

# Code of Practice “Voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn bij proefdieren”

## Samenvatting

### 1 Doel

Deze Code of Practice (CoP) Voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn is bedoeld voor iedereen die betrokken is bij het opzetten, beoordelen, uitvoeren en begeleiden van dierproeven: de instellingsvergunninghouder, de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD), de aangewezen dierenarts, de onderzoeker, de biotechnicus, de zoölogisch analist en de proefdierverzorger.

### 2 Begripsbepaling

Deze CoP is gericht op alle vormen van pijn en niet alleen gericht op post-chirurgische pijn. Het doel is om:

- a.) pijnpreventie, pijnherkenning en pijnbestrijding een onlosmakelijk onderdeel te laten zijn van het opzetten, beoordelen, uitvoeren en begeleiden van dierproeven;
- b.) pijnpreventie, pijnherkenning en pijnbestrijding verder te optimaliseren;
- c.) het percentage dierproeven met pijn waarbij pijnbestrijding geen deel uitmaakt van de proef te verminderen.

De overkoepelende ambitie is om alle vormen van pijn in dierproeven tot een minimum te beperken.

### 3 Inspanningsverplichting

Alle betrokkenen hebben in hun specifieke rol een verplichting om het ongerief voor het dier, onder meer in termen van pijn, zo laag mogelijk te houden. Dit vergt van alle betrokkenen een grote inspanning.

### 4 Analogie/voorzorg

In die gevallen waarin het niet duidelijk is of een dier pijn heeft, moet bij de opzet en beoordeling van dierproeven het analogieprincipe leidend zijn: dieren hebben dezelfde ervaringen als mensen, tenzij er aantoonbaar bewijs beschikbaar is dat dit niet het geval is. In gevallen waarin de analogie niet of onvoldoende toereikend is kan ook het voorzorgprincipe gehanteerd worden. Het voorzorgprincipe impliceert dat, als er geen wetenschappelijke consensus bestaat over het wel dan niet hebben van pijn, er vanuit gegaan zal worden dat het dier wel pijn heeft.

### 5 Pijnbestrijding: waarom wel/niet toepassen?

Morele en wettelijke redenen: Uitgangspunten zijn de intrinsieke waarde van het dier en de plicht om het individuele dier niet onnodig te laten lijden, en zo wel dan zo min mogelijk pijn, lijden, angst en blijvend letsel te laten ondergaan.

Wetenschappelijke redenen: Pijn kan leiden tot pathofysiologische veranderingen die experimenten op een complexe en ongecontroleerde manier beïnvloeden. Dit geldt voor acute pijn, pijn

direct na ingrepen en voor chronische pijn. Pijn kan de uitkomsten van een experiment op een sterkere manier beïnvloeden, dan wanneer er gecontroleerd pijnstillende middelen worden gegeven. In het geval dat pijnbestrijding onthouden wordt ondanks de aanwezigheid van pijn moet dit expliciet beargumenteerd en geaccordeerd zijn in zowel het werkprotocol (door de IvD) als het projectvoorstel (door de IvD, de DEC en de CCD).

## 6 Pijnherkenning

Voer pijnherkenning stapsgewijs uit en met goede voorbereiding: kennis van soort specifieke aspecten, observeer op uniforme wijze, passend bij (de fasen van) de dierproef en met minimale beïnvloeding van het gedrag van het dier. Gebruik scoringslijsten en de systematiek voor beoordeling zoals beschreven in deze CoP.

## 7 Pijn voorkómen en bestrijden: meer dan alleen het toepassen van een analgeticum

Pijnbestrijding in brede zin omvat niet alleen het gebruik van pijnstillers (analgetica), maar heeft ook betrekking op andere medicatie en andere zaken zoals a- en antiseptiek en aangepaste huisvesting. Optimale pijnbestrijding wordt bereikt door enerzijds preventieve en perioperatieve, multimodale toepassing van pijnstillers, afgestemd op de verwachte mate en duur van de pijn, en anderzijds kennis en kunde over aseptiek, verfijnde chirurgische technieken en het herkennen en behandelen van pijn.

## 8 Scholing

Alle personen die betrokken zijn bij het voorkomen, herkennen en bestrijden van pijn moeten de meest actuele kennis hierover bezitten en bekwaam zijn. De vergunninghouder draagt er zorg voor dat medewerkers in voldoende mate worden bij- en nageschoold.

## 9 Een humaan eindpunt (HEP)

Een HEP wordt toegepast om onnodige pijn te voorkomen of te beëindigen. Een HEP moet toegepast worden:

- a.) als de voor een proef beschreven bovengrens voor pijn wordt overschreden,
- b.) als het wetenschappelijke eindpunt is gehaald, of
- c.) als het wetenschappelijke eindpunt niet meer kan worden gehaald terwijl de dieren pijn/ongerief ondervinden.

**Bij twijfel over de navolging van deze code neem contact op met de Instantie voor Dierenwelzijn.**

## Code of Practice voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn bij proefdieren

### Inhoud

1. Doel
2. Begripsbepaling
3. Inspanningsverplichting
4. Analogie/voorzorg
5. Pijnbestrijding: waarom wel/niet toepassen?
6. Pijnherkenning
7. Pijn voorkómen en bestrijden: meer dan alleen het toepassen van een analgeticum
8. Scholing
9. Een humaan eindpunt (HEP)

### Referenties

Deze CoP beoogt een document te zijn dat op ieder moment een weergave is van de actuele kennis en ervaring op het gebied van preventie, herkenning en bestrijding van pijn. Check bij gebruik van de CoP regelmatig de meest recente versie op [www.ncadierproevenbeleid.nl](http://www.ncadierproevenbeleid.nl). De in deze CoP genoemde doseringen en doseringsintervallen zijn aanbevelingen op grond van huidige kennis. Het blijft daarom belangrijk bij het opstellen van een anesthesie- en pijnstillingsprotocol te overleggen met de Instantie voor Dierenwelzijn en/of de aangewezen dierenarts.

## 1. Doel

### Doel en doelgroepen

Inherent aan het uitvoeren van dierproeven is dat de betrokken dieren ongerief kunnen ervaren. Ongerief is een breder begrip en wordt niet in alle gevallen veroorzaakt door pijn. Het kan ook veroorzaakt worden door aspecten als acute of chronische stress, angst of disfunctioneren van organen. Deze Code of Practice (CoP) richt zich alleen op het voorkómen, het herkennen en het bestrijden van pijn bij proefdieren.

