ongerief van de verschillende individuele handelingen van belang en ook hoe deze op elkaar inwerken (versterken of verzwakken). Daarbij staat wat het dier ondervindt centraal en niet de handelingen.
2. Het cumulatief ongerief kan nooit lager zijn dan de hoogste piek in het ongerief dat een dier tijdens de dierproef ondervindt. Alle gebeurtenissen die bijdragen aan dat ongerief worden hierbij meegewogen.
3. Aanvragers van een vergunning moeten daarom alle factoren die een bijdrage kunnen leveren aan de inschatting van cumulatief ongerief in beeld brengen.
4. Als onvoldoende bekend is over hoe verschillende gebeurtenissen bijdragen aan het ongerief van de dieren, is het wenselijk om, uitgaande van het voorzorgprincipe, het ongerief aan de hoge kant in te schatten en het dier frequent te monitoren.
5. Bij de inschatting van het ongerief vooraf worden incidenten die niet voorzien kunnen worden niet meegenomen; alle andere aspecten (zowel versterkende als verzwakkende) die van invloed kunnen zijn wel.
6. Harmonisatie van de inschatting van ongerief is van belang. Onderwijs en bij- en nascholing van alle betrokkenen bij de projectaanvragen (onderzoekers, biotechnici, dierversorgers, dierenartsen, NVWA-, DEC-, IVD- en CCD-leden en ondersteuners) moeten hier voldoende aandacht aan besteden.
7. Harmonisatie is ook gebaat bij een gedachtewisseling over overeenkomsten en verschillen tussen de ongeriefscorelijsten die verschillende IVDs hanteren en over de overige factoren die naast deze lijsten in ogenschouw genomen moeten worden bij de inschatting van het cumulatieve ongerief
8. Belangrijke bronnen van informatie voor de inschatting van ongerief zijn, naast het ernstbeoordelingskader en het rapport van de FELASA/ECLAM/ESLAV-werkgroep uit 2018, de teruggelapportages van afgeronde projecten (zeker als de inschatting vooraf niet overeenkomt met het daadwerkelijk ondervonden ongerief) en bevindingen van de NVWA. Deze informatie moet beschikbaar worden gesteld en moet goed ontsloten worden.



9. Het model voor ongeriefinschatting dat in het ernstbeoordelingskader van de EU is opgenomen is een bruikbaar hulpmiddel. In aanvulling op dit model is het van belang om ook relevante informatie uit de voorgeschiedenis van het dier bij de ongeriefinschatting te betrekken als deze die inschatting zou kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld in geval van hergebruik.

Model-specifieke scoreformulieren en het consequent gebruik van scoresheets zouden zoveel mogelijk gebruikt moeten worden bij het uitvoeren van dierproeven. Deze helpen het ongerief zoveel mogelijk te beperken.



Inhoud

Samenvatting en aanbevelingen	3		
Samenvatting	3		
<i>Cumulatief ongerief</i>	3		
<i>Factoren die bijdragen aan het cumulatief ongerief</i>	4		
<i>Hulpmiddelen</i>	4		
Aanbevelingen	5		
Inleiding	8		
Situatieschets	8		
Adviesvraag	9		
Achtergrond van de vraag	9		
Opbouw van deze zienswijze	9		
 1. Cumulatief ongerief	10		
 2. Inschatten van ongerief	12		
		 3. Aspecten van belang bij het inschatten van het ongerief	15
		Wettelijk gerelateerd aan de dierproef	16
		Verfijning en humane eindpunten	16
		Hergebruik	16
		Herhaling, training en belonen	17
		Positieve ervaringen	18
		Levensloop en leven als proefdier	18
		Wilde dieren	19
		 4. Hulpmiddelen bij het inschatten en monitoren van ongerief	20
		5. Literatuur	23
		6. Betrokkenen en geraadpleegde experts	25
		7. Bijlage 1 Lijst met afkortingen	26
		8. Bijlage 2 Wat wel en wat niet bij een dierproef hoort	27



Inleiding

In deze zienswijze worden handvatten ontwikkeld om het cumulatief ongerief voorafgaand aan de dierproef in te kunnen schatten.

Situatieschets

Zowel bij de inschatting van het ongerief vooraf als bij de rapportage van het ongerief achteraf moet de mate van ongerief worden ingedeeld in één van de wettelijk bepaalde ongeriefcategorieën. Dat suggereert dat de grenzen van die ongeriefcategorieën scherp gedefinieerd zijn. In werkelijkheid zijn die grenzen niet zo scherp, maar is sprake van een geleidelijke overgang, waardoor de indeling in een klasse niet altijd evident is. Daar komt bij dat waar matig (of licht) ongerief werd verwacht tijdens de dierproef toch kan blijken dat de grens naar ernstig (of matig) ongerief overschreden wordt. Ook is het niet altijd gemakkelijk vooraf het ongerief goed in te schatten. Een dierproef bestaat immers vaak uit meerdere handelingen die elk ongerief kunnen veroorzaken. Om het ongerief zo adequaat mogelijk in te schatten moeten de betrokkenen en uiteindelijk ook de vergunningverleners zicht krijgen op wat het effect is van deze handelingen samen. Daartoe moeten in elk geval alle aspecten die bijdragen aan het ongerief in kaart gebracht worden om deze mee te kunnen wegen in het uiteindelijke 'cumulatieve' ongerief. Het indelen van dit ongerief in een categorie is enerzijds een middel om meer inzicht te krijgen in het welzijn van dieren in dierproeven en daarover te communiceren met alle betrokkenen bij de dierproef, en anderzijds van belang voor de schade-baten-analyse die de vergunningverlener maakt.

Voor het inschatten van het ongerief voorafgaand aan vergunningverlening en voor het vaststellen van het daadwerkelijke ongerief tijdens en na afloop van een dierproef, bestaan enkele handzame documenten te weten:

- *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*



(kort: EU-richtlijn) en in het bijzonder bijlage VIII van deze richtlijn⁴;

- Nationale bevoegde instanties voor de uitvoering van Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (2012) *Werkdocument inzake een ernstbeoordelingskader*. (kort: ernstbeoordelingskader)⁵;
- Het rapport van een FELASA/ECLAM/ESLAV-werkgroep getiteld *The reporting of clinical signs in laboratory animals* (kort: FELASA-rapport 2014)⁶;
- Het rapport van een FELASA/ECVAM/ESLAV-werkgroep getiteld *Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures* (kort: FELASA-rapport 2018)⁷.

Dit zijn waardevolle documenten voor de beoordeling van ongerief. De inzichtelijke en consistente wijze waarop de casussen in de drie laatste documenten behandeld worden zijn behulpzaam bij het leren inschatten van ongerief en het harmoniseren van deze ongeriefinschatting.

Adviesvraag

De Centrale Commissie Dierproeven (CCD) heeft in 2019 aan het NCad gevraagd handvatten te ontwikkelen om een eventuele stapeling van ongerief (cumulatief ongerief) beter en consistentier te kunnen inschatten voorafgaand aan de dierproef. Een goede inschatting vooraf van het cumulatieve ongerief is belangrijk, omdat die inschatting een essentieel onderdeel vormt van de schade-baten-analyse die

⁴ The European Parliament and the Council of the European Union. [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. Engelse versie: Off J Union 2010; L276: 33-79](#)

⁵ Zie noot 3.

⁶ Fentener van Vlissingen JM, Borrens M, Girod A et al. (2014) The reporting of clinical signs in laboratory animals: FELASA Working Group Report, *Laboratory Animals* 2015; 49(4) 267-283

⁷ Smith D, Anderson D, DeGryse AD et al. (red.) (2018) Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group, *Laboratory Animals* 2018, 52(1S) 5-57 (Nederlandse vertaling: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2020/10/10/info>)

voorafgaat aan de besluitvorming over het al dan niet verlenen van een projectvergunning.

