



Universiteit Utrecht



UMC Utrecht

# Jaarverslag Dierproeven **2014**

## **Dierproeven en alternatieven**

in wetenschappelijk onderzoek en onderwijs  
met bijzondere aandacht voor orthopedie



# Introductie

Het Jaarverslag Dierproeven 2014 van de Universiteit Utrecht (UU) en het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht) geeft op hoofdlijnen informatie over het gebruik van proefdieren en dierproeven door beide instellingen. Daarnaast geeft het verslag een bredere context bij de cijfers. Het laat zien wat de rol is van dierproeven in het wetenschappelijk onderzoek en het onderwijs van beide instellingen, waarom we vinden dat het soms niet anders kan, en welke voorwaarden en uitgangspunten daarbij worden gehanteerd.



Ook laat het verslag zien welke dilemma's het onderzoek met proefdieren met zich meebrengt en wat we doen om het aantal dierproeven te verminderen. We willen hier in alle openheid over communiceren. Dat doen we niet alleen met dit jaarverslag, maar ook op andere manieren. Zie bijvoorbeeld de website van de [Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht](#), die beide instellingen in 2014 hebben ingesteld, en de website van de [DEC Utrecht](#).

Evenals de voorgaande jaarverslagen belicht dit jaarverslag een speciaal thema, namelijk translationeel orthopedisch onderzoek. Bij translationeel onderzoek worden resultaten van fundamenteel wetenschappelijk onderzoek vertaald naar klinische toepassingen, in dit geval de diagnose en behandeling van aandoeningen van het steun- en bewegingsapparaat. Dat is het geheel

van botten, gewrichten, spieren, pezen en banden in het lichaam. Dit is bij uitstek een terrein waar vergelijkbare aandoeningen voorkomen bij mens en dier. Veel orthopedische aandoeningen uit zich bij beide groepen in pijnklachten, gecombineerd met het verlies van functies.

De gebouwen van de faculteiten Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht en Geneeskunde van het UMC Utrecht liggen vlak bij elkaar. Dit heeft er mede toe geleid dat het geneeskundig en het diergeneeskundig orthopedisch onderzoek op onderdelen samen optrekken. Zo kunnen de orthopedische kennis en ervaring die binnen de humane geneeskunde en de diergeneeskunde aanwezig zijn, gedeeld en optimaal benut worden.

In verschillende onderzoeken is het proefdier dan modeldier voor de mens, maar tegelijkertijd is het ook doeldier: de diersoort waarvoor de te onderzoeken therapie mede bedoeld is.

De gepresenteerde voorbeelden van dergelijk onderzoek laten ook zien dat in veel gevallen het onderzoek in proefdieren vooraf gegaan wordt door onderzoek in het laboratorium. Hoewel de mogelijkheden voor laboratoriumonderzoek zonder proefdieren toenemen, is het nog niet mogelijk het onderzoek dat nodig is om de resultaten van fundamenteel onderzoek te vertalen naar klinische toepassingen, helemaal zonder proefdieren uit te voeren.

Prof.dr. F. Miedema (UMC Utrecht)

Prof.dr. A. Pijpers (Universiteit Utrecht)



Het Universitair Medisch Centrum Utrecht heeft drie kerntaken: onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg. **Speerpunten in onderzoek** zijn: Circulation, Regenerative Medicine & Stem Cells, Cancer, Infection & Immunity, Brain en Child Health. Proefdieren worden ingezet voor onderzoek en onderwijs. Het onderzoek moet altijd vooruitgang opleveren voor de patiënt en de maatschappij. Onderwijs met proefdieren wordt gegeven aan studenten biomedische wetenschappen en medisch specialisten.

Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht werken nauw samen, onderling én met andere instellingen, zoals de Hogeschool Utrecht, het Hubrecht Instituut, Danone Research Centre for Specialised Nutrition, Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek (TNO), het Rijksinstituut Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de Technische Universiteit Eindhoven.

De Universiteit Utrecht biedt onderwijs en onderzoek op internationaal niveau. Haar taken zijn: jonge mensen academisch vormen, academici en onderzoekers opleiden, grensverleggend onderzoek doen en bijdragen aan oplossingen voor maatschappelijke vraagstukken. De belangrijkste **thema's van onderzoek** zijn: Dynamics of youth, Institutions, Sustainability en Life sciences. Belangrijke thema's van de **Life Sciences** zijn: Public Health, Cancer, en Regenerative Medicine & Stem Cells.

## Dierproeven verantwoord inzetten



Het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht doen medisch-biologisch en diergeneeskundig onderzoek. Het onderzoek dient onder andere om voor mens en dier de veiligheid te vergroten en de kwaliteit van leven te verbeteren, vooral door ziekte te voorkomen of te genezen. Veel experimenten worden gedaan met gekweekte cellen, computersimulaties of vrijwilligers. Soms is het noodzakelijk om dierproeven te doen.

## Proefdieren nog onmisbaar

Dierproeven zijn op dit moment nog onmisbaar, bijvoorbeeld voor onderzoek naar de werking van de hersenen of het immuunsysteem, of naar ernstige ziekten, zoals kanker. Ook voor onderwijs zijn dierproeven nodig, bijvoorbeeld om aankomend dierenartsen te leren hoe ze een dier moeten behandelen, of voor het trainen van chirurgen in ingewikkelde operatietechnieken.

## Alleen als het niet anders kan

Dierproeven mogen volgens de wet alleen worden gedaan als het niet anders kan, en dan met zo min mogelijk dieren en zo min mogelijk ongerief voor de dieren. Gewervelde dieren ervaren net als mensen welzijn, en dus ook aantasting van hun welzijn. Denk aan pijn, misselijkheid, jeuk, stress, verveling of eenzaamheid. Daarnaast hebben dieren een intrinsieke waarde, wat inhoudt dat we respect moeten hebben voor hun lichamelijke integriteit en het behoud van hun leven. De onderzoeker die een dierproef wil opzetten, moet altijd controleren of er 3V-alternatieven mogelijk zijn en hier verantwoording over afleggen bij de aanvraag voor een vergunning (zie kader: 3V-alternatieven).