De CoP Voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn wil ieder die betrokken is bij het opzetten, beoordelen, uitvoeren en begeleiden van dierproeven praktische handvatten bieden voor het voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn bij proefdieren. Deze handvatten zijn in lijn met de geldende wet- en regelgeving en gebaseerd op actuele onder deskundigen heersende opvattingen.

Het doel van de CoP is om:

- a.) pijnpreventie, pijnherkenning en pijnbestrijding een onlosmakelijk onderdeel te laten zijn van het opzetten, beoordelen, uitvoeren en begeleiden van dierproeven;
- b.) pijnpreventie, pijnherkenning en pijnbestrijding significant te verbeteren; en
- c.) het percentage dierproeven met pijn waarbij pijnbestrijding geen deel uitmaakt van de proef te verminderen.

De overkoepelende ambitie is om alle vormen van pijn in dierproeven tot een minimum te beperken.

## 2. Begripsbepaling

Een veel gehanteerde definitie van pijn is: “Pijn is een onplezierige sensorische en emotionele ervaring verbonden met een actuele of potentiële weefselbeschadiging” (Referenties: 1). Het onvermogen om verbaal te communiceren of het ontbreken van gedragsveranderingen sluiten niet uit dat een individu pijn kan ervaren.

### Soorten pijn

De impact van pijn op het dierenwelzijn hangt sterk samen met de duur en de intensiteit van de pijnprikkel. Daarnaast kunnen factoren als stress en angst deze impact ook beïnvloeden. Mensen tolereren pijn veel beter als deze controleerbaar en voorspelbaar is, evenals pijn welke uiteindelijk een beloning oplevert (zoals de geboorte van een kind). Er zijn aanwijzingen dat dit ook geldt voor dieren (Referenties: 2).

Een indeling van pijn is mogelijk op basis van oorzaak, duur en intensiteit. Bij oorzaak kan onder andere gedacht worden aan kleine of grotere (niet-)invasieve ingrepen, infectieziekten, tumorontwikkeling en auto-immuunaandoeningen.

Op basis van duur kan men de volgende categorieën onderscheiden:

- Kortstondige pijn is een kortdurende pijn (seconden tot tientallen seconden), bijvoorbeeld door het inbrengen van een naald bij een injectie.
- Middellange pijn (van minuten tot een week). Dit kan bijvoorbeeld post-procedurele pijn zijn, meestal gepaard gaand met meer weefselschade.

- Chronische pijn is van lange duur (weken, maanden, jaren) en is gewoonlijk een bijproduct van niet-pijn gerelateerd onderzoek zoals bij ziektemodellen voor verouderingsziekten of artritis. Chronische pijn wordt geassocieerd met weefseldegeneratie en destructieve ziektes (osteoartrrose, kanker) en verbetert op de lange termijn niet.

De intensiteit van de pijn prikkel wordt op een viertal verschillende locaties in het zenuwstelsel beïnvloed, nl. bij de perifere pijnreceptor (nociceptor), in het ruggenmerg, in de subcorticale hersenen zoals hersenstam en thalamus en tenslotte in de hersenschors (cortex). Bij uitschakeling van de hersenschors, zoals bij algehele anesthesie, kan een dier tijdens een invasieve procedure geen pijn ervaren omdat er geen bewustzijn is. Echter, omdat tijdens deze invasieve procedure op de drie onderliggende locaties wel nociceptie (=verwerking van pijnstimuli) plaatsvindt, zal een dier dat ontwaakt uit deze anesthesie een intensere post-procedurele pijn ervaren als deze nociceptie rondom deze procedure niet gedempt is met pijnstillers. Dit gegeven onderstreept het belang van preventieve pijnstilling (=blokkade van de nociceptie voordat de pijn geïnduceerd wordt) en het gebruik van multimodale pijnstilling (=meerdere groepen pijnstillers die in combinatie op verschillende locaties de nociceptie dempen) bij procedures met een hoge pijnintensiteit. Ook bij overige gewervelde diersoorten zoals vissen en vogels is de aanwezigheid aangetoond van nociceptoren die vergelijkbaar zijn met die bij zoogdieren. Of vissen pijn gewaar worden zoals mensen en zoogdieren is nog onderwerp van discussie. Bij diverse vissoorten is echter waargenomen dat ze afwijkend gedrag en/of afwijkende fysiologische reacties vertonen als

reactie op een potentiële pijn prikkel.

In proefdieronderzoek wordt een onderverdeling in ernst van het onderzoek in de regel gemaakt op basis van ongerief, hetgeen veelomvattender is dan alleen een classificatie op basis van pijn. Enkele voorbeelden bij de gegeven van gradaties van ongerief bij pijnlijke handelingen zijn opgenomen in de digitale bijlage behorende bij deze CoP, waarbij de pijn waar nodig bestreden is door analgesie en/of anesthesie. Veel meer voorbeelden (ook gericht op ongerief dat niet door pijn veroorzaakt wordt) zijn te vinden op blz. 23, 24 en 25 van de Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2014 van de NVWA (Referenties: 3) of in Annex VIII van de Europese Richtlijn 2010/63/EU (Referenties: 4).

De oorzaak, duur en intensiteit van de pijn, in combinatie met de toegepaste pijnpreventie, pijnherkenning en pijnbestrijding zijn belangrijke aspecten om mee te wegen in de ingeschatte mate van ongerief bij de projectvergunningaanvraag, het opstellen van het werkprotocol en de registratie van het daadwerkelijke ongerief van de dierproef achteraf.

### 3. Inspanningsverplichting

Alle betrokkenen- de instellingsvergunninghouder, de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD), de aangewezen dierenarts, de onderzoeker, biotechnicus, zoölogisch analist en proefdierverzorger- hebben in hun specifieke rol een inspanningsverplichting om het ongerief voor het dier, onder meer in termen van pijn, zo laag mogelijk te houden.

## Wettelijke kaders

De Wet op de dierproeven (Wod) heeft als primaire doel de bescherming van dieren die worden gebruikt voor wetenschappelijke of onderwijsdoeleinden. Daarom bevat de Wod duidelijke regels die zijn gericht op het voorkomen en minimaliseren van pijn bij proefdieren (digitale bijlage Wod, deel B).