Achtergrond van de vraag

Uit een korte probleemverkenning bleek dat niet alleen de CCD, maar ook onderzoekers, DEC's en IvD's behoefte hebben aan nader uitgewerkte handvatten om het cumulatieve ongerief voorafgaand aan de dierproef in te kunnen schatten. Cumulatief ongerief zou kunnen optreden als gevolg van herhaalde of gecombineerde ingrepen, dan wel van ingrepen en/of gebeurtenissen die min of meer gelijktijdig plaatsvinden en die elk op zich ongerief veroorzaken. In de eerdergenoemde documenten staat enige duiding wanneer sprake zou kunnen zijn van cumulatief ongerief, maar deze duiding geeft onvoldoende houvast. In het Verenigd Koninkrijk hebben een aantal commissies en ook groepen onderzoekers zich expliciet met dit onderwerp beziggehouden. In hun rapporten kan steun worden gevonden. De door de FELASA-werkgroep ontwikkelde workshops, waarin aan de hand van casussen wordt gewerkt, en die nu twee keer zijn gegeven in Nederland (in 2018 en in 2019 tijdens de IvD-dagen), zijn daarvoor een hulpmiddel. De in die workshops gebruikte casussen kunnen worden aangevuld met nieuwe casussen. Hierbij kan gedacht worden aan casussen over cumulatief ongerief ter ondersteuning van deze zienswijze. Deze casussen zullen worden voorgelegd aan de FELASA-werkgroep, die binnen de EU richtinggevend is in ongeriefbeoordeling. Deze casussen zullen later worden toegevoegd.

Opbouw van deze zienswijze

Allereerst wordt een omschrijving gegeven van wat onder cumulatief ongerief moet worden verstaan. Daarna wordt ingegaan om hoe ongerief kan worden ingeschat. Een volgend hoofdstuk is gewijd aan de aspecten die bij ongerief en dus ook de ongeriefinschatting een rol spelen. Ten slotte worden hulpmiddelen besproken die bij het inschatten van het ongerief vooraf en het monitoren van het ongerief tijdens de dierproef gebruikt kunnen worden.



1. Cumulatief ongerief

In Nederland wordt voor dierenwelzijn in de regel de definitie van Ohl en Hellebrekers (2009) gehanteerd: *“Een individu verkeert in een staat van welzijn als het in staat is zich actief aan te passen aan zijn levensomstandigheden en daarmee een toestand te bereiken die het individu als positief ervaart”*⁸.

Ongerief heeft betrekking op elke aantasting van welzijn, zoals pijn, lijden, angst of tijdelijke of blijvende schade, die een individueel dier tijdens de dierproef ondervindt. De mate van ongerief zegt dus iets over de mate van aantasting van het welzijn van het proefdier.

Volgens de geldende wetgeving is er sprake van een dierproef als de aantasting van het welzijn minstens het ongerief is dat veroorzaakt wordt door het inbrengen van een naald volgens goed diergeneeskundig vakmanschap. Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie ongeriefcategorieën, te weten: licht, matig en ernstig. Daarnaast is er een vierde categorie waarbij het dier voorafgaand aan de ingreep onder narcose wordt gebracht en daaruit niet meer ontwaakt. In het Nederlands wordt dat terminaal en in het Engels non-recovery genoemd.

Het vooraf inschatten van ongerief is niet gemakkelijk, zeker niet als het om een nieuw type experiment gaat; nog moeilijker is het om grip te krijgen op de cumulatie van het ongerief van herhaalde of meerdere handelingen met het dier.

⁸ Ohl F en Staay FJ van der (2012) Animal welfare: at the interface between science and society. In: The Veterinary Journal, 192(1) 13-19



Proefdieren: zorg, kwaliteit en biotechniek. (in voorbereiding; verwacht 2022)⁹: *Er zijn geen lijstjes of strakke regels om de experimenten in te delen, maar er zijn wel een aantal voorbeelden (bijlage VIII, EU richtlijn 2010/63/EU). De voorbeelden in elke categorie (licht, matig en ernstig) vertegenwoordigen bij lange na niet alle type handelingen en soorten ongerief aan dieren, maar ze zijn wel richtinggevend. Je moet dus per experiment afwegen in welke categorie de proef valt. Daarvoor identificeer je alle elementen van ongerief. De verplichte indeling in een categorie dwingt je zo om steeds na te blijven denken over het welzijn van de dieren. De discussie vindt op 3 momenten plaats: bij het ontwerpen of aanvragen van een experiment, tijdens het experiment en na het experiment.*

Bijlage VIII van de EU-richtlijn¹⁰ geeft weinig handvatten voor het inschatten van cumulatief ongerief. De voorbeelden die genoemd worden gaan over de aantasting van het welzijn bij enkelvoudige handelingen. Er wordt één uitzondering gemaakt: er worden een aantal handelingen genoemd die op zichzelf licht ongerief voor de dieren betekenen, maar die in combinatie of herhaald als matig ongerief worden aangemerkt. In de bijlage wordt overigens wel gesproken over gecumuleerd lijden en over de levensloopervaring van een dier, maar beide begrippen worden niet nader geduid of in voorbeelden uitgewerkt. Dit duidt erop dat onderkend wordt dat het bij het classificeren van ongerief niet uitsluitend om enkelvoudige handelingen gaat, maar dat gevolgen van handelingen zich kunnen opstapelen en/of elkaar kunnen versterken tot cumulatief ongerief, maar dat hier in de EU-richtlijn geen nadere uitwerking aan gegeven is.

Het ernstbeoordelingskader¹¹ geeft wel handvatten door aan de hand van een aantal casussen te laten zien hoe je tot een ongeriefinschatting komt. Het al eerdergenoemde rapport van de FELASA-werkgroep bouwt hierop voort en voegt casussen toe. Deze

⁹ Oosten A van et al. (red.) (in voorbereiding; verwacht 2022) Proefdieren: zorg, kwaliteit en biotechniek. Stichting Proefdierkundige Informatie (uitgever)

¹⁰ Zie noot 4.

¹¹ Zie noot 3.

casussen worden gebruikt in workshops geleid door FELASA-trainers en helpen zo om tot een harmonisatie van ongeriefinschatting en -beoordeling te komen.

CCD-notitie: Herziene Wet op de dierproeven: Wanneer is er sprake van een dierproef in de zin van de Wet? (2016): *Zoals eerder aangegeven spelen bij het bepalen of er sprake is van een dierproef factoren als vangen of hanteerbaarheid geen rol. Echter als besloten is dat er sprake is van een dierproef dienen alle factoren die bijdragen aan het totale ongerief waar een dier mee geconfronteerd wordt dus ook het vangen, fixeren etc. te worden betrokken in de ethische afweging en als zodanig ook opgenomen te worden in een projectvergunningaanvraag. In de registratie dierproeven wordt het door het dier werkelijk doorgemaakte ongerief geregistreerd. Dit betekent in dit geval dat ook het ongerief ten gevolge van het vangen, hanteren en fixeren alsmede het vervolgongerief ten gevolge hiervan in de ongeriefscodering moeten worden verwerkt. (p. 13).*

In de 'Advisory notes on actual severity'¹², de toelichting van de UK Government op de Britse omzetting van de EU-richtlijn in de Animal Scientific Procedures Act 1986, wordt voor het daadwerkelijke ongerief de volgende omschrijving gegeven: 'Actual severity must reflect the highest severity of the procedure, including any accumulation of lesser events, and not the severity at the end of the procedure or any estimate of "average" severity.' (p.2)

Over cumulatief ongerief is vooral in het Verenigd Koninkrijk veel geschreven. Het Britse Nationaal Comité omschrijft in de 'glossary' van de 'Review of harm-benefit analysis in the use of animals in research'¹³ cumulatief ongerief als volgt: 'The assignment of a severity category in legislation (...) needs to take into account the potential for the intensity, duration, frequency and multiplicity of techniques to negatively affect the welfare of an animal over its lifetime i.e., to contribute to cumulative severity. Both the Home Office Inspectorate and the EU Directive 2010/63 consider cumulative suffering within a procedure as a key issue in assigning severity categories.' (p.6).