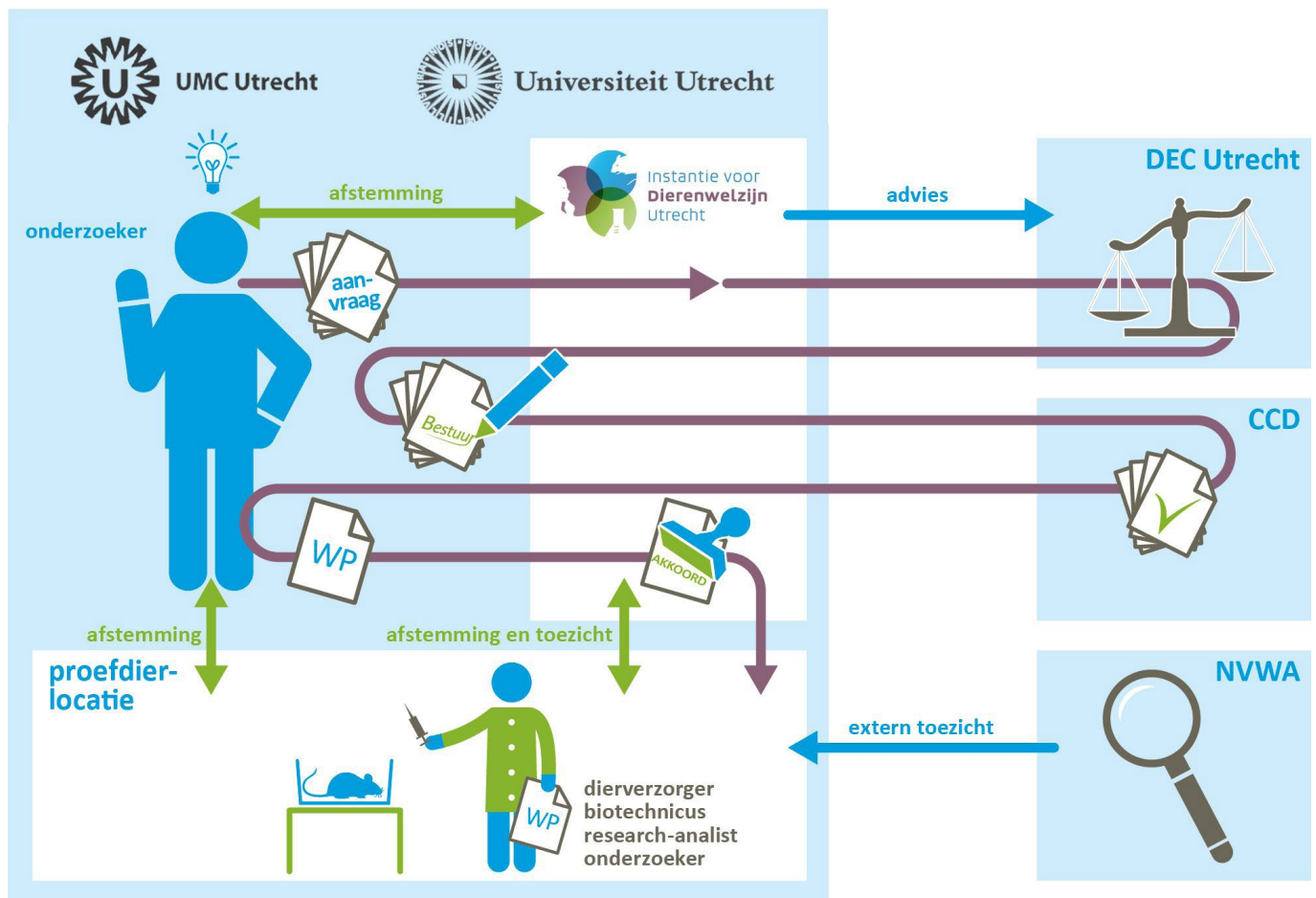
## Herziening Wet op de dierproeven

In 2014 werd de Wet op de dierproeven herzien op grond van nieuwe Europese regelgeving. Lang bleef onduidelijk wanneer de wijzigingen in zouden gaan. Te voorzien was dat het instellen van een Instantie voor Dierenwelzijn verplicht zou worden. Daarom werd in de zomer Wim de Leeuw aangetrokken om als hoofd deze instantie op te zetten, die in september van start ging. De herziene wet werd op 18 december van kracht. De [Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht](#) adviseert medewerkers die met dierproeven te maken hebben en oefent intern controle uit. Nog altijd is het de [Dierexperimentencommissie](#) (DEC) die de ethische afweging maakt tussen het belang van het onderzoek en het welzijn van de proefdieren. Zij adviseert de [Centrale Commissie Dierproeven](#) (CCD), die nu de vergunningen verleent voor het mogen uitvoeren van dierproeven. De [Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit](#) (NVWA) voert controles uit namens de rijksoverheid. Het [Nationaal Comité advies dierproevenbeleid](#) (NCad) adviseert de Minister van Economische Zaken, de CCD en de Instanties voor Dierenwelzijn over dierproeven en de mogelijkheden van 3V-alternatieven, en stimuleert kennisuitwisseling.

## Openheid

De basis voor dit jaarverslag is de Code Openheid Dierproeven, opgesteld door de vereniging van universiteiten VSNU, de Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen (KNAW) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). De code stelt onder andere: "Een belangrijk aspect van verantwoord omgaan met proefdieren en dierproeven is de bereidheid hierover de dialoog aan te gaan met de samenleving. Wil een dergelijk beleid het gewenste effect hebben (beter begrip en open dialoog), dan zal de informatie zodanig moeten worden gepresenteerd dat zij ook aansluit bij de vragen uit de samenleving. Het opstellen van een 'dierexperimenteel jaarverslag' is een manier om tegemoet te komen aan deze informatiebehoefte." Het UMC Utrecht en de Universiteit Utrecht onderschrijven deze code van harte. Een open gesprek met de samenleving stimuleert immers een kritische houding en een permanente zoektocht naar diervriendelijke alternatieven.

# Van idee naar dierproef



WP = werkprotocol  
 DEC = Dierexperimentencommissie  
 CCD = Centrale Commissie Dierproeven  
 NVWA = Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

Een onderzoeker aan de Universiteit Utrecht of het UMC Utrecht die dierproeven wil doen, moet aan een aantal eisen voldoen en bepaalde stappen doorlopen. De eerste en belangrijkste stap is het schrijven van een voorstel voor een onderzoeksproject. Daarin moet onder andere beschreven en beargumenteerd staan: doel, belang, opzet, werkwijze, benodigde diersoort, aantal dieren en leeftijd, mogelijkheden voor 3V-alternatieven, wijze van huisvesten en verzorgen, mate van ongerief, pijnbestrijding en wijze van doden (indien van toepassing).

Het voorstel gaat naar de Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht. Die kijkt of het volledig is, toetst het op onderzoekstechnische en praktische aspecten, en stemt de inhoud verder af met de onderzoeker. Vervolgens gaat de aanvraag naar de Dierexperimenten Commissie (DEC). Die maakt de ethische afweging van het ongerief van de proefdieren ten opzichte van het belang van de dierproef. Ook toetst de DEC de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek. Zij brengt een gemotiveerd advies uit aan de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Die neemt vervolgens het besluit tot het al dan niet verlenen van de vergunning.

