

# OPENHEID OVER PROEFDIEREN



Rechts de kooien van de dieren; elke kooi wordt apart geventileerd. Ze mogen alleen opengemaakt worden in de flowkast links op de foto. In die kast kan geen lucht vanuit de ruimte bij de dieren komen. Zo worden ze beschermd tegen infecties van buiten, die de onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden.

Onderzoekers van Amsterdam UMC gebruiken steeds minder proefdieren. Sinds de jaren negentig is dit aantal gehalveerd naar dertien- tot vijftienduizend muizen en ratten per jaar. Helemaal naar nul? Dat zit er voorlopig niet in. Dierproeven zijn helaas nog steeds nodig voor studies naar ziektes en medicijnen, maar de speurtocht naar alternatieven is in volle gang.

Alle dieren worden van top tot teen bekeken om hun gezondheid te controleren. De muis steunt met de voorpootjes op de hand van de verzorger. Dat is een diervriendelijkere manier van hanteren.

**A**msterdam UMC heeft zich in 2018 aangesloten bij het project Transitie Proefdier-vrije Innovatie van het ministerie van Landbouw. Doel: nóg meer aandacht besteden aan alternatieven, iets wat al sinds 1996 wettelijk verplicht is. Het ministerie heeft hiervoor geld beschikbaar gesteld. Er is inmiddels een scala aan nieuwe mogelijkheden waarmee je het gebruik van proefdieren kunt vermijden, zoals een goede review van bestaande literatuur zodat je hetzelfde proefdieronderzoek niet nog eens gaat doen, computersimulaties, en onderzoek in cellijnen, gekweekte organen en organen op een chip. Voordat deze transitie goed op gang kan komen, moet je weten waar en hoe onderzoekers proefdieren gebruiken. Vroeger hing er een zweem van geheimzinnigheid om dit onderwerp. Hoeveel dieren? Welke? Waarom? En hoe zit het met het welzijn? Eind vorig jaar heeft Amsterdam UMC daarom de Transparantie-overeenkomst Dierproeven ondertekend. Daarmee laat het UMC zien dat het open wil zijn over het gebruik van dieren.



### Stressloos verblijf

Bij een rondleiding door het proefdierenhuis is veel te zien: een medewerker kijkt op een computerscherm naar een trainingvideo die uitlegt hoe je een muis het beste kan verplaatsen. “We pakten ze vroeger bij de staart”, vertelt Cindy Wardekker-Schlosser, manager bedrijfsvoering van het proefdiercentrum op locatie AMC. “Maar dat kan beter”, zegt ze. “Je kunt de muizen ook met twee handen in wat strooisel oppakken, dat noemen we *cuppen*. Zo zijn we voortdurend bezig om muizen zo goed mogelijk te verzorgen.”

Wardekker laat het verblijf zien in wat officieel het ARIA (*Animal Research Institute AMC*) heet. Het ruikt er naar muizen. De dieren zitten meestal met zijn vieren in geventileerde plastic wegwerpkooien. Daarin ligt speelgoed, verrijkingmateriaal zoals dat heet, voor een stressloos verblijf in gevangenschap. “Ik leid graag mensen rond”, vertelt Wardekker. “We hebben niets te verbergen.”

### Verfijning, vermindering en vervanging

Ondanks deze openheid wordt er in de samenleving nog steeds veel gepraat over het gebruik van proefdieren. Even wat cijfers: Jaarlijks gebruiken wetenschappers in Nederland circa 450 duizend dieren (2020), een aantal dat de laatste jaren ongeveer hetzelfde is gebleven. Dat is 65 procent



Omdat zij van nature prooidieren zijn, laten muizen pas laat zien dat het minder goed met ze gaat. Gewichtsverlies kan een vroeg signaal zijn dat er iets mis is. Daarom worden muizen regelmatig gewogen.





minder dan in de jaren zeventig. Tegenwoordig worden de dieren gebruikt voor vaccin- en geneesmiddelenonderzoek en het testen van chemische stoffen. Het testen van cosmetica in proefdieren is in Europa al jaren verboden.

