

# Voor u gelezen

## Minder dieren zelf dood laten gaan binnen dierexperimenteel onderzoek

Ivo Tiebosch

*Ivo Tiebosch, i.tiebosch@uu.nl*

Hoe voorkomen we dat dieren tijdens het experiment overlijden? Een vraag waarover de RSPCA (Engelse dierenbescherming) met de LASA, LAVA en IAT (drie (veterinaire) biotechnische verenigingen) zich gebogen hebben in Engeland. Het is onderdeel van het initiatief van de RSPCA om ernstig ongerief bij proefdieren in te dammen in samenwerking met het veld. Ze hebben hun conclusies online gerapporteerd [1].

Het is mooi te zien hoe ook in Engeland dierwelzijnsorganisaties de samenwerking opzoeken met het onderzoeksveld om ongerief bij proefdieren verder te verminderen. Voorkomen dat dieren tijdens het experiment overlijden, zonder dat de dieren op humane wijze geëuthanaseerd worden, is daarin een goede aanpak. Bij deze een samenvatting van de conclusies, die middels dit rapport zijn getrokken uit twee workshops rondom dit thema.

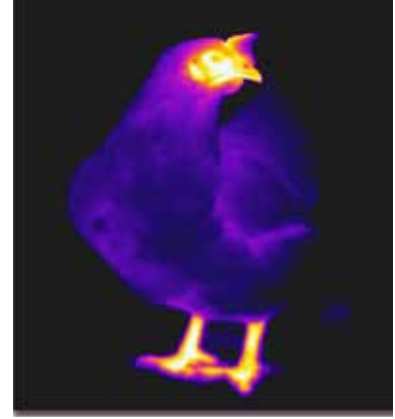
### Aanleiding

Indien dieren dood in de kooi worden gevonden gedurende het experiment, moet het ongerief van deze dieren op basis van de Europese richtlijn [2] op ernstig worden ingeschat. Preventie kan het aantal proefdieren met ernstig ongerief dus behoorlijk reduceren. Doel van deze workshops was het identificeren van goede werkwijzen om dit te voorkomen of te verminderen. Hiervoor hebben de auteurs drie categorieën van ongewenste mortaliteit benoemd:

- Onverwachte mortaliteit bij fokdieren, waarbij sommige wildtype stammen maar ook genetisch gemodificeerde stammen (GGO's) een hogere mortaliteit hebben, al dan niet door een lethaal (dodelijk) genotype;
- Onverwachte mortaliteit gedurende het experiment (meestal in ziektemodellen);
- Verwachte mortaliteit in studies, al dan niet in door wetgeving vereiste studies, waar sterfte de primaire parameter is.

### Voorkomen van mortaliteit door het bepalen van Humane Eindpunten

Ik behandel deze punten in omgekeerde volgorde. Als eerste te beginnen bij de laatste categorie en dat is de bestrijding van mortaliteit als primaire uitkomstparameter. Vaak kan dit worden voorkomen door een humaan eindpunt vast te stellen voor dieren, juist voordat ze spontaan overlijden. Een voorbeeld is de Evident Toxicity Test waarbij op basis van gedrag en andere parameters bij toenemende doses, de dosis wordt voorspeld waarop dieren zullen overlijden. Een ander >>



Afbeelding: Dominic McCafferty,  
University of Glasgow.

gebruik is het gebruik van parameters als paralyse en nekverdraaiingen indien vogels worden blootgesteld aan vogelgriep virussen. Dit kan de mortaliteit als uitkomstparameter mogelijk vervangen. Hierbij wordt er echter wel gewaarschuwd voor de grote inspanning die het vereist om dit soort alternatieve methodes geaccepteerd te krijgen bij overheden en sommige tijdschriften.

Bij experimenten met een hoge uitval is het belangrijk om goed zicht te hebben op aanwijzingen voor humane eindpunten die spontane sterfte voorspellen. Het document geeft aan dat er genoeg bronnen zijn die daarin inzicht geven, vooral voor veelgebruikte proefdiersoorten, zoals de Humane Endpoints in Laboratory Animal Experimentation website [3]. Lichaamsgewicht is een klassieke voorspeller, maar blijkt onbetrouwbaar in veel modellen. In bijvoorbeeld tumormodellen geeft het veel problemen vanwege de beperkte specificiteit en het gegeven dat de tumor soms een deel van het gewicht overneemt. Lichaamstemperatuur is al een betere voorspeller, maar is zoals bij de meeste betere voorspellers lastig vast te stellen zonder ongerief te veroorzaken. Daarin zit vaak het dilemma. Hoe meet ik voorspellende parameters zonder daarmee nieuw ongerief te veroorzaken?