Nadat een projectvergunning is verleend, volgt verder overleg om tot een werkprotocol per dierproef te komen. Als de projectvergunning verleend is, moet elk onderdeel van het project volgens de vergunning worden uitgevoerd. Wijzigingen in een lopend project moeten direct worden gemeld. Bij wijzigingen die tot gevolg hebben dat de vraagstelling van het project verandert of het ongerief of het aantal dieren toeneemt, is een nieuwe vergunning nodig. Dit alles om het welzijn van de betrokken dieren optimaal te beschermen.



# 3V-alternatieven

## Vervanging, Vermindering en Verfijning

Er wordt permanent gewerkt aan de bevordering van 3V-alternatieven: Vervanging, Vermindering en Verfijning. Binnen het Departement Dier in Wetenschap & Maatschappij (DWM) van de faculteit Diergeneeskunde, zijn daartoe een hoogleraar Alternatieven voor dierproeven en een hoogleraar Dierenwelzijn & Proefdierkunde aangesteld. Ook is er een speciaal 3V-centrum ingericht, met aan het hoofd Jan van der Valk.



**prof. dr. Frauke Ohl**

De hoogleraar Dierenwelzijn & Proefdierkunde, prof. dr. Frauke Ohl, is tevens voorzitter van het Departement DWM. Binnen DWM is het onderzoek gericht op de studie van het gedrag van dieren, om zodoende hun behoeften beter te leren begrijpen en daar rekening mee te kunnen houden in de omgang met dieren. De kennis daarvan is essentieel om het welzijn te bevorderen en dierproeven te verfijnen. Frauke Ohl draagt haar kennis uit via lezingen in binnen- en buitenland. Zij is lid van het Nationaal Comité advies dierproeven (NCad).



**prof. dr. Coenraad Hendriksen**

De hoogleraar Alternatieven voor dierproeven, prof. dr. Coenraad Hendriksen, houdt zich bezig met onderwijs, voorlichting en onderzoek. In het kader van onderwijs verzorgt hij aan verschillende universiteiten in Nederland en aan de Hogeschool van Utrecht het college 'Alternatieven' in de cursus Proefdierkunde. Hij geeft tientallen lezingen per jaar in binnen- en buitenland en is lid van het Nationaal Comité advies dierproeven (NCad).



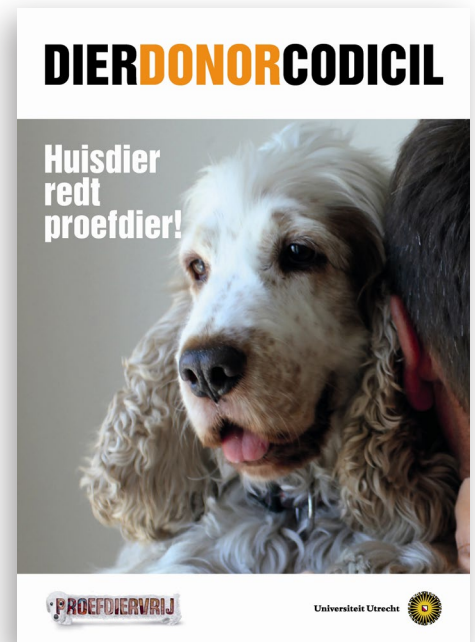
**dr. Jan van der Valk**

Dr. Jan van der Valk is medisch bioloog en zet zich al lange tijd in voor 3V-methoden. Hij is coördinator van het **3V-Centrum Utrecht Life Sciences (ULS)**, een onderdeel van departement DWM. Het centrum stimuleert de ontwikkeling, toepassing en acceptatie van methoden die het gebruik van proefdieren kunnen vervangen, verminderen en verfijnen. Het centrum doet dit door onderzoekers te adviseren en te informeren. Daarnaast biedt het centrum aan een breed publiek voorlichting en informatie over de laatste ontwikkelingen. Ook werkt het mee aan de cursus Proefdierkunde. In 2014 is het centrum gestart met het '3V-databaseprogramma', gericht op het verduurzamen van online 3V-databases die onderzoekers kunnen raadplegen om de 3 V's optimaal te kunnen toepassen. Het **3V-Centrum ULS** werkt nauw samen met de **Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht**.

## Dierdonorcodicil

In 2014 werden 326 dode huisdieren door hun eigenaren afgestaan in het kader van het Dierdonorcodicil. Dit waren voornamelijk honden en katten, maar ook enkele konijnen en een paard. De aangeboden dieren worden ingezet voor onderwijs aan aankomend dierenartsen en sparen zo proefdieren uit.

In het Dierdonorcodicil werken de Stichting Proefdiervrij en de Faculteit Diergeneeskunde van de **Universiteit Utrecht** samen. De mogelijkheid om dode dieren aan te bieden voor de wetenschap is oorspronkelijk gestart in het midden van Nederland, en werd in de loop van 2014 uitgebreid naar het oosten van het land, in samenwerking met de Gezondheidsdienst voor Dieren in Deventer. Meer informatie is te vinden bij **Proefdiervrij**.



## Publiceren negatieve resultaten

In 2014 reikte ZonMw in het kader van het programma 'Meer Kennis met Minder Dieren' een subsidie uit aan dr. Lucianne Groenink (Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences). Zij zal zich sterk maken voor publicatie van negatieve onderzoeksresultaten, om te voorkomen dat er vergelijkbaar onderzoek wordt opgezet met nieuwe proefdieren.



## Dode proefdieren invriezen voor latere ontleding

Het departement Biologie (faculteit Bètawetenschappen) maakt in het onderwijs gebruik van dode dieren voor ontleding. Het departement onderzocht of hiervoor dieren gebruikt kunnen worden die al eerder aan het einde van een experiment zijn gedood. Het bleek dat deze dieren kunnen worden ingevroren en later gebruikt voor ontleding. Wanneer er ingevroren dode dieren beschikbaar zijn, is het niet nodig om extra dieren te doden voor dit practicum.



## Dode dieren 'plastineren' voor onderwijs

Het departement Pathobiologie van de Faculteit Diergeneeskunde kreeg van stichting Proefdiervrij €27.600 voor het maken van 16 borst- en buikplastinaten (geprepareerde lichaamsdelen) van hond en kat. Deze kunnen worden gebruikt om de anatomie van de diverse chirurgische benaderingswijzen te demonstreren. Ze dragen bij aan een vermindering van het proefdiergebruik.