In de definitie van een dierproef is een drempelwaarde ingebouwd voor de mate van pijn: ieder gebruik van een dier voor één van de in de Wod genoemde doelen “die evenveel of meer pijn, lijden, angst of blijvende schade kan veroorzaken als, dan wel dan het inbrengen van een naald volgens goed diergeneeskundig vakmanschap” is een dierproef (Referenties: 5). Het uitschakelen van pijn door de efficiënte toepassing van anesthesie, analgesie of een andere methode heeft echter niet tot gevolg dat het gebruik van een dier geen dierproef meer is.

De Wod schrijft ook voor (bijlage Wod, deel B) dat de instellingsvergunninghouder moet beschikken over een of meer personen die:

- de dieren verzorgen en de dierproeven verrichten;
- er voor zorgen dat tijdig een eind wordt gemaakt aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade bij proefdieren;
- er voor zorgen dat een project wordt uitgevoerd in overeenstemming met het projectvoorstel;
- toezicht houden op het welzijn van de proefdieren.

Daarnaast moet hij beschikken over een aangewezen dierenarts of een andere voldoende gekwalificeerde deskundige, die is belast met adviestaken met betrekking tot het welzijn en de behandeling van de dieren.

Een adequate basisscholing van iedere betrokkene en een regelmatige bij- en nascholing moeten er voor zorgen dat deze personen steeds de meest actuele kennis bezitten en bekwaam zijn.

## Aandacht voor pijn in de verschillende fasen van onderzoek:

### 1. Opstellen werkprotocol

Voorafgaand aan de uitvoering van dierproeven wordt door de verantwoordelijk onderzoeker / verantwoordelijk uitvoerende een werkprotocol opgesteld. Het werkprotocol wordt afgestemd met de IvD en de aangewezen dierenarts. In dit werkprotocol moet er voldoende aandacht worden besteed aan het minimaliseren van pijn als gevolg van de behandelingen en ingrepen. Voor typen dierproeven die op een standaard wijze uitgevoerd worden, heeft het de voorkeur deze werkwijze vast te leggen in een Standard Operating Procedure (SOP) om zo ook een optimale, gestandaardiseerde pijnstilling te borgen. Bij nieuwe typen dierproeven of typen dierproeven die op een variabele wijze uitgevoerd kunnen worden moet de werkwijze gedetailleerd worden opgenomen in het werkprotocol.

Daarnaast wordt in het werkprotocol helder beschreven:

- welke handelingen wanneer worden uitgevoerd.
- wie welke verantwoordelijkheden heeft, inclusief het toepassen van humane eindpunten.
- wanneer en welke klinische effecten te verwachten zijn en het te verwachten pijnverloop.
- hoe en wanneer pijn wordt voorkomen of bestreden (middelen, dosering, tijdstippen en wijzen van toediening, verzorging, huisvesting).

- op welke wijze verschijnselen moeten worden gecontroleerd en met welk tijdsinterval (bijvoorbeeld elke 6, 8, 12 of 24 uur), maar ook hoe deze frequentie wordt aangepast als de mate van pijn toeneemt en/of het bereiken van de humane eindpunt criteria nadert.
- welke de criteria voor het toepassen van humane eindpunten zijn.

## 2. Uitvoering onderzoek

De uitgevoerde (be)handelingen van/aan de proefdieren en de welzijnsaspecten hiervan worden vastgelegd in het welzijnsdagboek conform de CoP Welzijnsbewaking (de oorspronkelijke versie is opgenomen in de digitale bijlage op de NCad-site. Het ligt in de verwachting de CoP Welzijnsbewaking op korte termijn te actualiseren). Belangrijk is dat dit welzijnsdagboek voldoende houvast biedt om adequaat het dierenwelzijn te borgen. In relatie tot pijnlijke ingrepen betekent dit dat pijnscores en behandelingen inzichtelijk worden vastgelegd – bijvoorbeeld met behulp van pijnscorelijsten – in combinatie met het toedienen van pijnstillers, zodat achteraf de effectiviteit kan worden beoordeeld.

## 3. Evaluatie

Nadat een dierproef is afgerond, zal de evaluatie van het welzijnsdagboek en de klinische scorelijsten voor alle betrokkenen duidelijk maken of de uitvoering optimaal verlopen is en of het dierenwelzijn en/of het onderzoek in de toekomst verbeterd kan worden.

Daarnaast zal een periodieke evaluatie van procedure SOP's ook bijdragen aan verdere verbeteringen. In onderzoek met nieuwe

proefdiermodellen en bij problemen tijdens de proef is het raadzaam een proefdierpatholoog in te schakelen voor nader onderzoek. Hierdoor kan er meer inzicht verkregen worden in de aard, mate en duur van het ongerief en wellicht ook in de mogelijke oorzaken van intercurrente problemen en kunnen maatregelen worden voorgesteld ter voorkoming hiervan.

## Verantwoordelijkheden voor pijnherkenning en pijnbestrijding

### *De instellingsvergunninghouder en management dierfaciliteit*

- zorgen voor een klimaat waarin alle betrokkenen deskundig en betrokken zijn en hun verantwoordelijkheid nemen voor het dierenwelzijn (Culture of Care).
- faciliteren de medewerkers, zodat ze hun rol en verantwoordelijkheid optimaal kunnen invullen: deskundigheid, training, planning werkzaamheden, uitvoering van dierproeven en analyses.

### *De IvD*

- laat zich over anesthesie en pijnbestrijding adviseren door de aangewezen dierenarts.
- stemt het projectvoorstel en de werkprotocollen af met de onderzoeker. Het voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn is daarbij een bijzonder aandachtspunt, evenals de onderbouwing in het geval er geen pijnbestrijding is toegepast omdat dit onverenigbaar wordt geacht met het doel van de proef.
- ziet toe op de uitvoering van de proef, laat zich tijdens en na afloop informeren over het verloop ervan en bespreekt op basis hiervan mogelijke aanpassingen door met de verantwoordelijk/uitvoerend onderzoeker.

#### *De verantwoordelijk onderzoeker ex. Art. 9 (projectvergunning<sup>a</sup>)*

- is er verantwoordelijk voor dat bij de beschrijving van de dierproeven en de uitvoering daarvan in overeenstemming is met de wettelijke eisen en best practices.
- de verantwoordelijk óf de uitvoerend onderzoeker stemt af met de IvD en aangewezen dierenarts over het opstellen van de typen dierproeven en de werkprotocollen, inclusief de keuze van de diersoort, het toepassen van de 3V's en het al dan niet toepasbaar en/of verenigbaar zijn van anesthesie en pijnstilling met het doel van de proef.