¹² Home Office (2014) Advisory notes on actual severity reporting (publishing.service.gov.uk)

¹³ Zie noot 1.



2.

Inschatten van ongerief

In de Wet op de dierproeven (Wod)¹⁴ wordt onderscheid gemaakt tussen het daadwerkelijk ondervonden ongerief tijdens de dierproef en de inschatting van dat ongerief voorafgaand aan de dierproef. Dit ingeschatte ongerief moet bij de vergunningaanvraag vermeld worden en is een essentieel onderdeel van de schadebatenafweging door de vergunningverlener, de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Als het ongerief vooraf als ernstig wordt ingeschat dan zal de aanvrager een beoordeling achteraf (BA) moet maken. Als vooraf het ongerief als matig wordt ingeschat, maar het blijkt tijdens de dierproef toch ernstig te zijn en het betreffende model zal vaker gebruikt worden, dan zal daarvoor door de IvD van de instelling een wijziging worden ingediend bij de CCD. De aanvraag wordt opnieuw beoordeeld en er kan eventueel een BA aan de beschikking worden toegevoegd (persoonlijke communicatie).

Voor het vaststellen van het daadwerkelijke ongerief wordt van de dieren tijdens de dierproef het welzijn bijgehouden en vastgelegd. Op basis van uiterlijke waarnemingen en fysiologische parameters wordt geregistreerd hoe het met het dier gaat en of ingrijpen nodig is in de vorm van verfijning dan wel of een (humaan) eindpunt bereikt is en het dier uit de proef moet worden genomen. Op basis van de bijgehouden gegevens kan ook de mate van ongerief als gevolg van alle omstandigheden en ingrepen worden vastgesteld. Daarbij moet de kanttekening worden gemaakt dat ongerief bij dieren soms voor mensen niet of nauwelijks waarneembaar zal zijn.

Doordat het vastgestelde ongerief, dat wil zeggen het ongerief dat de dieren ervaren hebben, gebaseerd is op alle omstandigheden en ingrepen, komt dit concept het dichtst in de buurt van het binnen één dierproef gecumuleerde lijden, het cumulatieve ongerief. Er wordt immers naar het hele dier gekeken en niet naar de afzonderlijke handelingen met het dier. Effecten vanuit het verleden die nog doorwerken worden automatisch meegenomen. Verfijningen kunnen het ongerief

¹⁴ Wet op de dierproeven (1977, 2014) wetten.nl - [Regeling - Wet op de dierproeven - BWBR0003081](https://wetten.nl) (overheid.nl)



als gevolg van de handelingen op het dier verminderen en worden daardoor automatisch in de welzijnsmonitor verwerkt en daarmee in het vast te stellen ongerief. Bij een proefopzet waarbij handelingen om de zoveel tijd worden herhaald of waarbij een reeks van verschillende handelingen wordt uitgevoerd, zal het dier al dan niet anders gaan reageren als het weet wat er komen gaat. Ook fysieke en (patho-)fysiologische oorzaken kunnen ervoor zorgen dat het ongerief bij herhaling van een handeling verandert. Het effect kan sterker zijn (sensibilisatie, gevoeliger worden) of juist zwakker (habituatie, gewenning) en incidenteel kan het vooruitzicht van een beloning het effect tenietdoen. Dat alles zal blijken uit de effecten die vastgesteld worden in de bijgehouden registratie van het geobserveerde welzijn.

De vraag van de CCD ging echter niet over de vaststelling van het ongerief aan het einde van de dierproef, maar over de inschatting van het ongerief *voorafgaand* aan de dierproef. Uit wat in bijlage VIII, deel II van de EU-richtlijn¹⁵ over de inschatting van het ongerief voorafgaand aan de dierproef staat, blijkt dat gecumuleerd lijden een factor is die betrokken moet worden bij de inschatting van het ongerief. Vraag is dan hoe dit *van tevoren* kan worden ingeschat.

In de EU-richtlijn¹⁶ wordt een grens getrokken tussen ongerief dat net wel en net niet als licht ongerief wordt aangemerkt. Onder die grens is geen sprake van een dierproef. In bijlage VIII van de EU-richtlijn worden voorbeelden genoemd van een mogelijke combinatie of herhaling van handelingen die gecombineerd maken dat het ongerief als 'licht' moet worden ingedeeld, terwijl deze handelingen afzonderlijk als 'beneden de ongeriefdrempel' (benedendrempelig) worden aangemerkt. Bij benedendrempelig ongerief gaat het bijvoorbeeld om:

- Evaluatie van de fysiologie met niet-invasieve handelingen en minimale beperking;
- Observatie via ecg met niet-invasieve technieken met minimale of geen beperkingen voor daaraan gewende dieren;
- Het buiten het lichaam aanbrengen van telemetrie-instrumenten die naar

verwachting geen hinder zullen opleveren voor sociaal aangepaste dieren en de normale activiteiten en het normale gedrag niet verstoren;

- Het fokken van genetisch veranderde dieren, dat naar verwachting niet in een klinisch detecteerbaar schadelijk fenotype zal resulteren;
- Toevoeging van inerte merkers in de voeding om de spijsvertering te volgen;
- Het ontzeggen van voeding voor <24 uur aan volwassen ratten;
- Tests in het open veld.

Het gecombineerde of herhaalde (gecumuleerde) effect van twee of meer van dergelijke handelingen op het welzijn van het dier kan volgens de EU-richtlijn leiden tot licht ongerief, waardoor er wel sprake is van een dierproef. Of dit aan de orde is, zal per geval moeten worden bekeken. In de genoemde bijlage worden geen concrete voorbeelden gegeven van gecombineerde handelingen die samen ertoe kunnen leiden dat het ongerief van licht matig wordt of van matig ernstig.

Samenvattend kan worden gezegd dat de inschatting vooraf van het ongerief een inschatting naar beste weten is van het *maximale* ongerief dat een *individueel* dier gedurende de dierproef zou kunnen ondervinden als gevolg van alle omstandigheden en handelingen waaraan het dier wordt blootgesteld, op basis van wat vooraf bekend is. Die inschatting wordt gemaakt op basis van de verkregen kennis van het werkelijk ondervonden ongerief door andere dieren bij eerdere (vergelijkbare) dierproeven. Bij de inschatting van het ongerief moet dus niet alleen naar elke afzonderlijke ingreep tijdens de dierproef worden gekeken, maar moet een inschatting gemaakt worden van wat het gecombineerde (gecumuleerde) ernstigste effect van de dierproef op een dier zou kunnen zijn. Hierbij spelen alle factoren die van invloed kunnen zijn een rol, zowel positieve als negatieve. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat volgens de EU-richtlijn zowel bij de vaststelling van het daadwerkelijk ondervonden ongerief als bij de inschatting van het ongerief vooraf, het algehele of cumulatieve ongerief nooit lager kan zijn dan de hoogste categorie van ongerief dat veroorzaakt wordt door één van de elementen van de dierproef of op enig moment tijdens de dierproef. En ook dat bij hergebruik, het cumulatieve ongerief nooit lager kan zijn dan het ongerief in de eerdere dierproef.

¹⁵ Zie noot 1.

¹⁶ Zie noot 4.