## Congres over *in vitro* methoden

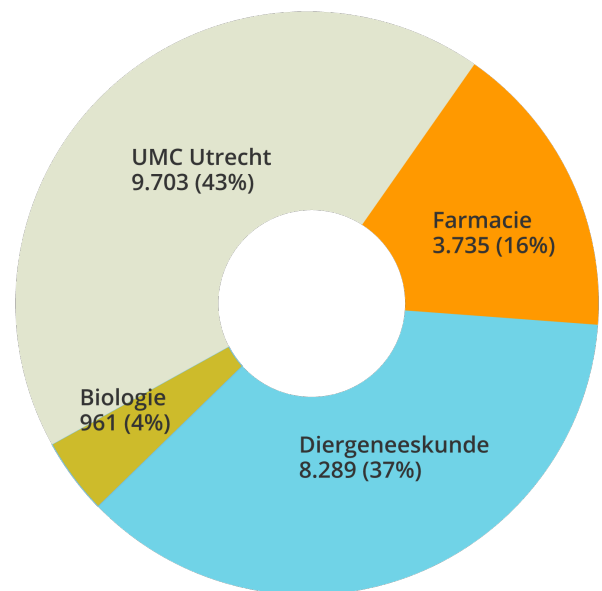
Leden van het Departement Dier in Wetenschap & Maatschappij (DWM) en het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) maakten deel uit van de organisatie van ESTIV2014. Dit is het tweejaarlijkse congres van The European Society of Toxicology In Vitro (ESTIV), dat in juni 2014 plaatsvond in Egmond aan Zee met als titel "Making sense of in vitro methods". In vitro methoden zijn een belangrijk alternatief voor dierproeven: de proeven worden gedaan met gekweekte cellen in plaats van proefdieren. 275 deelnemers bespraken nieuwe ontwikkelingen, zoals de organ-on-a-chip, nanotoxicology en het gebruik van stamcellen.

# Aantallen proefdieren en dierproeven

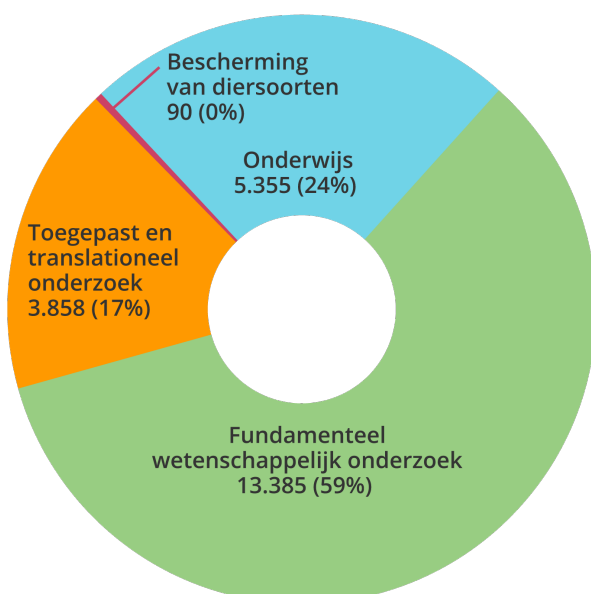
Het aantal verrichte dierproeven is opnieuw gedaald. Echter, een goede vergelijking met vorig jaar is moeilijk te maken doordat in de herziene Wet op de dierproeven de definitie van een dierproef iets is gewijzigd, op grond van Europese regelgeving. Handelingen aan proefdieren die slechts kort enig ongemak veroorzaken, worden niet meer beschouwd als dierproeven. Hetzelfde geldt voor handelingen in het kader van de gezondheidsbewaking van proefdieren en praktijkonderzoek dat nodig is voor het registreren van diergeneesmiddelen of veterinaire behandelmethoden. Voor zover er een werkelijke daling was, kan daarin meespelen dat er minder geld beschikbaar was voor onderzoek en onderwijs.

De daling in het aantal dierproeven is het sterkst merkbaar bij de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht, waar voorheen ruim de helft van de dierproeven gerelateerd was aan onderwijs. Door de wetswijziging is dit percentage gedaald tot 42%. Dat wil niet zeggen dat er minder onderwijs met dieren werd gegeven, maar dat veel practica zo weinig belasting voor de dieren met zich meebrengen, dat deze door de wet niet meer als dierproeven worden aangemerkt. Het gaat dan bijvoorbeeld om het leren hanteren, bevoelen (voor diagnose) en verbinden van dieren.

## Aantal dierproeven onderverdeeld naar faculteit/instelling



## Aantal dierproeven onderverdeeld naar doel














Hier en daar is een stijging te zien. Er werden meer hamsters en schapen ingezet voor onderwijs en meer ratten, konijnen en honden voor onderzoek naar hart- en vaatziekten. Konijnen werden ook vaker gebruikt voor onderzoek naar botten en gewrichten (orthopedisch onderzoek).

## Aantallen per diersoort

Een groot aantal proefdieren wordt als onderdeel van de proef of na de proef gedood. Als een dier weinig ongerief heeft ervaren of volledig is hersteld, kan het opnieuw worden ingezet. Dit geldt in het bijzonder voor proefdieren ingezet bij praktisch onderwijs. Door dit opnieuw inzetten van dezelfde dieren, is het aantal dierproeven hoger dan het aantal ingezette proefdieren.










Tabel Aantallen per diersoort

		Aantal proefdieren ingezet		aantal proefdieren gedood		Totaal aantal dierproeven verricht	
		UU	UMCU	UU	UMCU	UU	UMCU
	muis	4283	3230	3781	2817	5480	3252
	rat	2271	2699	1256	2451	2651	2699
	cavia	20	3	8	3	66	3
	syrische goudhamster	25	0	8	0	89	0
	konijn	2	173	0	166	203	175
	hond	70	29	30	45	271	45
	kat	21	0	2	0	113	0
	fret	0	0	0	0	13	0
	paard, ezel en kruisingen	201	0	23	0	204	0
	varken	607	188	178	187	693	188
	geit	6	14	5	14	11	14
	schaap	81	51	7	51	90	51
	rund	222	0	99	0	612	0
	andere zoogdieren	4	0	0	0	4	0
	huishoender	719	0	684	0	1102	0
	andere vogels	0	0	0	0	70	0
	reptiel	1	0	1	0	22	0
	klauwkickers	2	0	1	0	2	0
	zebravis	392	0	392	0	392	0
	transgene muis	829	2852	829	2652	829	3075
	transgene rat	0	201	0	201	0	201
	transgene zebravis	68	0	68	0	68	0
<b>Totaal</b>		<b>9824</b>	<b>9440</b>	<b>7372</b>	<b>8587</b>	<b>12985</b>	<b>9703</b>