#### *De uitvoerend onderzoeker ex. Art. 9 (werkprotocol / studieplan<sup>b</sup>)*

- heeft kennis over het toepassen van anesthesie en pijnstilling bij de diersoorten en het type dierproef uit de projectvergunning.
- overlegt met IvD en/of de aangewezen dierenarts over diersoort en type dierproef specifieke wijze van welzijnsbewaking, het voorkomen en bestrijden van pijn en het formuleren van passende humane eindpuntcriteria.
- stemt voor de uitvoering van het onderzoek de afspraken in het werkprotocol af met alle betrokkenen zoals proefdierversorgers, biotechnici, onderzoekers en het management van de dierfaciliteit.

#### *De aangewezen dierenarts*

- heeft expertise over het toepassen van anesthesie en pijnstilling bij de diersoorten en typen dierproeven die binnen zijn instelling worden gebruikt.

- adviseert de verantwoordelijke onderzoeker, uitvoerend onderzoeker, IvD, biotechnicus, zoölogisch analist en dierversorger over het toepassen van anesthesie en pijnstilling, teneinde de kwaliteit hiervan te borgen.
- consulteert, waar verdere verdieping nodig is om expertkennis te kunnen leveren, andere (veterinair) specialisten zoals ECLAM- of ECVA-diplomates.

#### *De toezichthouder dierenwelzijn ex. art. 13.f, lid 3a*

- Heeft expertkennis over het herkennen van ongerief, inclusief pijnherkenning en moet op het gebied van pijnbestrijding, toepassing van humane eindpunten en euthanasie vergelijkbare kennis hebben als de aangewezen dierenarts óf zich door deze dierenarts hierover laten adviseren.
- adviseert de verantwoordelijke onderzoeker, uitvoerend onderzoeker, biotechnicus, zoölogisch analist en dierversorger over ongeriefherkenning zoals pijn, zodat verfijning van de dierproef optimaal kan worden toegepast.

#### *De proefdierversorger / biotechnicus / zoölogisch analist / andere personen die een dierproef uitvoeren (personen benoemd in art. 13f, lid 2a+b)*

- is verantwoordelijk voor de uitvoering van de ingreep volgens best practices én de bijbehorende toepassing van anesthesie en pijnbestrijding conform het werkprotocol.
- de biotechnicus, zoölogisch analist en proefdierversorger zijn

---

a Zoals vermeld in de aanvraag voor een projectvergunning bij de CCD

b Zoals vermeld op het werkprotocol of studieplan



verantwoordelijk voor het herkennen van pijn bij de betreffende diersoort en het type dierproef, het vastleggen van de gedane bevindingen zoals pijnscores, het zorgen voor passende verzorging, het ondernemen van actie als analgesie onvoldoende werkzaam is, inclusief het toepassen van (extra) pijnstilling, het informeren van de verantwoordelijke of uitvoerende onderzoeker ex. art. 9 Wod en/of de aangewezen dierenarts én vervolgens het (laten) beëindigen van het ongerief bij het bereiken van het humane eindpunt conform het werkprotocol.

Daarnaast spelen ook de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) en de Dierexperimentencommissies (DEC's) een rol bij de toetsing van dierproeven. Als de aanvrager van mening is dat de pijnbestrijding onverenigbaar is met het doel van de proef, moet dit overtuigend beargumenteerd worden. Als de DEC en/of de CCD niet overtuigd is door de aangeleverde argumenten is het gewenst dat de onderzoekers extra informatie aanleveren. Deze kan verkregen worden door aanvullende literatuurstudie en/of door een pilotstudie of door extra groepen met pijnstilling toe te voegen aan het eerste experiment of de eerste experimenten. De resultaten daarvan moeten na afloop van het experiment retrospectief geëvalueerd worden. Zo kan voor toekomstige experimenten, zowel binnen het project als voor nieuwe projecten, vastgesteld worden dat pijnstilling mogelijk toch verenigbaar is met dit type dierproef en kan deze kennis gedeeld worden met het proefdierveld. Daarnaast zullen de DEC's en de CCD een signalerende functie hebben en kunnen zij bij mogelijke knelpunten besluiten zich aanvullend te laten adviseren door een expertgroep.

#### 4. Analogie/voorzorg

De vraag of (gewervelde) dieren pijn kunnen ervaren is lange tijd onderwerp van debat geweest. De resultaten van onderzoek dat door diverse onderzoeksgroepen in de laatste twee decennia is uitgevoerd geven echter een steeds sterkere onderbouwing van het uitgangspunt dat dieren pijn kunnen ervaren (Referenties: 6).

Indien niet duidelijk is of een dier pijn heeft, moet bij de beoordeling en opzet van dierproeven het analogieprincipe leidend zijn: dieren hebben dezelfde ervaringen als mensen, tenzij er aantoonbaar bewijs is dat dit niet het geval is. In gevallen waarin de analogie niet of onvoldoende toereikend is om te bepalen of, en zo ja, hoe pijnbestrijding moet worden toegepast, moet uit ethische en wetenschappelijke overwegingen ook het voorzorgprincipe gehanteerd worden. Het voorzorgprincipe impliceert dat, als er geen wetenschappelijke consensus bestaat over het hebben van pijn, er vanuit gegaan zal worden dat het dier pijn heeft. Hierbij wordt benadrukt dat het voorzorgprincipe ook geldt voor andere gewervelde dieren zoals vissen en vogels. Dezelfde principes zijn ook van toepassing bij dieren in het wild.

#### 5. Pijnbestrijding: waarom wel/niet toepassen?

Optimale pijnpreventie, -herkenning, en -bestrijding bij proefdieren is om diverse redenen van belang.

Allereerst spelen morele overwegingen een rol. Iedere dierproef bevat een intrinsiek conflict tussen de belangen van de mens (of andere dieren) en die van de dieren die worden gebruikt in de proef. Als

uitgangspunten worden gehanteerd de intrinsieke waarde van het dier en de plicht om het dier zo min mogelijk pijn, lijden, angst en blijvend letsel te laten ondergaan. Het belang van de proef moet voldoende zwaarwegend zijn om het ongerief voor het dier, bijvoorbeeld in de vorm van pijn, te rechtvaardigen. Daarbij heeft men een inspanningsverplichting om de 'kosten' voor het dier, onder meer in termen van pijn, zo laag mogelijk te houden.