Het ingeschatte ongerief, maar ook het daadwerkelijke ongerief, is niet altijd eenvoudig vast te stellen. Daarom is afstemming met de betrokkenen bij de dierproef (onderzoekers, biotechnici, IvD'ers, betrokken dierenartsen) van groot belang. Deze afstemming over het inschatten van het ongerief start met de volgende basisvragen:

1. Is er al sprake van ongerief voordat de proef start, bijvoorbeeld door vroeger spenen dan normaal?
2. Is er sprake van hergebruik?
3. Is er in de omstandigheden of omgeving sprake van een additionele beperking van natuurlijk gedrag?
4. Welke handelingen worden uitgevoerd en wat zijn de consequenties hiervan?
5. Wat is de intensiteit, de duur en de frequentie van de omstandigheden en de handeling(en)?
6. Welke maatregelen (inclusief humane eindpunten) zijn genomen of zijn er te nemen om het ongerief te verminderen? En resulteert dat eventueel in een lagere inschatting?
7. Zijn er nog andere aspecten van invloed, die bijvoorbeeld een versterkend of verzwakkend effect kunnen hebben op het ongerief?

Pas nadat deze vragen beantwoord zijn en helder is wat het dier overkomt en wat dat betekent voor het dier, kan een ongeriefinschatting worden gemaakt. Alleen als helder is wat er gebeurt, weet men wat men (extra) moet monitoren, welke verfijningen men kan toepassen en wanneer een humaan eindpunt bereikt zal zijn. Uit deze vragen blijkt al dat het ongerief niet alleen door de handelingen tijdens de dierproef wordt bepaald. Er zijn meerdere aspecten die een rol kunnen spelen en het ongerief kunnen verzwaren (of verlichten).



3.

Aspecten van belang bij het inschatten van het ongerief

In bijlage VIII van de EU-richtlijn¹⁷ staat dat bij de indeling van een dierproef naar ernst van het ongerief, rekening moet worden gehouden een aantal aspecten:

- *Het soort hantering en behandeling;*
- *De aard van de pijn, het lijden, de angst, de tijdelijke of blijvende schade die (door alle elementen van) de dierproef worden veroorzaakt alsmede de intensiteit, de duur, de frequentie en het veelvoud van gebruikte technieken;*
- *Het binnen één dierproef gecumuleerde lijden;*
- *Het voorkómen van het uiten van natuurlijk gedrag door bijv. beperking van de normen inzake huisvesting, houderij en verzorging¹⁸.*

Ook noemt Bijlage VIII een aantal *bijkomende factoren* die bij de inschatting van het ongerief meegenomen moeten worden, te weten: diersoort en genotype; maturiteit, leeftijd en geslacht; trainingservaring; wijze van huisvesting en verzorging; in geval van hergebruik de daadwerkelijke ernst van het ongerief in de voorgaande dierproeven; de toegepaste verfijning; en humane eindpunten. Deze lijst van bijkomende factoren moet volgens de EU-Richtlijn niet als uitputtend worden opgevat.

In het vervolg wordt ingegaan op een aantal onderwerpen die het cumulatieve ongerief positief dan wel negatief kunnen beïnvloeden. Daartoe is het noodzakelijk te bepalen wat wel en niet relevant is voor het inschatten van het cumulatieve ongerief, maar ook wat strikt genomen geen invloed heeft op de ongeriefinschatting, maar wel degelijk invloed heeft op het algehele welzijn gedurende de levensloop van het dier. Achtereenvolgens komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Wettelijk gerelateerd aan de dierproef;
- Verfijning en humane eindpunten;
- Hergebruik;
- Training en beloning;
- Positieve ervaringen;
- Levensloop en leven als proefdier.

¹⁷ Zie noot 4.

¹⁸ Ook de gangbare huisvesting en verzorging die voldoet aan de Europese normen, beperkt het natuurlijk gedrag en kan voor ongerief zorgen. Hier wordt echter bedoeld een extra beperking, bijvoorbeeld huisvesting zonder bedding of solitaire huisvesting.



Wettelijk gerelateerd aan de dierproef

Uit de EU-richtlijn (bijlage VIII, deel II) kan worden afgeleid dat bij de inschatting van het ongerief vooraf het ongerief dat veroorzaakt wordt door toevallige gebeurtenissen die niet gerelateerd zijn aan de dierproef niet moet worden meegewogen bij de inschatting. Incidenten kunnen immers niet voorzien worden. Als je alle mogelijk incidenten vooraf zou meewegen dan moeten alle dierproeven vooraf als ernstig worden ingeschat. Tegelijk is het evident dat dergelijke incidenten het welzijn van de dieren mede bepalen, en dat het ongerief veroorzaakt door dit soort incidenten ernstig kan zijn en zoveel mogelijk voorkomen moet worden door een passende welzijnsbewaking. De UK Government¹⁹ heeft het onderscheid tussen wel en niet aan de procedure gekoppelde incidenten helder beschreven en noemt hierbij concrete voorbeelden (zie bijlage 2 van deze zienswijze).

Verfijning en humane eindpunten

Verfijning kan het ongerief verlichten en kan er zelfs toe leiden dat het ongerief in een lagere ongeriefcategorie kan worden ingedeeld. Daarom is het belangrijk na te gaan wat de mogelijkheden tot verfijning zijn. Dat kan pijnbestrijding zijn, maar ook een aangepaste verzorging of een prettige omgeving voor een ziek dier (denk hierbij aan niet-medicinale maatregelen, zoals extra warmte of zachte bedding of sociaal contact met soortgenoten, dus alles wat bijdraagt aan welzijnsverbetering) (Nationaal Comité advies dierproevenbeleid, 2016). Ook zorgdragen voor een optimale uitvoering van experimentele handelingen en training van de dieren waar mogelijk (zie bij 'training en beloning') dragen bij aan verfijning en kunnen dus het ongerief verminderen.

Verfijning moet waar mogelijk worden toegepast. Voor de ongeriefinschatting maakt het uit of welk onderdeel van de dierproef verfijning plaatsvindt. Bij de inschatting van het ongerief kan het cumulatieve ongerief nooit lager worden ingeschat dan het zwaarste ongerief dat een dier ervaart op enig moment tijdens de dierproef. Verfijning van dit onderdeel van de dierproef kan eventueel leiden tot een lagere

ongeriefinschatting. Maar ook als de verschillende aspecten van de dierproef samen leiden tot een hogere inschatting dan het zwaarste ongerief, kan verfijning op de verschillende onderdelen leiden tot een lagere ongeriefinschatting.

Uiteraard is waar mogelijk ook verfijning wenselijk tijdens de gehele levensloop van het dier, dus van de fok, via de houderij, tot de dood, en ook tijdens alle stappen van de dierproef. Dat hoort bij een goede *culture of care*. Er mag worden aangenomen dat veel van deze aspecten van invloed zijn op het algehele welzijn van het dier, en dus ook doorwerken in hoe dieren reageren tijdens een dierproef, hetgeen de welzijnscores zal beïnvloeden. Als dat vermoed wordt moeten deze aspecten en verfijningen daarvan ook bij de inschatting van het cumulatieve ongerief meegenomen worden.

Met goed gekozen humane eindpunten (HEP) kan soms voorkomen worden dat het ongerief in een hogere ongeriefcategorie terecht komt. Een passende welzijnsbewaking is daarbij noodzakelijk. En als de dierproef het niet toelaat dat een humaan eindpunt toegepast wordt vóór een hoger niveau van ongerief optreedt, dan kan in elk geval het lijden bekort worden door zo snel als de dierproef dat toelaat het dier te doden of anderszins uit de proef te halen. Dan duurt het hogere ongerief zo kort mogelijk.

Hergebruik

In de bijlage van de EU-richtlijn²⁰ en in het ernstbeoordelingskader²¹ staat dat een dier in principe alleen hergebruikt mag worden als het ongerief in de voorgaande dierproef niet ernstig was, het dier volledig is hersteld, de nieuwe dierproef geen ernstig ongerief zal opleveren en diergeneeskundig advies de handeling acceptabel vindt, ook in het licht van de volledige levensloop. Er is een uitzondering mogelijk op de eerste restrictie.

¹⁹ Zie noot 12.

²⁰ Zie noot 4.

²¹ Zie noot 3.



