

Jaarverslag 2010
Centraal Dierenlaboratorium
UMC St Radboud, Nijmegen



Verantwoording en transparantie in het
kader van de Code Openheid Dierproeven

Voorwoord

De nieuwe visie van het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen “Áls je tot dierproefonderzoek overgaat, doe het dan goed” sluit geheel aan bij de strategie van ons Universitair Medisch Centrum St Radboud “Beter worden in het Radboud”.

Het geboekte resultaat van de profileringsleerstoel Proefdierkunde heeft ertoe geleid dat in 2010 de Raad van Bestuur de keuze heeft gemaakt voor het toekennen van de titel strategische leerstoel Proefdierkunde. Met deze bevordering bevestigen wij ook graag de unieke keuze dat deze leerstoel verbonden is aan het Centraal Dierenlaboratorium.

Baanbrekend werk wordt vanuit de leerstoel Proefdierkunde verricht. De nieuwe focus op het uitvoeren van een Systematic Review voorafgaand aan proefdieronderzoek geeft tevens als resultante, dat de toepassing van de 3V's (Verfijning – Vervanging – Vermindering van dierproeven) wordt bevorderd. Voor het doen van een Systematic Review zijn de eerste methodes ontwikkeld. In het onderwijs, de cursus proefdierkunde, is het leren toepassen van Systematic Reviews inmiddels een vast onderdeel van het curriculum.

In het UMC St Radboud worden uitsluitend dierproeven uitgevoerd die ten dienste staan van de researchmissie: de verbetering van de gezondheidszorg door nieuw klinisch georiënteerd onderzoek van molecuul tot mens tot populatie gericht op oncologie, infectie, ontsteking, metabole en genetische aandoeningen en neurowetenschappen. De open dialoog en transparantie zijn voor het Centraal Dierenlaboratorium basisattitudes die wij als Raad van Bestuur van harte ondersteunen.

Het Centraal Dierenlaboratorium is vanaf 2009 benoemd tot een primaire afdeling van het UMC St Radboud. De uitvoering van het primaire proces – proefdieronderzoek faciliteren en uitvoeren – staat centraal. Daarbij past de keuze van de leiding van het Centraal Dierenlaboratorium om de afdeling te sturen vanuit de 3 M's: Markt (interne- en externe onderzoeker), Medewerker en Middelen (waaronder financiën).

Zoals u kunt lezen in dit jaarverslag leidt dit tot betrokkenheid van de onderzoeker vertegenwoordigd in de gebruikersraad. Het actief organiseren van verantwoordelijkheid en beleidsbeïnvloeding van de medewerker. De realisatie van het state-of-the-art imaging centre PRIME en het nieuwe fokpaviljoen voor kleine knaagdieren passen geheel in de ingezette koers van 'Beter worden in het Radboud'.

Dit jaarverslag 2010, dat ook voldoet aan de Code Openheid Dierproeven (NFU, KNAW, VSNU, 2008), bevelen wij van harte bij u aan.

Juni 2011

Emile Lohman, voorzitter Raad van Bestuur UMC St Radboud

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
1 Samenvatting	5
2 Innovatief onderzoek Minder en slimmer dierproeven doen	6
3 Biomedisch onderzoek Zorgvuldig en maatschappelijk relevant	11
4 Onderwijs Belangrijke rol voor alternatieven	15
5 Communicatie voor transparantie	19
6 Organisatie Markt, Medewerker en Middelen	21
Bijlagen	27
Colofon	43

1

Samenvatting

In het UMC St Radboud worden uitsluitend dierproeven uitgevoerd ten dienste van de verbetering van de gezondheidszorg. Alle dierproeven binnen het UMC St Radboud worden uitgevoerd in het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen, volgens de visie ‘Als je tot proefdieronderzoek overgaat, doe het dan goed.’