Ook om wetenschappelijke redenen is een weloverwogen beleid voor pijnpreventie, pijnherkenning en bestrijding belangrijk. Pijn kan experimenten op een complexe en ongecontroleerde manier beïnvloeden<sup>c</sup>. Dit geldt voor acute pijn, pijn direct na ingrepen en voor chronische pijn.

#### *Wat is de invloed van pijn op het onderzoeksresultaat?*

Pijn kan diverse fysiologische processen beïnvloeden en aan de basis liggen van pathofysiologische veranderingen. Pijn heeft effect op het (neuro)endocriene systeem (diverse hormonen, endorfinen), op het sympathisch zenuwstelsel (onder andere weefseldoorbloeding, darmmotoriek, nierfunctie), het immuunsysteem (onder andere verhoogd infectierisico, vertraagd wondherstel), op de samenstelling van het bloed (bloedbeeldveranderingen), op de ademhaling (abnormaal ademhalingspatroon), op het cardiovasculaire systeem (verhoogde hartfrequentie en -bloeddruk) en op spieren (zwakte, krampen).

Daarnaast kunnen gedragsveranderingen als gevolg van de pijn invloed hebben op de fysiologie van het dier bijvoorbeeld door een verstoord slaappatroon, verminderde eetlust, verminderde mobiliteit, agressie en beschadiging van het eigen lichaam (automutilatie).

Dit alles kan het resultaat van dierproeven op een niet controleerbare en wellicht sterkere wijze beïnvloeden, dan wanneer er gecontroleerd pijnstillende middelen worden gegeven.

#### *Wat is de invloed van pijnstillers op het onderzoeksresultaat?*

Pijnstillers kunnen zelf ook het onderzoeksresultaat beïnvloeden. Over opiaten zijn – dosisafhankelijke – bijwerkingen zoals ademhalingsdepressie, verlaagde hartfrequentie, verminderde darmmotiliteit en misselijkheid gerapporteerd in de literatuur. Deze bijwerkingen worden vooral beschreven voor morfine en fentanyl, maar veel minder voor buprenorfine.

Over Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's) zijn – dosisafhankelijke – bijwerkingen zoals maag/darmbloedingen, nierschade (die toeneemt bij dehydratie) en remming van het immuunsysteem gerapporteerd in de literatuur. Deze bijwerkingen worden vooral beschreven voor oudere, niet-selectief werkende middelen, maar veel minder voor carprofen en meloxicam. Het is duidelijk dat de beïnvloeding van het onderzoeksresultaat sterk afhangt van het gekozen middel, de gebruikte dosis en de toedieningsduur. Dit betekent dat zelfs bij complexe diermodellen zoals

---

<sup>c</sup> Een bijzondere plaats neemt onderzoek naar het fenomeen pijn als research onderwerp in. Wanneer hierbij verschillende analgetica worden getest dient als randvoorwaarde gesteld te worden dat in alle omstandigheden teruggegrepen kan worden naar de conventionele therapie en dat gevalideerde pijnherkenningsmethoden en humane eindpunten zijn beschreven in het onderzoeksprotocol.

bot- en wondgenezing, artritis en immunologisch onderzoek er met de juiste keuzes soms toch mogelijkheden zijn om pijnstilling (deels) in te vullen met behoud van het gewenste onderzoeksresultaat. Een uitgebreide beschrijving van mogelijke effecten van analgesie op onderzoeksresultaten is te vinden in GV-Solas 2015 (Referenties:7). In het geval dat pijnbestrijding onthouden wordt ondanks de aanwezigheid van pijn, moet dit expliciet beargumenteerd en geaccordeerd zijn in zowel het werkprotocol (door het IvD) als het projectvoorstel (door IvD, DEC en CCD).

### **Het onthouden van pijnstilling/pijnbestrijding kan onder meer aan de orde zijn in de onderstaande gevallen.**

- Onderzoek waarin het fenomeen pijn bestudeerd wordt, inclusief de beoordeling van de effectiviteit van een nieuwe pijnstillers;
- Onderzoek waarbij het toedienen van kortdurende pijn (bijvoorbeeld in de vorm van een elektrische prikkeling) gebruikt wordt om dieren te conditioneren;
- In geval het toedienen van de pijnstillers leidt tot een grotere welzijnsaantasting van het dier dan de pijn zelf zal doen;
- In geval de farmacologische eigenschappen van de pijnstillers een groter effect geven op relevante uitleesparameters dan pijn zelf zal doen. In dit laatste geval dient de beïnvloeding per onderzoeksvraag te worden gedocumenteerd en zo nodig worden onderbouwd door gegevens van aanvullende studies.

*N.B. het onthouden van pijnstilling laat onverlet dat te allen tijde een maximaal gebruik moet worden gemaakt van niet-medicamenteuze pijnbestrijding.*

## **6. Pijnherkenning**

Pijn kan veelal herkend worden aan klinische verschijnselen, houding en gedrag. Dit zijn over het algemeen specifieke kenmerken, maar in de context van de dierproef of ziektegeschiedenis kunnen het aanwijzingen zijn dat het dier pijn heeft. Klinische verschijnselen kunnen een verhoogde hartslag, een versnelde ademhaling en verwijde pupillen zijn.

Bij gedragsobservaties kan men een abnormale houding waarnemen (bv. bolle rug, opgetrokken buik, bid-houding), of abnormale bewegingen (afgenomen of toegenomen; of bv. rusteloosheid, rollen, lethargie). Daarnaast kan het dier anders reageren op mensen of dieren (agressiever of juist meer apathisch); dit kan het best worden waargenomen door de mensen die dagelijks met de dieren werken.

Het is belangrijk dat klinische evaluaties en beoordelingen worden uitgevoerd door mensen met een goede kennis van het normale en abnormale gedrag van de diersoort. In de digitale bijlagen behorende bij deze CoP zijn voorbeelden van pijnscorelijsten (zoals bijvoorbeeld van grimasschalen) van muis, rat en konijn te vinden. Deze schalen geven handvatten hoe pijn te herkennen bij deze diersoorten.