D. Smith e.a. van de FELASA-werkgroep²² zeggen hierover het volgende:
“Het kan moeilijk zijn om het ongerief te beoordelen dat een dier zal ondervinden door een individuele wetenschappelijke procedure, als dieren over een langere periode een aantal meerstaps-procedures ondergaan, vooral wanneer de aard van de procedures betekent dat de dieren worden blootgesteld aan veranderingen in normale huisvesting en verzorgingspraktijken (bijv. perioden van individuele huisvesting).

Om hergebruik te kunnen toestaan, is een dergelijke beoordeling echter nodig, waarbij de volledige levensloop van het dier in aanmerking moet worden genomen. Daarmee is er nog een gebied dat in aanmerking moet worden genomen, aangezien nu niet alleen rekening moet worden gehouden met directe pijn, lijden of angst veroorzaakt door de verschillende stappen van de procedure, maar ook met incidenteel lijden als gevolg van de manier waarop het dier gedurende zijn hele levensloop wordt gehouden en verzorgd.

Lijden over de gehele levensloop of cumulatief ongerief kan worden beschouwd als de combinatie van direct lijden (als gevolg van de toepassing van wetenschappelijke procedures), eventuele klinische aandoeningen waaraan het dier heeft geleden (al dan niet als gevolg van de uitgevoerde procedure, bijv. tussentijds optredende ziekte of operatiewond) en incidenteel lijden (huisvesting, houderij, vervoer, etc.). Hierbij dient rekening te worden gehouden met de duur van deze gebeurtenissen.” (p.11)

Het is moeilijk om te beoordelen of en wanneer een dier volledig is hersteld. Afhankelijk van de diersoort of aard van de handeling zal een dier na volledig herstel de nieuwe dierproef als een geheel nieuwe gebeurtenis ervaren, dan wel herkennen wat er gaat gebeuren. Vergelijk het met de angst voor ‘witte jassen’ die kinderen kunnen ontwikkelen, of een hond die zich angstig gedraagt in de praktijk van een dierenarts. Om te weten of zoiets mogelijk het geval zal zijn, moet bekend zijn hoe een diersoort of zelfs een foklijn in vergelijkbare situaties reageert. Het is moeilijk vooraf in te schatten, omdat dit ook afhankelijk kan zijn van voorgaande individuele ervaringen van het dier. Daarnaast kunnen er ook fysieke of (patho-)fysiologische oorzaken zijn waardoor het ongerief bij herhaling van een handeling toe- of afneemt.

²² Zie noot 7.

Volgens het *Animals in Science Committee (ASC)*²³ is het daarom relevant om zowel bij complexe dierproeven als bij hergebruik na te gaan of het dier gewond raakt of juist gevoeliger wordt. Beide zouden zo mogelijk empirisch en objectief moeten worden vastgesteld. En mocht het dier gevoeliger worden, dan moet de vraag beantwoord worden of dan het ongerief in een hogere categorie terecht komt. Het ASC kent echter nog geen goede indicatoren om dit bij elkaar genomen ongerief in een vroegtijdig stadium vast te stellen.

Voor hergebruik zou daarom als algemene regel het voorzorgprincipe kunnen gelden: als niet bekend is of het dier een dierproef als een volledige nieuwe gebeurtenis zal ervaren is het wijs ervan uit te gaan dat het ongerief dat het dier ervaart van de beide proeven niet los van elkaar kan worden gezien. In dat geval zou men erg terughoudend kunnen zijn met het hergebruiken van dieren. Sowieso weegt het ongerief van de voorgaande dierproef mee in de nieuwe dierproef, omdat de hele levensloop moet worden meegewogen.

Herhaling, training en belonen

Herhaling kan leiden tot stress, angst en aversie, zeker als een dierproef gepaard gaat met een herhaalde reeks min of meer stressvolle gebeurtenissen, zoals hanteren, beperken, en napijn. De dieren herkennen dan wat er gaat gebeuren. De herhaling zorgt dan voor cumulatie van ongerief. Als de dierproef het toelaat om extra hersteltijd te geven, kan soms worden voorkómen dat een ingreep steeds stressvoller wordt, maar dat hoeft niet zo uit te pakken. Bovendien laat een proefopzet die extra tijd niet altijd toe. Hoe het dier reageert is afhankelijk van onder andere de diersoort, de aard van de handeling, het genotype en het leervermogen van het dier.

Het is ook mogelijk dat het cumulatief ongerief bij hergebruik lager is in de volgende proef, bijvoorbeeld door een trainingseffect. Training kan een ingreep minder stressvol maken. Sommige diersoorten kan geleerd worden om mee te werken aan

²³ Zie noot 1.



de handeling of ingreep, waardoor deze voor hen minder belastend of stressvol wordt. In dat geval werkt oefening en gewenning als ontlasting van het dier. Gewenning door training heeft vooral zin bij diersoorten die een redelijk leervermogen hebben en waarbij het investeren in training in verhouding staat tot de ingreep of ingrepen van de proef. Wanneer een dier geregeld een kleine ingreep ondergaat, kan ook een beloning bijdragen aan verfijning (bijvoorbeeld een hond aaien na toediening van een injectie). Het ongerief is dan minder dan wanneer de dieren geen beloning krijgen.

Positieve ervaringen

Positieve prikkels die er *direct* op gericht zijn om de effecten van een ingreep te verzachten noemen we in de regel verfijning. Dat hoeft dus niet alleen pijnbestrijding te zijn. Zo is bekend dat sociale dieren die postoperatief sociaal gehuisvest worden eerder herstellen dan solitair gehuisveste dieren. En dat betekent dus ook dat solitaire huisvesting tijdens herstel voor deze dieren juist als een extra belasting moet worden gezien.

Als positieve prikkels op een ander moment in de tijd plaatsvinden en bedoeld zijn als compensatie voor het ongerief dat de dieren ondervinden tijdens de dierproef, ligt dat anders. Voor de dieren zal het uitmaken of zij nog een relatie met de dierproef leggen of niet. Als dat wel het geval is, kunnen positieve prikkels als ontlasting worden aangemerkt. Als echter de compensatie op een heel ander moment in het leven van het dier plaatsvindt dan draagt dat uiteraard wel bij aan het algehele welzijn van het dier, maar geeft dat in principe geen verlichting van het ongerief tijdens de dierproef. Alhoewel, in het licht van de definitie van Ohl en Hellebreker²⁴ voor welzijn, kunnen positieve ervaringen op een ander moment in het leven van een dier bijdragen aan het vermogen van een dier om beter om gaan met ongerief. Een leven vol ellendige ervaringen doet immers wat anders met de mentale gesteldheid van een dier dan een goed leven. Dat pleit ervoor te zorgen dat het

algehele welzijn van een dier zo goed mogelijk is. Het is echter moeilijk te zeggen in hoeverre dit bij de ongeriefbepaling kan worden meegenomen. We hebben eerder gezien dat de EU-richtlijn redeneert dat de uiteindelijke ongeriefindeling niet lager kan zijn dan het zwaarste ongerief dat een dier ondervindt.

Levensloop en leven als proefdier

In lijn met overweging 31 van de EU-richtlijn²⁵ moet getracht worden de dieren een optimale levensloop te bieden, dus niet alleen in geval van hergebruik (overweging 25). Ook het ernstbeoordelingskader²⁶ stelt (p. 9) dat bij een dierproef met meerdere interventies rekening moet worden gehouden met de volledige levensloopervaring van elk dier. Het ernstbeoordelingskader wijst daarbij bijvoorbeeld op beperkingen in de mogelijkheid om huisvesting te verfijnen en op de noodzaak om dieren frequent te vangen, te hanteren of te beperken. De inschatting van het ongerief zou dus met deze levensloopervaringen rekening moeten houden. Hoe dat zou moeten is niet eenvoudig.