Die afweging is vaak specifiek voor elk diertype en in het rapport worden een aantal voorbeelden genoemd. Het meest elegant vond ik het voorbeeld van een onderzoeksgroep die dagelijks muizen binnen bacterieel infectieonderzoek een stukje komkommer of chocolademuffin gaf. Indien deze dieren niet meer uit hun nestje kwamen om dit op te eten, werd dit als humaan eindpunt gezien. Hiermee wisten ze mortaliteit effectief te voorkomen. Je zou dit kunnen afwegen tegen methodes, vaak gericht op lichaamstemperatuur, die duurder (gebruik van infraroodcamera's) of invasiever (plaatsen van telemetrische thermometer) zijn in deze soort.

De belangrijkste boodschap is dat je er voor moet zorgen dat waarnemingen model-specifiek zijn. Zowel in het moment van waarnemen (vaak overlijden knaagdieren in de actieve nachtperiode) als in type waarnemingen (een stresstest is bruikbaar om de dood binnen longtumormodellen te voorspellen). Het is goed om dit in jouw specifieke veld te verkennen, middels uitwisseling met collega's die ook met dit model werken of door het uitvoeren van pilotstudies. Hiermee kun je bewerkstelligen dat over het gehele onderzoek minder dieren spontaan dood gaan. Het is belangrijk dat je naast die samenwerking in het veld jezelf en anderen binnen je faciliteit traint vooraf aan je studie. De adviezen binnen dit rapport sluiten daarin naadloos aan op de PREPARE richtlijnen [4] en dat is een goede checklist om dierexperimenteel onderzoek gedegen voor te bereiden.

Tot slot is het nog zaak om spontane sterfte bij fokdieren in te perken. Omdat bij fokdieren de getallen vaak groter zijn, begint het bestrijden van mortaliteit vaak bij het analyseren van de grote hoeveelheden beschikbare gegevens. Er zijn veel aannamen rondom foksterfte (bijvoorbeeld dat bij muizen fokteven de pups opeten nadat het nest is verstoord), die niet voldoende empirisch onderbouwd zijn. Juist met goede datamonitoring kun je grip krijgen op welke indicatoren echt

voorspellend zijn en welke niet. Niet-voorspellende metingen kun je dan van je werklíjst schrappen ten gunste van de effectief voorspellende metingen. Het is belangrijk daarin mee te nemen dat bij elke levensfase specifieke parameters zijn vast te stellen en men hier dus verschil dient te maken. Bijvoorbeeld verminderde activiteit of een dunnere vacht hoeft bij oudere muizen niet zorgwekkend te zijn, terwijl dat bij jonge dieren wel zo kan zijn.

### Belangrijke overwegingen binnen het rapport

Het monitoren van dieren op de juiste parameters is vaak zelf invasief. Het is een zoektocht naar de afweging van de kosten voor het dier, maar ook qua geld en inzet, versus de winst in verlaging van spontane sterfte. Een betere voorspelling van sterfte kan er toe leiden dat dieren worden afgevoerd voordat ze de gewenste data hebben opgeleverd. Ook dit dient uiteindelijk niet het doel. Men pleit daarom in dit stuk voor goede samenwerking binnen het veld, omdat alleen op die manier beter naar oplossingen kan worden gezocht die binnen specifieke diermodellen effectief zijn.

### Wanneer loont het dit stuk te lezen

Het stuk heeft veel voorbeelden in muizen en zebrafissen, maar is geschreven om een handreiking te bieden voor alle diersoorten. Als onverwachte sterfte een belangrijke rol speelt in jouw diermodel geeft dit stuk handvaten in hoe je dit kan aanpakken. Daarmee geeft het inspiratie in hoe je het terugdringen van mortaliteit kunt vormgeven en welke hulpbronnen daarvoor handig zijn. Ook voor mensen die de verantwoordelijkheid hebben voor een fokunit loont het om inspiratie uit dit stuk te halen om mortaliteit terug te dringen. Tenslotte is het een interessant stuk voor leden van lVD en NCad, omdat het goede handvaten geeft over hoe je fokkers en onderzoekers kunt inspireren.

### Bronnen

1. Penny Hawkins *et al.* (2018) *Avoiding mortality in animal research and testing*. Report of two workshops held by the RSPCA, LASA, LAVA and the IAT, University of Cambridge, 19 September 2017 and 1 October 2018, <https://view.pagetiger.com/RSPCAAvoidingMortalityResearchReport/RSPCA>
2. National Competent Authorities for the implementation of Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes; *Working document on a severity assessment framework*; Brussels, 11-12 July 2012, [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/pdf/Endorsed\\_Severity\\_Assessment.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/Endorsed_Severity_Assessment.pdf)
3. <https://www.humane-endpoints.info/en>
4. Smith AJ, Clutton RE, Lilley E *et al.* (2017). *PREPARE: guidelines for planning animal research and testing*. *Laboratory animals*, 52(2), 135-141, <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0023677217724823>

Afbeelding: RSPCA, Groot-Brittannië.