Verskillende diersoorten kunnen anders reageren op pijn, maar ook binnen een diersoort kunnen stammen of zelfs individuen anders reageren op pijn. Diersoort specifieke symptomen van pijn zullen in de digitale bijlage op de NCad-site worden besproken.

### *Pijnherkenning stappenplan*

Voor het herkennen van pijn bij proefdieren in een specifiek dierexperiment kunnen de volgende stappen doorlopen worden:

1. Beschrijf het te verwachten pijnverloop in het experiment en stel aan de hand daarvan de observatiefrequentie vast en geef aan op welke symptomen gelet moet worden.
2. Maak alle betrokkenen bekend met dit protocol.
3. De beoordeling moet zoveel als mogelijk door dezelfde persoon worden uitgevoerd. Is dit praktisch niet mogelijk, dan moet er een zorgvuldige overdracht plaatsvinden. Onervaren personen moeten eerst een training krijgen.
4. Gebruik een pijnscorelijst (voorbeelden hiervan zijn te vinden in de digitale bijlage op de NCad-site).
5. Observeer eerst de dieren en hun omgeving zonder ze te verstoren. Bij prooidieren kan observatie door een camera behulpzaam zijn, omdat het gedrag van het dier kan veranderen door de aanwezigheid van de observant.
6. Beoordeel hoe de dieren op elkaar en op de observant reageren. Dit kan het beste gedaan worden door de persoon die de dieren regelmatig verzorgt.
7. Onderzoek het dier en beoordeel de reactie op rustige palpatie of hanteren van mogelijk pijnlijke gebieden, indien praktisch uitvoerbaar.
8. Weeg het dier, noteer de voedsel- en wateropname indien mogelijk en let op normaal of abnormaal urineren (frequentie) of defeceren in de kooi/stal.
9. Dien pijnstilling toe indien nodig en herhaal bovenstaande stappen 30-60 minuten na behandeling om te bepalen of het

middel en de dosis effectief zijn. Ook als er onzekerheid is over de aanwezigheid van pijn, kan beoordeling van de reactie op een pijnstiller nuttig zijn.

10. Pas tijdens het experiment de observatiefrequentie en de wijze van pijnbestrijding aan als de bevindingen daar aanleiding toe geven.
11. Maak een retrospectieve evaluatie en bespreek dit met betrokkenen en de IvD.
12. Herzie de protocollen regelmatig en pas deze aan als op basis van de bevindingen daartoe aanleiding is.
13. Regelmatige nascholing en/of casusbehandeling is noodzakelijk om de kennis en vaardigheden op dit gebied te onderhouden en uit te breiden.

## **7. Pijn voorkómen en bestrijden: meer dan alleen het toepassen van een analgeticum**

### *Pijnbestrijdingswijzer*

De pijnbestrijdingswijzer, te vinden in de digitale bijlage van de CoP, is een hulp bij het op gestandaardiseerde wijze toepassen van pijnpreventie en pijnbestrijding rond procedures. De pijnbestrijdingswijzer kan in zijn algemeenheid toegepast worden op alle diersoorten. Bij specifieke vragen, bijvoorbeeld over pijn en pijnbestrijding bij andere diersoorten dan knaagdieren, kan de IvD behulpzaam zijn.

Het uitgangspunt is het voorkómen en het bestrijden van pijn door enerzijds preventieve en multimodale (zie verder voor uitleg)

toepassing van analgetica, afgestemd op de verwachte mate en duur van de pijn en anderzijds door optimale (technische) uitvoering van procedures, het voorkomen van onnodig trauma, het toepassen van a- en antiseptiek en het toepassen van passende verzorging en huisvesting.

Ter voorkoming en bestrijding van pijn bij proefdieren kunnen zowel niet-medicamenteuze maatregelen als pijnstillers een bijdrage leveren.

#### *Niet-medicamenteuze maatregelen*

- Aangepaste huisvesting zoals diepere/zachtere bedding, meer/ander nestmateriaal, extra warmte of juist koeling, gedimd licht, makkelijk bereikbare voeding en vocht, papvoeding, drinkflessen met verlengde tuit.
- Aangepaste verzorging zoals intensievere bewaking (waardoor sneller ingrijpen mogelijk wordt) en vochttoediening.
- Optimale uitvoering van experimentele handelingen, zoals minimaal invasief en steriel opereren, het bekorten van de duur van de ingreep, het verfijnen van de toedieningsroute voor medicatie (door het voer of drinkwater in plaats van injecties), minst invasieve afname techniek, het gebruiken van geconcentreerde stoffen (klein volume of juist verdund). Raadpleeg de IvD voor opties met betrekking tot verfijning van de experimentele condities.

#### *Pijnstillers*

Preventieve toepassing houdt in dat analgetica gegeven worden voordat pijnprikkels ontstaan. Een effectieve pijnstilling voor en tijdens een pijnlijke ingreep beperkt de mate van pijn na afloop van de ingreep. Door het geven van pijnstillers met een verschillend, maar elkaar aanvullend werkingsmechanisme (multimodaal) wordt de pijnstilling effectiever (figuur 1). De dosering van de pijnstillers blijft bij multimodale toepassing over het algemeen onveranderd. De complexiteit van een anesthesie- en analgesieprotocol (één of meer groepen pijnstillers, toedieningswijze, dosering en duur van de behandeling) moet afgestemd zijn op de verwachte aard, mate en de duur van de pijn. Enkele voorbeelden van dit principe zijn terug te vinden in de digitale bijlage op de NCad-site.

Preventieve en perioperatieve toepassing van pijnstillers (figuur 2) zal vooral bij operatieve procedures en infectiemodellen kunnen worden toegepast, omdat het ontstaan van pijn hier voorspelbaar is. Houd hierbij wel rekening met de tijd die nodig is voor het bereiken van een effectieve pijnstilling. Deze tijd kan bijvoorbeeld in het geval van het langzaam inwerkende buprenorfine wel 30-60 minuten duren.