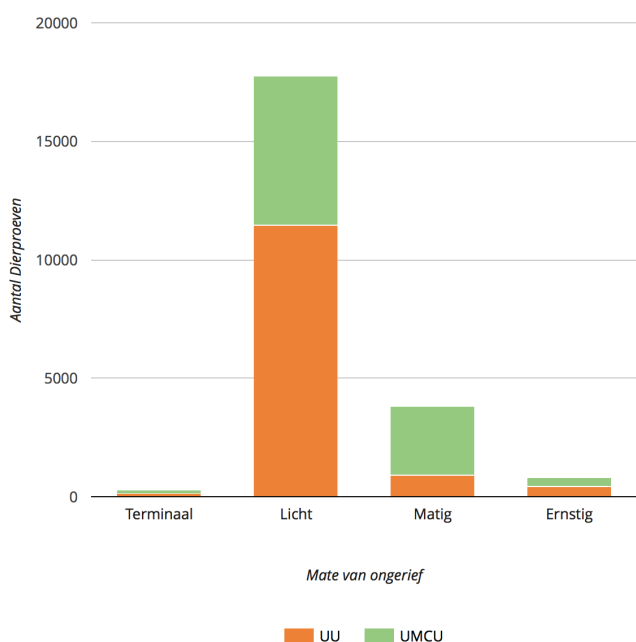
## Aantallen dieren gedood zonder te zijn ingezet voor onderzoek of onderwijs

Ook is er een toename in het aantal dieren dat gedood werd zonder voor onderwijs of onderzoek te zijn ingezet. Het gaat dan bijvoorbeeld om dieren die gefokt zijn voor eventuele proeven, maar die niet de juiste genetische eigenschappen of niet het juiste geslacht hebben dat nodig is voor de bepaalde onderzoeken. De stijging is het sterkst bij het UMCU Utrecht (+35%). Het gaat dan vooral om genetisch gemodificeerde muizen. In dit jaarverslag worden gedode fokdieren onderscheiden van dieren die zonder enig nuttig gebruik (dus ook geen fok) werden gedood.

### Tabel gedood in voorraad

		Gedood in voorraad		Gedood in voorraad		Opgeteld	
		UU	UMCU	UU	UMCU	UU	UMCU
	muis	188	2655	1794	188	1982	2843
	rat	180	1585	54	15	234	1600
	vogel	8	0	0	0	8	0
	zebravis	1374	0	0	0	1374	0
	transgene muis	3615	10381	1302	2405	4917	12786
	transgene rat	0	158	0	0	0	158
	transgene zebravis	458	0	0	0	458	0
		<b>5823</b>	<b>14779</b>	<b>3150</b>	<b>2608</b>	<b>8973</b>	<b>17387</b>

### Mate van ongerief: nieuwe indeling



In de herziene wet is de mate van aantasting van het welzijn van de dieren opnieuw ingedeeld:

- **Terminaal:** alle (be)handelingen vonden plaats onder een narcose waaruit het dier niet meer ontwaakt is.
- **Licht:** (be)handelingen werden eenmaal of hooguit enkele malen uitgevoerd en veroorzaakten weinig ongerief (bijv. injecties, bloedafname, kleine operaties, korte tijd vasten, korte tijd apart huisvesten).
- **Matig:** (be)handelingen met licht ongerief werden frequent uitgevoerd of (be)handelingen werden eenmaal uitgevoerd maar veroorzaakten aanzienlijk ongerief (bijv. operatie in de buik of onderzoek aan tumoren die pijn veroorzaken).
- **Ernstig:** (be)handelingen met aanzienlijk ongerief werden frequent uitgevoerd of (be)handelingen werden eenmaal uitgevoerd maar veroorzaakten zwaar ongerief (bijv. operaties aan het hart, onderzoek naar de werkzaamheid van vaccins of onderzoek naar artritis).

# Voorbeelden van orthopedisch onderzoek



## Gewrichtsproblemen bij hemofilie beter begrijpen

Dr. Simon Mastbergen, associate professor, Reumatologie & Klinische Immunologie en Van Creveldkliniek, UMC Utrecht:

*"We zetten proefdieren zo efficiënt mogelijk in door te kiezen voor de meest geschikte muizen, in het juiste aantal om betrouwbare conclusies te kunnen trekken."*

### Doel van het onderzoek

Om gewrichtsproblemen bij hemofiliepatiënten beter te begrijpen wordt onderzocht of een bepaalde behandeling gewrichtsontsteking en kraakbeenafbraak kan voorkomen. De conclusies uit dit onderzoek kunnen een belangrijke rol spelen in de toekomstige behandeling van gewrichtsproblemen bij hemofiliepatiënten.

### Achtergrond

Hemofilie is een erfelijke ziekte, die veroorzaakt wordt door slechte stolling van het bloed. Hemofiliepatiënten hebben relatief snel bloedingen, vooral in de gewrichten. Die kunnen leiden tot gewrichtsontstekingen en schade aan het gewricht. Het lichaam maakt zelf stoffen aan die de ontstekingen kunnen remmen (cytokines interleukine IL-4 en IL-10), maar breekt deze ook weer snel af. Er is een samengesteld eiwit ontwikkeld dat langer effect kan hebben (synerkine IL4-10). De stof beschermt inderdaad tegen de schadelijke effecten van bloed op kraakbeen; dat is in het laboratorium al aangetoond. Is die werking hetzelfde in een dierlijk of menselijk lichaam?

### Opzet

Om dit te kunnen onderzoeken werd bij 132 muizen met hemofilie A onder verdoving een kniebloeding opgewekt en een van de drie onderzochte stoffen ingespoten: IL4, IL-10 of IL4-10. Na 4 weken werd gekeken in hoeverre zij ontstekingen en schade aan het kniegewricht hadden. De muizen kunnen daarbij pijn aan het gewricht hebben.

## 3V-alternatieven

### Vervanging?

Een proef zonder dieren, op alleen kraakbeen, is al gedaan, en die gaf positieve resultaten. Echter, in een gewricht heb je ook te maken met andere weefsels en met gewrichtsvloeistof. Daardoor zijn de complexe processen rond een bloeding niet volledig buiten een lichaam na te bootsen. Ook kon de proef niet op een betrouwbare manier met andere dieren gedaan worden, doordat het ziektebeeld alleen bij deze genetisch gewijzigde muizen kan worden opgeroepen. Hemofilie A bij deze muizen toont sterke overeenkomsten met de ziekte bij mensen.

### Vermindering?

Er waren 132 muizen nodig om betrouwbare resultaten te krijgen. Met minder dieren is de betrouwbaarheid te laag en zijn de resultaten waardeloos.

### Verfijning?

De muizen werden vanzelfsprekend goed verzorgd, en kregen extra zaagsel in hun verblijven om extra verwondingen te voorkomen.

## Maatschappelijk belang

Voor schade door bloedingen bij hemofiliepatiënten is geen goede behandeling beschikbaar. Deze schade kan leiden tot pijn, verminderde kwaliteit van leven en invaliditeit, vaak al op een jonge leeftijd. Soms gaan artsen over tot het vervangen van de gewrichten door kunstgewrichten, wat belastend is voor de patiënt en kostbaar voor de maatschappij. Behandeling met deze nieuwe stof biedt mogelijk een oplossing.

## Resultaten

Doordat de proef nog niet is afgerond, zijn er op dit moment nog geen resultaten bekend.