Sommige organisaties, zoals Proefdiervrij en PETA (People for the Ethical Treatment of Animals), vragen voortdurend aandacht voor dierproefvrije onderzoeksmethoden in de hoop dat er in de nabije toekomst geen dieren meer nodig zijn voor onderzoek. PETA plaatste medio april een paginagrote advertentie in de krant met de oproep aan de regering een actieplan te ontwikkelen voor het beëindigen van dierproeven.

Op dat vlak is al veel gebeurd, zegt Henriette Griffioen, voorzitter van de Instantie voor Dierenwelzijn Amsterdam UMC. De proefdierdeskundige ziet erop toe dat de dierexperimenten volgens de wettelijke regels gaan. Ze wijst erop dat onderzoekers al lang bezig zijn met alternatieven. In de jaren zestig presenteerden de twee Engelse biologen Russell en Burch in een standaardwerk het principe van de drie R's: *Refinement*, *Reduction* en *Replacement*.

Dit zijn in Nederland de drie V's geworden: Verfijning, Vermindering en Vervanging. Griffioen: "Iedereen die met proefdieren wil werken, moet toestemming vragen. Wij gaan na of er serieus naar de drie V's is gekeken. Zo niet, dan mag het onderzoek niet beginnen." Van elk experiment komt een niet-technische samenvatting die verschijnt op de website van de Centrale Commissie Dierproeven, en sinds 2021 op de site van de EU. In lekttaal vertellen de onderzoekers waarom de proef nodig is en hoe ze rekening houden met de drie V's. Griffioen: "Dit is openheid over dierproeven. Alles wat je doet, moet je bij wijze van spreken voor een camera kunnen uitleggen."

#### Een einde aan alle dierproeven?

Het denken gaat verder dan alleen transparantie. Voorbeeld is de Transitie Proefdiervrije Innovatie, die gaat over vervangen. Een onderzoeker die zich hierover buigt, is hoogleraar Experimentele hepatologie en metabolisme Stan van de Graaf. Hij maakt deel uit van de Research Board van Amsterdam UMC en beheert de portefeuille dierproeven. Onlangs heeft hij de raad van bestuur in een visiedocument de mogelijkheden geschetst voor de toekomst van dierproeven en alternatieven daarvoor.



Achteraanzicht van een kooi die in de geventileerde stelling wordt geschoven. Het kartonnen huisje is kooiverrijking. Daarin kan het dier lekker nestelen. In het ruifje zitten harde brokjes waarop het dier kan knagen.



Elk dier heeft zijn eigen label met een barcode erop. Die barcode geeft toegang tot het dossier van het dier. Gekleurde labels geven aan bij welke dieren extra controles nodig zijn. Bij drachtige dieren wordt dan bijvoorbeeld in de gaten gehouden of er al jongen geboren zijn.

"Alles wat je doet, moet je bij wijze van spreken voor een camera kunnen uitleggen."

Henriette Griffioen, voorzitter Instantie voor Dierenwelzijn Amsterdam UMC

## “We zijn voortdurend bezig om muizen zo goed mogelijk te verzorgen.”

Cindy Wardekker-Schlosser, manager bedrijfsvoering proefdiercentrum

“Er verandert veel in Amsterdam UMC”, zegt Van de Graaf. “We moeten blijven nadenken over de gevolgen van de fusie tussen AMC en VUmc op proefdiergebruik. Ook de dilemma’s komen in het document aan bod. De voor- en nadelen van alles laten zoals het is, tot een einde aan alle dierproeven in Amsterdam UMC.”

Kan dat laatste? Van de Graaf: “Ja ooit, met een grote mits. Als je zegt: ‘ik wil geen dierproeven meer’, dan moeten er menselijke vrijwilligers komen voor sommige medische experimenten die we nu met dieren doen. Veel mensen zijn tegen dierproeven, maar een dergelijke stap zetten is er vaak niet bij.” Kan dit al in 2030, zoals sommigen willen? “Nee, bepaalde wetenschappelijke onderzoeken kunnen helaas niet zonder dierproeven. Ik verwacht niet dat dit ineens anders wordt.”