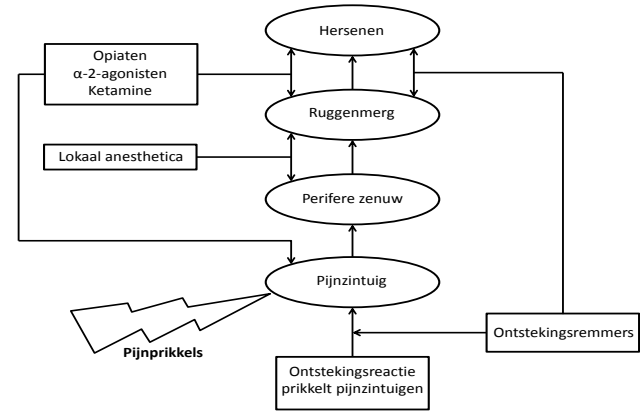
Therapeutische toepassing van pijnstillers is ook mogelijk in diermodellen, waarbij tijdens de proef minder goed voorspelbare acute of chronische pijn ontstaat als gevolg van zich ontwikkelende ontstekingsprocessen (denk aan artrose of buikvliesontsteking), veroudering of tumoren. Het vroegtijdig en adequaat herkennen van pijn is de sleutel tot het optimaal therapeutisch kunnen toepassen van pijnstilling.

### Pijnstillergroepen (zie figuur 1)

Lokaal anesthetica blokkeren tijdelijk de zenuwgeleiding, waardoor pijnprikkels niet het centraal zenuwstelsel bereiken. Bij (kleine) knaagdieren en bij hoge systemische doseringen kan een hartstilstand optreden. De werkingsduur is meestal kort (1-2 uren lidocaïne), maar kan ook aanmerkelijk langer zijn (6-8 uur bupivacaïne). Toepassing meestal via lokale infiltratie óf door gerichte zenuwblokkade. Multimodaal wordt deze groep vaak samen gebruikt met NSAID's en soms met centraal werkende middelen zoals opiaten en pijnstillende injectie-anesthesie.

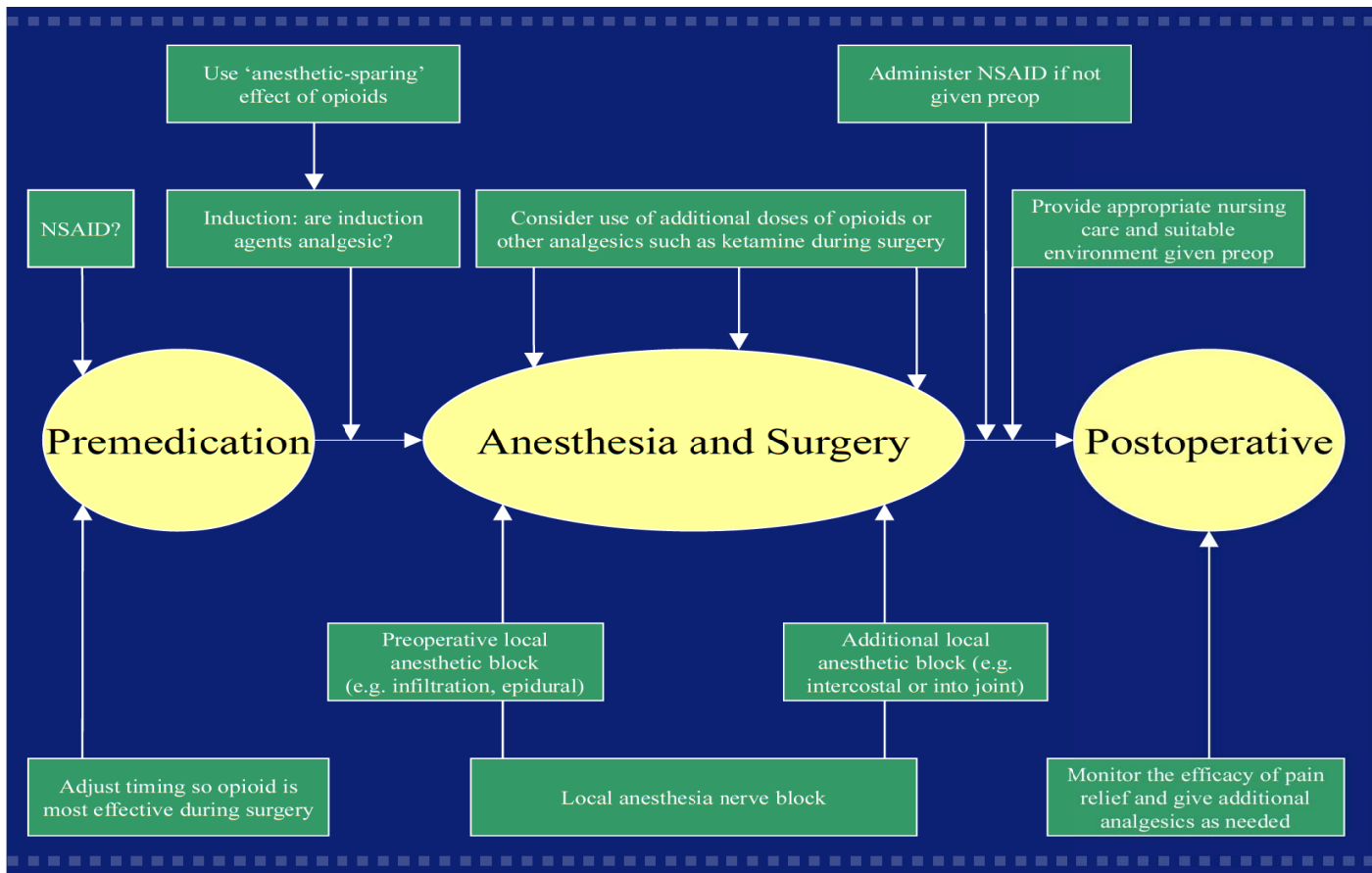
Opiaten zijn krachtige centraal werkende pijnstillers, maar kunnen in herhaalde dosering bijwerkingen hebben zoals ademhalingsdepressie, constipatie en abnormaal gedrag zoals pica (eetstoornis, eten van oneetbare stoffen). Veel gebruikt wordt buprenorphine (dosering muis 0.05-0.1mg/kg en bij de rat 0.01-0.05 mg/kg) vanwege de langere werkingsduur én het geringe effect op ademdepressie. Het doseringsinterval van buprenorphine is 6-12 uur, toediening alleen parenteraal.