## Ontstekingsremmers voor plaatselijke behandeling van artrose en rugpijn

Drs. S.M. Cokelaere, Diplomate ECVS, Universiteitskliniek voor Paarden, Faculteit Diergeneeskunde Universiteit Utrecht

Drs. A.R. Tellegen, Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren, Faculteit Diergeneeskunde Universiteit Utrecht



Stefan Cokelaere:

*"Voor ons als dierenarts-onderzoekers is het belangrijk dat de kennis verkregen met dierproeven leidt tot verbeterde behandelingen voor onze veterinaire patiënten."*

### Doel van het onderzoek

Dit onderzoeksproject zorgt voor een nieuwe en verbeterde manier van behandeling van artrose en chronische rugpijn bij mensen, paarden en honden. Er wordt een systeem onderzocht waarbij het medicijn plaatselijk wordt geïnjecteerd en vervolgens over langere tijd wordt afgegeven. Dit biedt mogelijk een verbetering ten opzichte van gangbare behandelwijzen.

### Achtergrond

Chronische rugpijn ontstaat vaak door een versleten tussenwervelschijf. Bij artrose is het gewrichtskraakbeen aangetast, met pijn als gevolg. Patiënten (mensen en dieren) worden eerst met pijnstillers behandeld, met vaak veel bijwerkingen. Plaatselijke injecties werken maar kort. Wanneer pijnstillers niet meer werken, is operatie de enige optie, waarna de patiënt lang niet altijd volledig herstelt. Met het nieuwe afgiftesysteem kunnen de ontsteking en de afbraak van weefsel mogelijk voor langere tijd geremd worden. Ook kan het systeem het herstel van weefsel stimuleren. Doordat de behandeling plaatsvindt op de plaats waar het probleem zich voordoet, zijn er minder medicijnen nodig en treden er minder bijwerkingen op.

### Opzet

Het gaat om een groot onderzoeksproject dat bestaat uit een aantal dierproeven. In totaal worden in 5 jaar tijd ongeveer 200 ratten, 28 honden, 48 geiten en 16 paarden ingezet. Bij de reeds uitgevoerde experimenten in 2014 was het ongerief licht tot matig. In de dieren wordt een gewrichtsontsteking veroorzaakt, waarna ze behandeld worden met medicatie.





### 3V-alternatieven

#### Vervanging?

Vooraf is in het lab onderzoek gedaan op weefsel. Echter, om bijvoorbeeld de toevoer van bloed met afweercellen en afbraak van het medicijn door de lever te kunnen meten, moet er ook onderzoek gedaan worden op levende dieren, in eerste instantie ratten. Daarna worden veelbelovende nieuwe vindingen getest op de diersoorten die op dat ene aspect goed vergelijkbaar zijn met de mens, en die bovendien zelf ook patiënt kunnen zijn. Dat zijn bijvoorbeeld de hond voor de tussenwervelschijf en het paard voor de artrose. Die dieren zijn nodig om bruikbare conclusies te kunnen trekken voor hun soortgenoten en voor de mens.

#### Vermindering?

Met behulp van statistiek en in de eerdere fasen verworven kennis wordt het minimum aantal dieren berekend dat nodig is om betrouwbare conclusies te trekken. Om zo weinig mogelijk paarden te gebruiken in het artrose-onderzoek, worden er bijvoorbeeld meerdere gewrichten per dier onderzocht. Bij elke vervolgstap die nieuwe informatie biedt, worden de precieze aantallen benodigde dieren opnieuw vastgesteld en waar mogelijk verlaagd.

#### Verfijning?

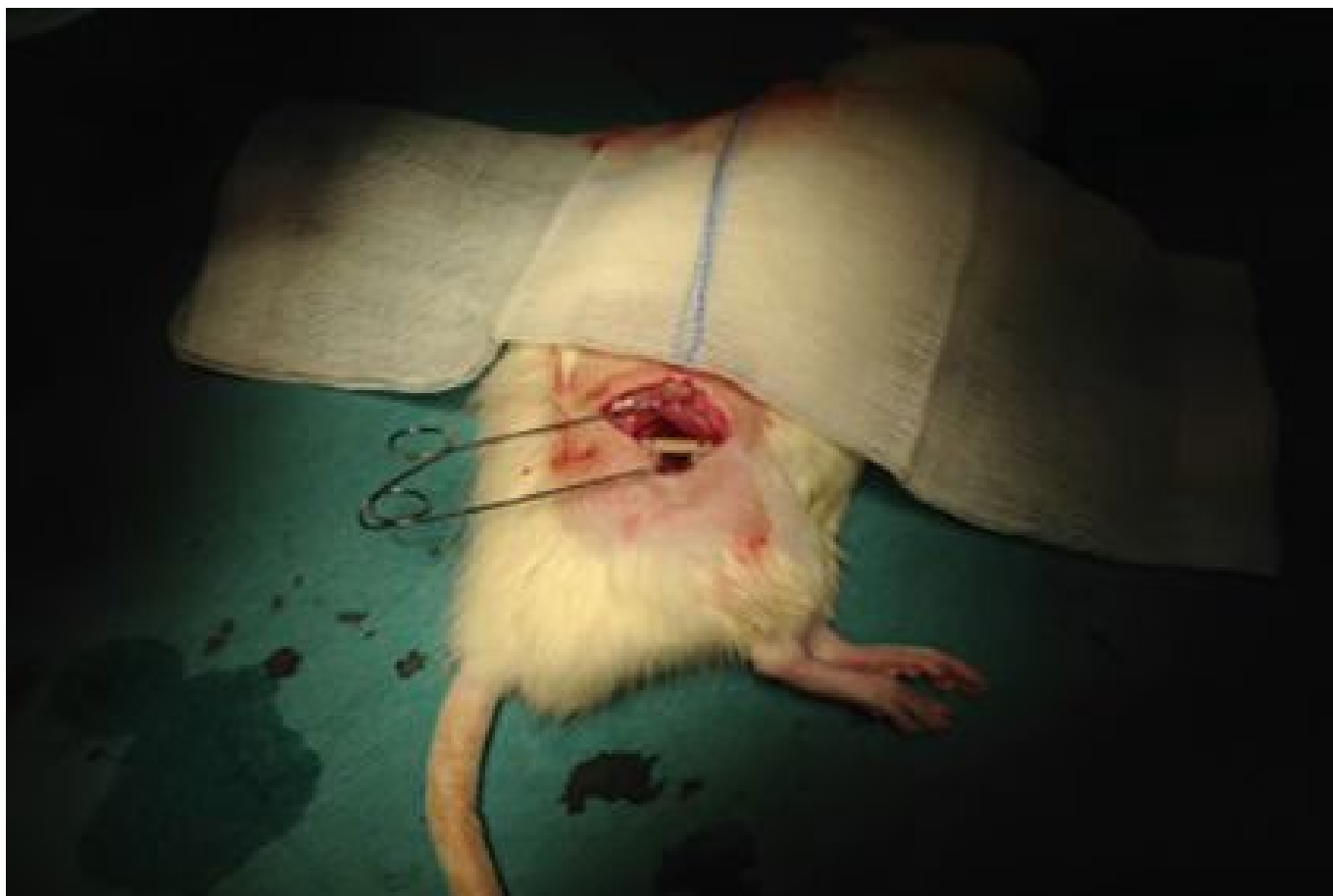
De dieren krijgen een goede behandeling en worden zoveel mogelijk in groepen gehuisvest, zodat ze gezelschap hebben aan elkaar. Waar nodig krijgen ze pijnbestrijding en verdoving.