Naast de vraag of sprake is van hergebruik zijn er twee vragen die in elk geval gesteld moeten worden bij het bepalen van ongerief in relatie tot levensloop:

- Is er sprake intrinsiek ongerief, bijvoorbeeld ongerief dat het hele leven voortduurt of ongerief dat gedurende het leven toeneemt? Denk hierbij bijvoorbeeld aan een ziektemodel.
- Is er in de omstandigheden en omgeving sprake van een additionele beperking van het natuurlijk gedrag anders dan onder normale omstandigheden? Denk bijvoorbeeld aan individuele huisvesting of huisvesting zonder bedding.

De levensloop is dus relevant, maar het is niet altijd even duidelijk hoe gebeurtenissen in de levensloop de inschatting van het ongerief tijdens de dierproef beïnvloeden. Bij de beoordeling van de levensloop gaat het om de vraag wat voor leven een dier in zijn geheel heeft (gehad). Maakt een dier alleen gebruikelijke lab-ervaringen mee en zal het vervolgens een dierproef ondergaan met ongerief, of zijn er ook periodes met

²⁴ Ohl F en Staay FJ van der (2012) Animal welfare: at the interface between science and society. In: The Veterinary Journal, 192(1) 13-19

²⁵ Zie noot 4.

²⁶ Zie noot 3.



positieve levenservaringen? Dit speelt mogelijk een geringe rol bij de ongeriefinschatting van een dierproef vooraf of bij de vaststelling van het ongerief achteraf, maar zou zeker meegewogen kunnen worden bij de beoordeling of een dier hergebruikt kan worden. In die zin is het ook adequaat dat de EU-richtlijn zegt dat hergebruik ook beoordeeld moet worden in het licht van de levensloop.

Wilde dieren

Bij gebruik van dieren in of uit de wilde fauna moet expliciet met voornoemde factoren rekening gehouden worden. De Centrale Commissie Dierproeven heeft voor dieren uit het wild gevangen de handreiking Dierproeven met wilde dieren in hun biotoop²⁷ uitgebracht. Hierin staat: *Bij het bepalen of er sprake is van drempel overschrijdend ongerief (d.w.z. sprake is van een dierproef) dient alleen het ongerief ten gevolge van de handelingen na het vangen en het eventuele vervolgongerief ten gevolge van deze handelingen te worden betrokken. (...) De wet gaat er van uit dat het al onder anesthesie zijn (bijvoorbeeld door het vangen) **niet** mee telt bij de vaststelling of er door de vervolghandelingen sprake is van drempel overschrijdend ongerief.* (p.5).
(...)

Als besloten is dat er sprake is van een vergunningplichtige dierproef dienen vervolgens alle factoren die bijdragen aan het ongerief waar een dier in het kader van de proef mee geconfronteerd wordt opgenomen te worden in de projectaanvraag. Hieronder valt dus ook het ongerief ten gevolge van het vangen, fixeren etc. De vangprocedures dienen door de IvD beoordeeld te worden in de context van de 3V's en de welzijnsaantasting ten gevolge van het vangen/fixeren is onderdeel van de afwegingen door de DEC en CCD. (p6).

Voor de ongeriefinschatting is het vervolgens van belang dat dieren die niet geschikt zijn om in gevangenschap te houden (uit het wild gevangen dieren, maar ook sommige soorten gehouden dieren) extra ongerief zullen ondervinden van het

vangen, fixeren, hanteren en eventueel verplaatsen en (tijdelijk) huisvesten. Bij deze dieren zouden deze bijkomende aspecten zwaarder moeten meewegen in de ongeriefinschatting en -beoordeling.

²⁷ Centrale Commissie Dierproeven (2018) Dierproeven met wilde dieren in hun biotoop <https://www.centralecommissiedierproeven.nl/documenten/formulieren/19/1/9/handreiking-dierproeven-met-wilde-dieren-in-hun-biotoop-december-2018>

4.

Hulpmiddelen bij het inschatten en monitoren van ongerief



Om tot een goede inschatting van het ongerief te komen is kennis van het ongerief (en van verfijning, vervanging en vermindering) opgedaan in eerdere vergelijkbare dierproeven belangrijk voor iedereen die bij een vergunningaanvraag betrokken is: onderzoekers, DEC's, de CCD en de IvD's. Het bevoegde gezag (de Centrale Commissie Dierproeven, CCD) gebruikt deze kennis bij de projectevaluatie, waarbij onder andere beoordeeld wordt of bij de inschatting van het ongerief alle relevante aspecten zijn meegenomen. Het is dan ook belangrijk dat informatie over ongerief bij eerder uitgevoerd onderzoek goed toegankelijk is en onderdeel is van de opleiding en nascholing van degenen die direct betrokken zijn bij de uitvoering en beoordeling van dierexperimenten. Potentiële bronnen voor deze informatie zijn, naast het ernstbeoordelingskader²⁸ en het rapport van de FELASA/ECLAM/ESLAV-werkgroep²⁹, de terugrapportages van afgeronde projecten (zeker als de inschatting vooraf niet klopt met het daadwerkelijk ondervonden ongerief) en bevindingen van de NVWA. Deze informatie zou dus breed beschikbaar moeten worden gesteld.

Een aantal IvD's heeft een lijst opgesteld van specifieke handelingen en ingrepen met het bijbehorende ongerief. Voordeel van zo'n lijst is dat per handeling of ingreep een duiding wordt gegeven van het ongerief waarmee ze helpen om het model voor ongeriefinschatting (zie hierna) adequaat in te kunnen vullen. In aanvulling op zo'n lijst moet ook gekeken worden naar het gecombineerde effect van de verschillende handelingen en ook naar de andere aspecten die, zoals we eerder zagen, van invloed zijn op het gecumuleerde ongerief van het dier. Van belang is dat niet uitgegaan wordt van handelingen met het dier, maar van het dier zelf, dus wat het dier overkomt, wat het met het dier doet, of verfijning mogelijk is enzovoort. Overigens kan het wel zinvol zijn om deze lijsten eens (anoniem) naast elkaar te leggen om te bezien of er verschillen zijn en als deze er zijn, daar met elkaar over in gesprek te gaan. Dat zou kunnen in het licht van leven-lang-leren en van harmonisatie van ongeriefinschatting.

²⁸ Zie noot 3.

²⁹ Zie noot 7.



Het boek *Proefdieren: zorg, kwaliteit en biotechniek* (in voorbereiding)³⁰ zegt hierover:

Het feit dat we een proef moeten indelen in categorieën van cumulatief ongerief dwingt ons om met het team te praten over het ongerief. Dit team kan bestaan uit de dierverzorgers, biotechnici, analisten en onderzoekers. Tijdens het schrijven van de projectaanvraag bepaal je als onderzoeker of je het ongerief vindt opwegen tegen het doel van je onderzoek. Je projectaanvraag wordt uitgebreid besproken en afgestemd met de IvD. De DEC beoordeelt of je het cumulatieve ongerief realistisch hebt ingeschat. Informatie over het ongerief staat dus in de projectaanvraag. De DEC kan zo volgen wat de dieren moeten ondergaan tijdens de experimenten. Met die informatie kan de DEC het cumulatieve ongerief afwegen tegen het doel van de projectaanvraag. De DEC verwoordt haar bevindingen vervolgens in een advies aan de CCD. De CCD is de commissie die tenslotte de aanvraag vergund of afwijst. (...)

Door te spreken over ongerief en de mogelijke verfijningen, word je uitgedaagd om je echt te verdiepen in wat dieren allemaal meemaken en in welke mate hierdoor hun welzijn wordt aangetast. Op die manier kan je allerlei verfijningen zoeken. Bij iedere dierproef zal de IvD eventueel met advies van de aangewezen dierenarts bepalen of de handelingen binnen de kaders van de vergunning passen en of alle denkbare verfijningen zijn toegepast.