In het visiedocument somt Van de Graaf onderzoek op in Amsterdam UMC waarvoor proefdieren noodzakelijk zijn, zoals onderzoek naar vaccins tegen kanker, de werking van het afweersysteem bij auto-immuunziekten, behandelmethoden bij chronische darmklachten, onderzoek naar de behandeling van hiv, hartafwijkingen en artritis. Hij ziet een levensgroot probleem als dierproeven in Nederland of de Europese Unie niet meer zouden mogen: “Je moet voorkomen dat dierproeven verhuizen naar landen buiten de EU. Daar is het welzijn van de dieren vaak minder goed geregeld en je hebt er geen zicht op. Het is de vraag of je dat moet willen.” Hij wijst erop dat het stoppen van dierproeven in Nederland ook tot gevolg zal hebben dat veel belangrijk onderzoek naar elders moet uitwijken.

### Ook negatieve uitkomsten publiceren

Proefdieren zijn dus soms nodig in het medisch wetenschappelijk onderzoek. Onderzoekers willen weten, om het simpel te stellen, wat een potentieel medicijn doet in het lichaam van de patiënt. Dat is ontzettend moeilijk in een lab na te bootsen. Roelof Ottenhoff, een onderzoeker die al meer dan 35 jaar met



## ALTERNATIEVEN

Het uitgangspunt van medisch wetenschappelijk onderzoek was vroeger dat experimenten met dierproeven de gouden standaard zijn. Dit was logisch, want bij geneesmiddelenonderzoek speel je op zeker. Ook de wet vereist die zekerheid en stelt dierproeven daarom vaak verplicht. De uitkomsten moeten immers kloppen.

Maar onderzoekers zijn inmiddels al tientallen jaren wettelijk verplicht te kijken of er ook alternatieven zijn voor dierproeven, en als die even goede resultaten geven dan moeten ze die gebruiken. Vaak is dat duur. In de transitie naar proefdiervrije innovatie is er daarom geld van het ministerie van Landbouw gekomen om te kijken naar alternatieven.

Die zijn volop in ontwikkeling. De meest logische oplossing is om minder dieren te gebruiken. Dat kan door beter vooronderzoek te doen op menselijk weefsel in een reageerbuis, en door systematisch literatuuronderzoek. Daarnaast proberen onderzoekers met geavanceerde statistische technieken conclusies te trekken uit een kleinere steekproef.

Al deze maatregelen leiden weliswaar tot het verminderen van proefdieren, maar het mooist is natuurlijk als ze helemaal niet meer nodig zijn. Ook wat dat betreft, zijn er ontwikkelingen. De meest hoopvolle is de *organ-on-a-chip*. Daarbij worden menselijke cellen in een doorzichtig blokje gezet als een model voor dat orgaan. Dit staat in de kinderschoenen, maar ziet er goed uit zegt Stan van de Graaf. Meestal gaat het nog om één orgaan, maar in de toekomst dromen onderzoekers om meerdere *organs-on-a-chip* aan elkaar te koppelen in een *body-on-a-chip*.

Een andere methode is het kweken van menselijke organen in reageerbuizen, de zogenoemde organoïden. Die worden gekweekt uit stamcellen: basiscellen die zich nog kunnen ontwikkelen tot elk orgaan. Amsterdam UMC heeft hierin al de nodige stappen gezet. Dat leidde vorig jaar tot een EU-subsidie van zes miljoen euro om beter onderzoek te doen naar het effect van virussen op menselijke organen. Van de Graaf: “We zijn er hiermee nog niet, maar we zijn goed op weg met deze veelbelovende methode.”



Als de dieren een schone kooi krijgen, worden ze tijdelijk verplaatst naar een andere kooi. Dat kan op twee manieren. Op de foto is te zien hoe dat gebeurt met behulp van het kartonnen huisje. Een andere methode is *cupping*. Daarbij gebruikt de verzorger zijn of haar handen als kommetje om de dieren te verplaatsen. De tissue in de kooi is als nestmateriaal bedoeld voor de dieren. Ze vinden het leuk om dit soort dingen te versnipperen en een holletje te maken in het huisje.



“Menselijk materiaal wordt nu veel gebruikt voor fundamenteel onderzoek, maar oorzaak-gevolg relaties kun je daarin nauwelijks duiden.”