### Maatschappelijk belang

Klachten op het gebied van artrose leveren mensen, paarden en honden veel pijn op. Een betere behandeling is een grote vooruitgang voor hun kwaliteit van leven.

### Resultaten

Doordat de proeven en de resultatenverwerking nog niet zijn afgerond, zijn er op dit moment nog geen definitieve resultaten bekend.



## Botten beter laten herstellen



Drs. Marianne Koolen, arts-onderzoeker, UMC Utrecht:

*“Wetenschap is eigenlijk heel simpel, maar wetenschap simpel houden blijkt vaak heel moeilijk”*

### Doel van het onderzoek

Met dit onderzoek hoopt de onderzoeker een nieuwe behandelmethode te ontwikkelen voor niet-helende botbreuken. Ze kijkt daarbij naar twee remedies: kraakbeencellen in een hydrogel en het verbeteren van botvervangers door middel van schokgolftherapie.

### Achtergrond

Normaal gesproken zal gebroken bot genezen, maar soms verloopt de genezing niet goed. Een gebroken scheenbeen, bijvoorbeeld, heelt soms moeilijk. De patiënt (mens of dier) kan hier veel pijn van hebben. Vaak zijn er ingewikkelde operaties nodig om het bot te herstellen. Sommige patiënten houden pijn, ook na meerdere operaties. Een mogelijkheid om hier iets aan te doen biedt een behandeling met stamcellen van de patiënt. Een andere mogelijkheid is het gebruik van botvervangers, eventueel gecombineerd met schokgolftherapie. De onderzoekers trachten beide methoden te verbeteren.

### Opzet

Bij 84 ratten werd een deel van het dijbeenbot verwijderd en vervangen door een plaatje. De ratten in het deelonderzoek naar de helende werking van kraakbeencellen kregen gel in het dijbeen geïmplant. Eén groep kreeg gel in bolletjes met menselijke beenmergcellen, een andere groep gel met losse menselijke beenmergcellen en een derde groep enkel gel. De ratten in het deelonderzoek met botvervangers kregen drie verschillende botvervangers geplaatst. De helft van deze botvervangers werd behandeld met schokgolftherapie, omdat eerder is aangetoond dat dit botherstel stimuleert. Vervolgens werd gekeken naar de vorming van kraakbeen.

## 3V-alternatieven

### Vervanging?

De biologie van botgenezing is tot nu toe op geen enkele manier na te bootsen zonder een levend lichaam, dus het is op dit moment onmogelijk de dierproef te vervangen door een ander soort experiment.

### Vermindering?

Het aantal proefdieren werd verminderd door eerst een pilotonderzoek te doen, waarmee alvast informatie werd verzameld over het te verwachten effect. Daarmee kon het benodigde aantal dieren preciezer worden vastgesteld.

### Verfijning?

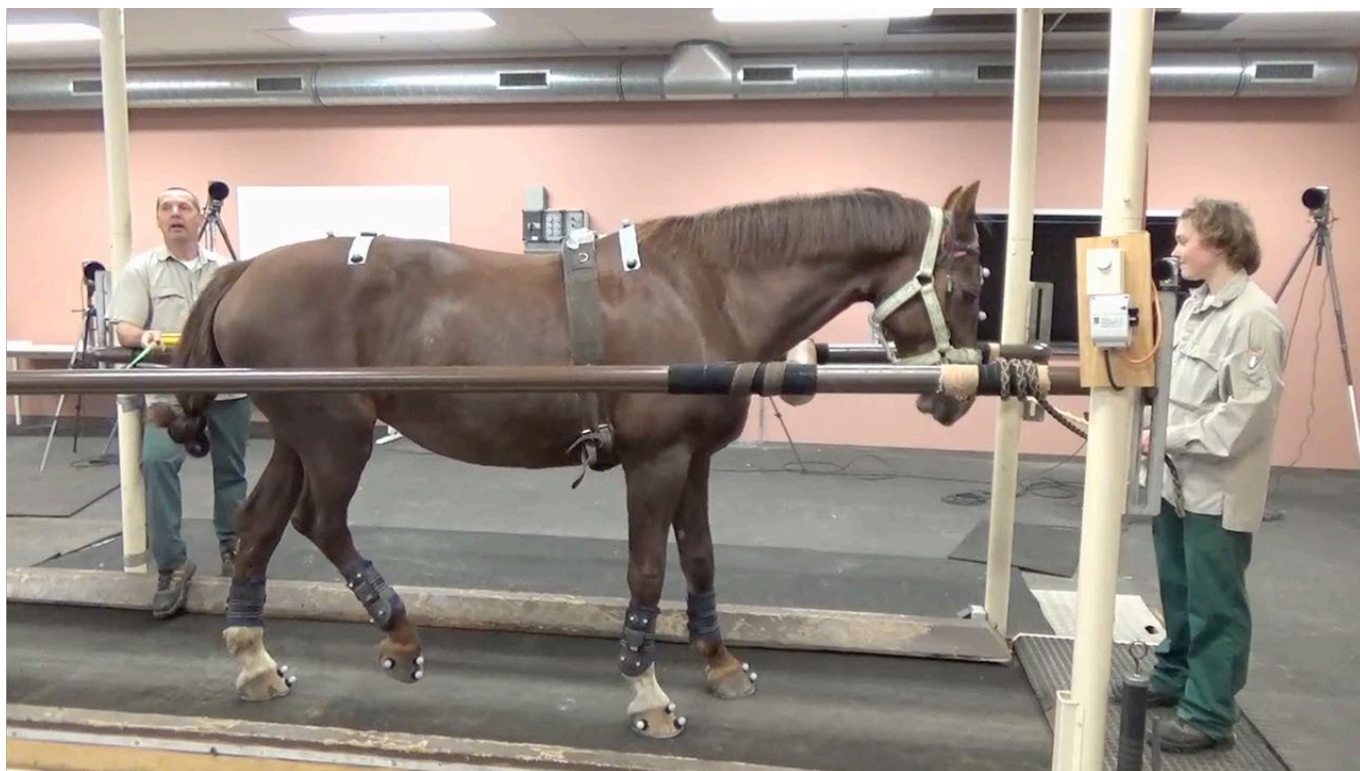
Vrijwel alle experimenten rond botherstel worden gedaan op ratten. Ondanks verschillen in aanmaak en afbraak van botten bij de rat en de mens is gebleken dat resultaten rond de geschiktheid van implantatiematerialen bij de rat goed te vertalen zijn naar de mens. Verder wordt er veel aandacht besteed aan het welzijn van de ratten. De operaties werden uitgevoerd door een ervaren onderzoeker. Door goede materialen te gebruiken hadden de ratten weinig last van het plaatje en konden ze zich vrij bewegen. De operatie en een CT-scan vonden plaats onder dezelfde narcose, zodat er geen tweede narcose nodig was. Na de operatie kregen de ratten pijnstillers. Ze hadden een verblijf met zaagsel en zaten niet alleen.