Tijdens elke dierproef dient een op de dierproef toegesneden monitoringlijst bijgehouden te worden om zicht te krijgen op het daadwerkelijke ongerief van de dieren en om in te kunnen grijpen als het welzijn van het dier te veel achteruitgaat. Er wordt gekeken naar hoe het met het dier gaat en gedocumenteerd wat het dier laat zien. Hierbij gaat het dus niet om de effecten van de afzonderlijke handelingen op het dier, maar om het effect van alle handelingen met en ingrepen op het dier.

In het ernstbeoordelingskader³¹ en later ook door de FELASA/ECLAM/ESLAV-werkgroep³² wordt een werkwijze beschreven om voor alle gebeurtenissen die het dier ondergaat tijdens de dierproef de gevolgen, mogelijke verfijningen en humane eindpunten te beschrijven (figuur 2).

Figuur 2. Model voor ongeriefinschatting van een dierproef

Naam van het model			
Ongeriefbeoordeling vooraf en inventarisatie van specifieke verfijningen en humane eindpunten			
Wat gebeurt er tijdens dit onderzoek met de dieren?	Wat zullen de dieren ondervinden? Hoeveel lijden zou het kunnen veroorzaken? Wat zou het lijden erger kunnen maken?	Hoe wordt het lijden tot een minimum beperkt?	
	Negatieve gevolgen	Methodologie en interventies	Humane eindpunten

³⁰ Oosten A van et al. (red.) (in voorbereiding; verwacht 2022) *Proefdieren: zorg, kwaliteit en biotechniek*. Stichting Proefdierkundige Informatie (uitgever)

³¹ Zie noot 3.

³² Zie noot 7.



In dit model wordt nog steeds uitgegaan van afzonderlijke gebeurtenissen en handelingen. Bovendien concentreert het zich op de gebeurtenissen *tijdens* de dierproef. Maar het helpt wel om een helder overzicht te maken van wat er gebeurt tijdens alle stappen van de dierproef. En dat biedt de mogelijkheid om vanuit de kennis en ervaring van de betrokkenen (onderzoekers, dierenartsen, biotechnici, IvD'ers) de vraag te beantwoorden of de combinatie van al deze gebeurtenissen, handelingen en verfijningen mogelijk tot een hogere inschatting van het ongerief leidt dan voor elk van de afzonderlijke gebeurtenissen. Bovendien scherpt deze manier van werken het nadenken over mogelijke verfijningen en humane eindpunten die het ongerief kunnen verlagen. Bij het hanteren van het model is het daarom van belang om ook die aspecten uit het leven van het dier voorafgaand aan de dierproef te betrekken die van invloed kunnen zijn op hoe het dier het ongerief zal beleven, zoals deze beschreven zijn in het vorige hoofdstuk.

Zowel het ernstbeoordelingskader als het artikel van de FELASA/ECLAM/ESLAV-werkgroep (2018) laat bij elk van de uitgewerkte voorbeelden, dus per diermodel, een scoresysteem zien, waarmee klinische en andere symptomen kunnen worden beoordeeld tijdens de dierproef. Deze scoresystemen worden gebruikt als hulpmiddel voor het bepalen van het werkelijk ondervonden ongerief, en voor het bepalen of extra verfijning moet worden toegepast, dan wel een humaan eindpunt bereikt is. Bij een aantal van deze scoresystemen worden punten toegekend aan bepaalde effecten (zie een voorbeeld hiervan op de volgende pagina, figuur 3). Op grond van de score per effect of de opgetelde scores wordt het ongerief bepaald dan wel of het humane eindpunt bereikt is. Zo'n scoresysteem wordt van tevoren gemaakt op basis van gegronde vermoedens van hoe het dier zou kunnen reageren op de handelingen of ingrepen. Deze vermoedens zijn gebaseerd op de kennis opgedaan in eerdere dierproeven. Deze vermoedens kunnen ook helpen bij het inschatten van het ongerief vooraf. Op basis van eerdere projecten en dierproeven weet men meestal wat men kan verwachten.

Figuur 3 Voorbeeld van een scoresysteem van de FELASA/ECLAM/ESLAV werkgroep (2018) voor: *Neuropathische pijn – spinale zenuwligatie (ruggenmerg-letsel)*

Het ongerief wordt beoordeeld aan de hand van een cumulatieve score van een combinatie van algemene klinische observaties (lichaamsgewicht, voorkomen, gedrag, kooiomgeving, voedsel- en waterinname, lichaamsfunctie) en een procedure-specifieke evaluatie.

Algemene klinische symptomen	Score
Voorkomen	
5–10 % gewichtsverlies	1
11–15% gewichtsverlies	2
16–20% gewichtsverlies	3
20 %+ gewichtsverlies	HEP
Vacht enigszins onverzorgd	1
Lichte pilo-erectie	2
Zware pilo-erectie	3
Lichaamsfunctie	
Snelle, trage of diepe ademhaling – licht	1
Snelle, trage of diepe ademhaling – matig	2
Snelle, trage of diepe ademhaling – sterk	3
Voedsel- en waterinname	
Drinkt niet maximaal 10% van het lichaamsgewicht per 24 u.	1
Drinkt helemaal niet	3
Verminderde voedselinname	1
Anorexia	3
Gedrag	
Licht afgenomen mobiliteit	1
Duidelijk afgenomen mobiliteit	2
Wezenlijke mobiliteitsproblemen	3
Immobiliteit > 24 u.	HEP
Gespannen en nerveus bij hantering	2
Merksbaar angstig bij hantering, bijv. trillen, vocaliseren, agressief	3
Procedurespecifieke indicatoren	Score
Wondgenezing	
Wondranden zijn glad en gesloten, geen tekenen van ontsteking	0
Wondranden zijn licht gezwollen en erythemateus	1
Wond is duidelijk ontstoken/deels geopend	3
Geen verbetering van wondinfectie door lokale en systemische behandeling/wond is volledig geopend	HEP
Toestand van geopereerde poot	
Licht verminderde belasting	1
Duidelijke problemen met lopen (lamheid)	2
Ernstige problemen met lopen/poot vaak voortdurend gebeven	3
Ernstige motorische uitval > 24 u na operatie/tekenen van automutilatie	HEP
TOTAAL	

HEP = humaan eindpunt

Score 0–5 plus chirurgische ingreep = MATIG

2 scores van 3 in willekeurige categorieën, of een totaalscore van 12 of hoger = HEP

Opmerking: Aangezien complicaties doorgaans optreden in de herstelfase direct na de operatie, zijn de eerste 24 uur zorgvuldige monitoring en een deskundig, empathisch oordeel van cruciaal belang om te waarborgen dat negatieve gevolgen worden opgemerkt en maatregelen worden genomen om deze te bestrijden.

Dieren worden op humane wijze gedood als hun lijden de categorie 'matig' overschrijdt.

1 – Monitoringfrequentie herzien.

5. Literatuur



Animals in Science Committee (2014) Response to the Review of the Assessment of Cumulative Severity and Lifetime Experience in Non-human Primates Used in Neuroscience <https://www.gov.uk/government/publications/cumulative-severity-review-response-by-animals-in-science-committee>

Animals in Science Committee (2017) Review of harm-benefit analysis in the use of animals in research. Report of the Animals in Science Committee Harm-Benefit Analysis Sub-Group <https://www.gov.uk/government/publications/harm-benefit-analysis-animals-in-science-committee-review>

Animal Procedures Committee (2013) Review of the assessment of cumulative severity and lifetime experience in non-human primates used in neuroscience research. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/261687/cs_nhp_review_FINAL_2013_corrected.pdf

Centrale Commissie Dierproeven (2016) Herziene Wet op de dierproeven: Wanneer is er sprake van een dierproef in de zin van de Wet? <https://www.centralecommissiedierproeven.nl/onderwerpen/handreiking-wat-is-een-dierproef>

Centrale Commissie Dierproeven (2018) Dierproeven met wilde dieren in hun biotoop <https://www.centralecommissiedierproeven.nl/documenten/formulieren/19/1/9/handreiking-dierproeven-met-wilde-dieren-in-hun-biotoop-december-2018>

Fentener van Vlissingen JM, Borrens M, Girod A et al. (2014) The reporting of clinical signs in laboratory animals: FELASA Working Group Report, *Laboratory Animals* 2015; 49(4) 267–283

Home Office (2014) [Advisory notes on actual severity reporting \(publishing.service.gov.uk\)](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/261687/cs_nhp_review_FINAL_2013_corrected.pdf)



Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (2016) Code of Practice Voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn bij proefdieren.