Sustained release formuleringen zijn uitermate geschikt om gedurende langere tijd pijnstilling te geven zonder herhaalde injecties. Een veterinair sustained release formulering van buprenorphine is op dit moment niet beschikbaar voor de Nederlandse markt, wel in de Verenigde Staten. Van de humane sustained release formulering is de effectiviteit bij proefdieren niet gevalideerd. Multimodaal wordt deze groep vaak samen gebruikt met NSAID's en soms met lokaal anesthetica. NSAID's zijn pijnstillers met een koortsremmende, pijnstillende en ontstekingsremmende werking, maar kunnen afhankelijk van het



Figuur 1 Verschillende werkingsmechanismen van pijnstillergroepen in de pijnverwerkingroutes

gekozen middel, de dosis en de behandelingsduur leiden tot maag- en darmbloedingen en nierschade. Veel gebruikte en veilige NSAID's zijn carprofen (dosering 4-5 mg/kg) en meloxicam (dosering muis 1 mg/kg en bij de rat 0.2-1 mg/kg). Het doseringsinterval is 12-24 uur. NSAID's kunnen vaak zowel parenteraal als oraal worden toegediend. Voor multimodale toepassing: zie andere drie groepen. Dissociativa zoals ketamine óf zoletamine en alpha-2 adrenerge agonisten zoals xylazine óf (dex)medetomidine zijn beide pijnstillende groepen anestetica en worden meestal gecombineerd als injectie-anesthesie gebruikt. Multimodaal wordt deze injectie-anesthesie vaak



Figuur 2 Enkele overwegingen voor de perioperatieve effectieve toediening van pijnstillergroepen (bewerkt op basis van Figure 5.1 uit Pain Management in Animals, Refrenties 8.)

samen gebruikt met NSAID's en soms met lokaal anesthetica, terwijl combinatie met opiaten gecontra-indiceerd is vanwege verhoogde kans op sterfte.

De hierboven genoemde doseringen en doseringsintervallen zijn aanbevelingen op grond van huidige kennis (Referenties: 8-11) en zijn vaak gebaseerd op ervaringen in sterk gedefinieerde modellen met specifieke dierstammen, met soms maar één geslacht, met dieren van een bepaalde leeftijd of gewicht etc. Het blijft daarom belangrijk bij het opstellen van een anesthesie- en pijnstillingsprotocol advies in te winnen van een expert zoals een aangewezen dierenarts.

Voor het opstellen van een pijnbestrijding protocol voor een specifieke proef kan contact opgenomen worden met de IvD. Daarnaast is het mogelijk dat de aanbevelingen bijgesteld worden op basis van nieuwe informatie. Raadpleeg daarom altijd de nieuwste versie van dit document (te vinden op de NCad-website) voor het indienen van een nieuw projectvoorstel. In de digitale bijlage behorende bij deze Code zijn ook additionele handvatten voor pijnmanagement terug te vinden.

## 8. Scholing

Een adequate basisscholing en regelmatige bij- en nascholing op het gebied van preventie van pijn, het herkennen van pijn en het bestrijden van pijn moeten er voor zorgen dat medewerkers steeds de meest actuele kennis bezitten en voldoende bekwaam zijn. De vergunninghouder faciliteert dat medewerkers in voldoende mate worden bij- en nageschoold. Op het moment van uitgave van deze CoP zijn er nog geen specifieke lespakketten of e-learning modules beschikbaar.

## 9. Een humaan eindpunt (HEP)

Hoewel pijn niet in alle dierproeven is te voorkomen of tot een minimum is te beperken, is een algemeen uitgangspunt dat onnodige pijn niet te rechtvaardigen is. Om onnodige pijn te voorkomen c.q. te beëindigen moeten humane eindpunten worden vastgesteld. Een humaan eindpunt kan gedefinieerd worden als “de eerste indicatie in een dierexperiment van (mogelijke) pijn en/of ongerief dat, binnen de context van de te behalen wetenschappelijke eindpunten, gebruikt kan worden voor het humaan doden van het dier of het wegnemen of verlichten van de pijnlijke en/of stressvolle procedure” (Referenties; 12). Een humaan eindpunt moet toegepast worden als:

- de voor een proef beschreven bovengrens voor pijn/ongerief wordt overschreden
- als het wetenschappelijke eindpunt is bereikt
- als het wetenschappelijk eindpunt niet (meer) kan worden bereikt en de dieren pijn/ongerief ondervinden.

Het toepassen van een humaan eindpunt betekent dus niet per definitie dat het betreffende dier wordt gedood. Het kan ook betekenen dat het dier uit proef wordt genomen, dat de aanleiding tot de pijn/het ongerief wordt weggenomen of dat de pijn wordt verlicht.

Bij twijfel over de navolging van deze code neem contact op met de Instantie voor Dierenwelzijn.



# Referenties

1. International Association for the Study of Pain (1979). Pain 6: 250.
2. National Research Council (2009). Recognition and alleviation of pain in laboratory animals – humane endpoints for animals in pain, National Academic Press p. 119–137.  
<http://www.nap.edu/catalog/12526/recognition-and-alleviation-of-pain-in-laboratory-animals>
3. Nederlandse Voedsel- en Waren Autoriteit (NVWA) (2014). Toelichting bij de registratie proefdieren en dierproeven 2014.
4. Europese Commissie (2010). Europese Richtlijn 2010/63/EU.  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ%3AL%3A2010%3A276%3A0033%3A0079%3ANL%3APDF>
5. Wet op de dierproeven, art. 1, eerste lid, sub a.
6. Defining and assessing animal pain. (2014). Sneddon, L.U. et al. Animal Behaviour 97: 201-212.
7. Committee on Anaesthesia of GV-SOLAS. (2015). Pain management for laboratory animals.
8. Pain management in animals. (2000) Eds. Flecknell, P. and Waterman-Pearson A. (ISBN: 978-0-7020-1767-4, W.B. Saunders), pp 1-184.
9. Animal Pain, a practice-oriented approach to an effective pain control in animals. (2000). Ed. Hellebrekers L. (ISBN-13: 978-9058050304, Van Der Wees Uitgeverij; 1st edition), pp 1-184.
10. Anesthesia and analgesia in laboratory animals (1997). Eds Kohn D.F., Wixson S.K., White W.J. and Benson G. (ISBN: 978-0123738981), pp 1-426.
11. Laboratory animal anaesthesia. (2016). Ed. Flecknell P. (ISBN: 978-0128000366, Fourth Edition, Elsevier Ltd), pp 1-321.
12. Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research - Proceedings of the International Conference, 22-25 November 1998, Zeist, The Netherlands, The Royal Society of Medicine Press Limited, United Kingdom, 1999. Hendriksen C.F.M. and Morton D.B. (editors),