## Maatschappelijk belang

De resultaten van dit onderzoek kunnen veel betekenen voor de kwaliteit van leven van mensen en dieren met botbreuken. Het ongerief voor de dieren blijft beperkt. Er worden geen extra problemen verwacht, behalve dat een narcose altijd een zeker risico inhoudt voor de rat. De onderzoekers verwachten een hoger aantal goede genezingen te kunnen bereiken, wat mensen en dieren pijn en operaties bespaart.

## Resultaten

De eerste resultaten laten zien dat in twee van de drie botvervangers meer bot ingroeit als ze behandeld zijn met schok-golftherapie. Bij het deelonderzoek over kraakbeencellen blijken de bolletjes het beste te werken.



## Implantaten voor herstel van kraakbeen

Dr. ir. Jos Malda, universitair hoofddocent, afdeling Orthopaedie, UMC Utrecht

Prof.dr. René van Weeren, hoogleraar, departement Paard, Universiteit Utrecht



Jos Malda:

*"De techniek om met 3D-bioprinten zelf-herstellende gewrichtsimplantaten te maken kan later misschien ook dienen als alternatief voor dierproeven."*

### Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om 3D-geprinte implantaten voor de behandeling van kraakbeenproblemen te verstevigen met extra vezels, om het resultaat van de behandeling te verbeteren en een beter, pijnloos gewricht te verkrijgen.

### Achtergrond

Kraakbeenproblemen, zoals bij de mens vaak in de knie, herstellen niet vanzelf. Ze worden meestal langzaam erger. Er ontstaat gewrichtsslijtage (artrose) die gepaard gaat met pijn, zwelling en verminderde bewegingsvrijheid. Patiënten (mensen en dieren) worden eerst met pijnstillers behandeld, met vaak veel bijwerkingen. Plaatselijke injecties werken maar kort. Als de artrose doorgaat kan de patiënt eindigen met een kunstgewricht. Implantaten die herstel van het eigen kraakbeen stimuleren kunnen mogelijk voor duurzaam herstel zorgen. Dit moet dan wel heel stevig zijn.

### Opzet

Bij 8 paarden werden kraakbeendefecten opgevuld met gekweekte kraakbeencellen in gel. Bij één groep werd daaraan een extra versterkende vezel toegevoegd. Het herstel wordt nu nauwgezet gevolgd door middel van geavanceerde beeldvorming en bewegingsanalyse met een krachtenplatform en infraroodcamera's. De gewrichtsvloeistof wordt op gezette tijden biochemisch geanalyseerd om te kijken of de versterkende vezel een beter resultaat geeft.



### 3V-alternatieven

#### Vervanging?

Studies bij kleinere proefdieren (ratten) hebben aangetoond dat de ingebrachte materialen niet schadelijk zijn en de kraakbeenvorming kunnen faciliteren en bevorderen. Door daarnaast gebruik te maken van 3D-celweekmodellen en donorweefsel hebben de onderzoekers vooraf in het laboratorium veel onderzoek kunnen doen naar hoe je de stevigheid van de implantaten kunt bevorderen met gebruikmaking van vezels. Echter, nagaan of de implantaten het ook goed doen in een levende mens of een levend dier, kan alleen maar uitgetest worden in een levend dier. Er is voor paarden gekozen, omdat bij deze diersoort veel gewrichtsproblemen voorkomen. Paarden zijn nodig om bruikbare conclusies te kunnen trekken voor de mens en voor soortgenoten. Die soortgenoten hebben straks ook baat bij de resultaten.

#### Vermindering?

Met behulp van statistiek en basisgegevens uit vele laboratoriumstudies met cellen en weefsels, wordt het minimum aantal dieren berekend dat nodig is om betrouwbare conclusies te kunnen trekken. Om zo weinig mogelijk paarden te gebruiken in dit onderzoek, worden er meerdere gewrichten per dier onderzocht. Bij elke vervolgstap die nieuwe informatie biedt, worden de precieze aantallen benodigde dieren opnieuw vastgesteld en waar mogelijk verlaagd.

#### Verfijning?

De dieren krijgen een goede behandeling en worden zoveel mogelijk in groepen gehuisvest, zodat ze gezelschap hebben aan elkaar. Waar nodig vindt er verdoving plaats of krijgen ze een andere vorm van pijnbestrijding.

### Maatschappelijk belang

Gewrichtsbeschadigingen komen veel voor en vormen een grote sociaal-economische belasting door zowel de sterke negatieve invloed op de kwaliteit van leven van velen en de hoge kosten voor de gezondheidszorg die hieruit voortvloeien. Met de vergrijzing wordt dit onderwerp alleen maar belangrijker.

### Resultaten

De proef loopt nog door in 2015. Er zijn dan ook nog geen resultaten.



## Colofon

Dit is een uitgave van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de Universiteit Utrecht.

Eerdere uitgaven in deze reeks droegen de naam: 'Proefdierkundig jaarverslag'

Redactie: Harry Blom, Monique Janssens, Wim de Leeuw, Sietske Oosterhoff, Jan van der Valk

Foto's: Thomas Dobber, [Iris Sijbom](#), onderzoekers

Infographics: René Rijkers, Tjerk Zweers

Vormgeving en Layout:

[Zweers Creatives](#)

## Links

Eerdere jaarverslagen:

[www.ivd-utrecht.nl](http://www.ivd-utrecht.nl)

of [www.dec-utrecht.nl](http://www.dec-utrecht.nl)

3V-informatie: [3V-centrum ULS](#)

UMC Utrecht [over dierproeven](#)

Universiteit Utrecht [over dierproeven](#)

Contact: [info@ivd-utrecht.nl](mailto:info@ivd-utrecht.nl)

## Copyright

© 2015 [Universitair Medisch Centrum Utrecht](#) en [Universiteit Utrecht](#).

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopiëren, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Deze PDF is een weergave van het online jaarverslag <http://dierproeven2014.jaarverslag.net>