[https://www.ncadierproevenbeleid.nl/cops/
cop-voorkomen-herkennen-en-bestrijden-pijn-bij-proefdieren](https://www.ncadierproevenbeleid.nl/cops/cop-voorkomen-herkennen-en-bestrijden-pijn-bij-proefdieren)

Nationale bevoegde instanties voor de uitvoering van Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (2012) Werkdocument inzake een ernstbeoordelingskader. [https://
ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/severity/nl.pdf](https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/severity/nl.pdf)

Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (1990) Code of Practice Welzijnsbewaking van proefdieren [https://www.ncadierproevenbeleid.nl/cops/documenten/
rapport/2020/10/8/info3](https://www.ncadierproevenbeleid.nl/cops/documenten/rapport/2020/10/8/info3)

Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (2020) Zodoende 2018. Jaaroverzicht dierproeven en proefdieren. [Zo doende 2018 jaaroverzicht dierproeven en
proefdieren | Inspectieresultaat | NVWA](https://www.zodoende.nl/2018/jaaroverzicht-dierproeven-en-proefdieren)

Ohl F en Hellebrekers L (2009) 'Dierenwelzijn' - De diergeneeskundige positie. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 134(18) 754-755

Ohl F en Staay FJ van der (2012) Animal welfare: at the interface between science and society. In: *The Veterinary Journal*, 192(1) 13-19

Oosten A van et al. (red.) (in voorbereiding; verwacht 2022) Proefdieren: zorg, kwaliteit en biotechniek. Stichting Proefdierkundige Informatie (uitgever)

Royal Society for the Protection of Animals (?) Cumulative severity [Cumulative severity - Science \(rspca.org.uk\)](https://www.rspca.org.uk/science/cumulative-severity)

Russell WMS and Burch RL (1959) *The principles of humane experimental technique*. London, Methuan

Smith D, Anderson D, DeGryse AD et al. (2018) Classification and reporting of severity experienced by animals used in scientific procedures: FELASA/ECLAM/ESLAV Working Group, *Laboratory Animals* 2018, 52(1S) 5-57 (Nederlandse vertaling: [https://www.
ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2020/10/10/info](https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/rapport/2020/10/10/info))

The European Parliament and the Council of the European Union. [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.
Engelse versie: Off J Union 2010; L276: 33-79](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32010L0063)

Verhave PS en Salvatori D (2022) Dierenwelzijn, ongerief en welzijnsbewaking. In Oosten A van et al. (red.) (in voorbereiding; verwacht 2022) Proefdieren: zorg, kwaliteit en biotechniek. Stichting Proefdierkundige Informatie (uitgever)

Wet op de dierproeven (1977, 2014) [wetten.nl - Regeling - Wet op de dierproeven -
BWBR0003081 \(overheid.nl\)](https://wetten.nl/consolidatie/wet-op-de-dierproeven)



6.

Betrokkenen en geraadpleegde experts

Dit stuk is tot stand gekomen door bestudering van literatuur en in samenwerking met een aantal externe experts. De geraadpleegde experts zijn geen coauteurs van deze NCad-zienswijze en kunnen op bepaalde punten een mening hebben die afwijkt van hetgeen het NCad in deze zienswijze presenteert.

NCad-werkgroepleden

Drs Wim de Leeuw

Em. prof dr Coenraad Hendriksen

Dr ir Elmar Theune (staf NCad)

Externe werkgroepleden

Dr ir Nelleke Verhave (LUMC)

Daisy Dessens, MSc (VU-VUmc)

Conrad van den Broek (Radboudumc)

Drs Henriette Griffioen (AMC)

Dr Jan Langenberg (TNO Defence, Safety and Security)

In de verkennende fase zijn de volgende personen geconsulteerd:

Drs Carla Bol (lid FELASA/ECLAM/ESLAV-werkgroep)

Drs Paul Dortant (NVWA)

Dr ir Nelleke Verhave (LUMC)

Dr med. vet. MLaw Julika Fitzl-Rathgen (Schweizer Tierschutz)



7.

Bijlage 1

Lijst met afkortingen

ASC	=	Animals in Science Committee
CCD	=	Centrale Commissie Dierproeven
DEC	=	dierexperimentencommissie
ECLAM	=	European College of Laboratory Animal Medicine
ESLAV	=	European Society of Laboratory Animal Veterinarians
EU	=	Europese Unie
FELASA	=	Federation of European Laboratory Animal Science Associations
HEP	=	humaan eindpunt
IvD	=	Instantie voor Dierenwelzijn
NCad	=	Nationaal Comité advies dierproevenbeleid
NVWA	=	Nationale Voedsel en Waren Autoriteit
UK	=	United Kingdom
Wod	=	Wet op de dierproeven



8.

Bijlage 2

Wat wel en wat niet bij een dierproef hoort

Het is niet altijd evident wat wel en niet bij de dierproef hoort. De UK Government³³ geeft nadere uitleg over hoe de EU-richtlijn geïnterpreteerd zou moeten worden en maakt daartoe het onderscheid zoals hieronder is weergegeven (p. 6 en 7).

“Non-procedural harms should not be included in the assessment. Non-procedural events would usually affect, or be liable to affect, animals not involved in the particular study, for example, animals in the same room, same shipment. Examples of non-procedural harms include the following.

- *Failure of environmental controls, which result in harm to or loss of animals.*
- *Major disease outbreaks affecting animal units, which affect, or could affect normal animals.*
- *Fighting injuries where these are not due to phenotype or study.*
- *Death or disease of animals relating to factors/illnesses that are unrelated to the procedure, such as tumour development in an untreated wild type control animal or where the mortality rate is similar to an untreated group or the background strain.*
- *Incidents that might occur at any time (including at the time of the procedure) which might have occurred at any time during routine husbandry, for example, a mouse catching its tail in the cage lid.*

When assessing actual severity in these cases an informed decision must be made as to what the suffering of the animals would have been without these incidents. If it is not possible to determine the procedural related component of suffering that would have occurred if there had been no harms related to non-procedural effects, then the total actual harm including the non-procedural incidents should be reported. This is to ensure that all harms from the procedure have definitely been included.

If in doubt, cases should be discussed with the Home Office Inspector to determine appropriate classification.

(...)

³³ Zie noot 12.



All procedure-related suffering should be taken into account. This includes expected, unexpected and unintended adverse effects or other harm that arises directly or indirectly from an action required to gain the (...) results/outputs of the study. It should include steps that would normally be expected to be below threshold, but that did in fact cause harm. This might consist of adding inert markers to the diet, restricted food availability or behavioural testing, for example. It will also include accidents and technical failures that are specific to or unique to the procedure.

Examples of procedure-related harms include the following.

- *Expected harms listed in the adverse effects section of the protocol.*
- *Harms caused by failure of the equipment used.*
- *Harms caused by misdosing.*
- *Repair of a surgical wound after breakdown, whether or not performed by the NVS. Distress from restraint.*
- *Discomfort associated with cannula or implant care, or related infection.*
- *Distress unexpectedly observed during a non-regulated behavioural test that is required for data collection from an animal on procedure.*
- *Fight injuries where the fighting is related to specific needs of the study, such as repeated mixing of groups.”*

Contactgegevens

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid

Postbus 93118 | 2595 AL Den Haag

Mail: ncad@rvo.nl | website: ncadierproevenbeleid.nl

April 2022 | Publicatie-nr. 22402455