Stan van de Graaf, portefeuillehouder dierproeven Research Board Amsterdam UMC

proefdieren werkt voor studies naar onder meer obesitas (zwaar overgewicht): “De mens is een black box. We weten best wat, maar veel interacties tussen organen zijn niet duidelijk. Zo weten we dat de darmen invloed hebben op een medicijn in de lever, maar welke precies? En wat is de rol van de hersenen? Dat kun je niet in een reageerbuis met levercellen bestuderen. Om die interacties bloot te leggen, heb je proefdieren nodig. Daarom denk ik dat we nooit zonder kunnen. Wel met minder, ik gebruik er zelf veel minder dan zo’n 35 jaar geleden.”

Dat het met minder kan, beaamt Van de Graaf. “Je kunt een eind komen met modellen, stamcellen, gebruik van humaan materiaal en data uit de kliniek. Menselijk materiaal wordt nu veel gebruikt voor fundamenteel onderzoek, maar oorzaak-gevolg relaties kun je daarin nauwelijks duiden. Bij schadelijke organismen, zoals virussen, zullen dierproeven nog lang nodig zijn om causaliteit te bepalen.”

Onderzoeker Ottenhoff noemt een andere maatregel die het gebruik zou kunnen verminderen. “Nu is het zo dat studies alleen in vaktijdschriften verschijnen als de proef iets oplevert. Dierexperimenten zonder uitkomst bereiken de buitenwereld dus niet. Dat moet anders, want als een proef niks oplevert in Amsterdam, dan hoeven ze er elders niet meer aan te beginnen. Dus we moeten toe naar publicatie van alle onderzoeksresultaten, ook zogenoemde ‘negatieve uitkomsten.’” ●

Op deze website vindt u alle informatie over dierproeven in Amsterdam UMC: [www.amsterdamumc.org/openheid/dierproeven](http://www.amsterdamumc.org/openheid/dierproeven)

## GEEN MUIZEN ALLEEN IN KOOI

Op allerlei manieren werkt Amsterdam UMC aan het beter omgaan met proefdieren. Behalve vermindering is *verfijning* van belang. Dat wil bijvoorbeeld zeggen: als je met proefdieren werkt, zorg dan zo goed mogelijk voor ze. Twee diervverzorgers van ARIA, Ardine de Vos en Nicole Janus, hebben een plan bedacht om te voorkomen dat proefdieren alleen in een kooi moeten zitten – een ramp voor groepsdieren zoals muizen. Daarvoor kreeg het tweetal een prijs van de Dutch Association for Laboratory Animal Science. Individueel huisvesten van muizen is uit den boze, zegt Janus. “Het is voor het welzijn van sociale dieren beter om in groepen te leven”. Maar soms is het nodig dat mannetjesmuizen alleen zitten. Bij mannetjes is de kans namelijk groot dat ze gaan vechten. Als ze zo tekeergaan dat er wonden ontstaan, dan moeten de dieren uit elkaar.”

Dit probleem doet zich voor bij de fok van muizen. De praktijk is dat als er één mannelijke nakomeling is, deze alleen in een kooi moet. Janus en De Vos denken dat het anders kan. Ze stellen dat mannetjesmuizen dan met neefjes in een kooi kunnen en soms bij leeftijdgenoten. Ook kunnen ze bij een wat ouder vrouwtje in een kooi worden gezet. Als dat ook niet lukt, dan kun je overwegen het mannetje te gebruiken voor een proef waarvoor weefsel of organen nodig zijn. Daarnaast keken de verzorgers naar een betere omgang met muizen tijdens het experiment. Hoe minder stress, hoe minder kans op problemen. Janus: “Het belonen van muizen na een ingreep blijkt effectief. Ook helpt het als er in een kooi twee huisjes komen. Elke kooi heeft sowieso een huisje waar muizen zich kunnen verstoppert. In een kooi met mogelijke problemen zijn twee huisjes een oplossing, want dan kunnen dieren elkaar ontlopen.” Door al deze maatregelen hoefden er in 2020 169 dieren minder alléén in een kooi te zitten.