In 2010 zijn binnen het CDL 19.298 (19.576 in 2009) dierproeven geregistreerd. Van het totaal aantal proefdieren is 98,4% knaagdier. 80,3% van de dierproeven is uitgevoerd voor het beantwoorden van een wetenschappelijke vraag.

Het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen (CDL) combineert het faciliteren van proefdiergerelateerd onderzoek met de leerstoel Proefdierkunde. Dit geeft het CDL een unieke positie in Nederland. Het 3R Research Centre (3RRC) is het expertisecentrum op het gebied van de 3V's (3R's in het Engels). De huidige focus ligt daarbij op 'systematic reviews' (SRs). Ondersteund met gelden van zowel ZonMw als het College van Bestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud worden onderwijs- en onderzoeksrichtlijnen uitgezet, zodat systematic reviews ook voor dierproeven beschikbaar komen en door een ieder in de nabije toekomst uitgevoerd kunnen worden. Dankzij de inzet van het 3RRC krijgen SRs van dierproeven al meer aandacht in zowel onderwijs als wetenschappelijk onderzoek en is de eerste aanzet gemaakt om te komen tot integratie van systematic reviews in de dienstverlening van het CDL.

Het CDL investeert veel in communicatie binnen en buiten het UMC St Radboud. Naar de maatschappij en beleidsmakers voert het CDL een open beleid, waarbij de dialoog het uitgangspunt is. Het CDL laat zich zien en draagt bij aan het publieke debat via diverse media en verzorgt rondleidingen voor diverse groepen uit de maatschappij. Om de communicatie tussen onderzoekers en CDL te verbeteren, is een gebruikersraad opgericht.

In 2010 is veel geïnvesteerd in transparantie van de bedrijfsvoering. Met de oplevering van een nieuw fokpaviljoen, het Preclinical Imaging Centre (PRIME) en verbeteringen aan de technische installaties heeft het CDL een forse verbeterslag gemaakt. De doelstelling het ziekteverzuim terug te brengen tot 6% is gehaald, ondanks een formatiereductie.



Het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen (CDL) is een instituut voor dierexperimenteel onderzoek met een unieke positie in Nederland. Het CDL is een volwaardige afdeling binnen het UMC St Radboud met als primaire taken het faciliteren en verbeteren van proefdiergerelateerd onderzoek en onderwijs ten dienste van de gezondheidszorg. Haar missie is om hét expertisecentrum voor wetenschappelijk, ethisch en maatschappelijk verantwoord proefdieronderzoek te zijn.

Strategische leerstoel Proefdierkunde

De proefdierkunde richt zich op de voortdurende verbetering van dierproeven, leidend tot een verbetering van wetenschappelijke resultaten en van dierenwelzijn. Hierbij staan de 3V's (Vervanging, Verfijning en Vermindering) al lange tijd centraal. In 2010 is de profileringsleerstoel Proefdierkunde omgezet naar een strategische leerstoel. Deze wordt ingezet bij de strategische ontwikkelingen voor onderzoek en onderwijs van het UMC St Radboud. De combinatie van deze leerstoel met de taken van het CDL als afdeling van het UMC St Radboud geven de missie van het CDL om hét expertisecentrum te zijn gestalte.

3R Research Centre

In 2010 is het onderzoekscentrum van het CDL, het 3R Research Centre (3RRC), verder uitgebreid. Het 3RRC is een expertisecentrum op het gebied van de 3V's (3R's in het Engels) en faciliteert onderzoekers bij het verminderen en slimmer inzetten van dierproeven. De huidige focus ligt daarbij op 'systematic reviews' (SRs), waarbij het 3RRC zorg draagt voor richtlijnen, uitvoering, praktische handleidingen en onderwijs. Deze recent ingezette focus is met enthousiasme en succes voortgezet in 2010.

› Systematic reviews

In mensgebonden onderzoek worden systematic reviews vanwege hun voordelen (zie kader) al veel toegepast. In proefdieronderzoek, een voorfase van mensgebonden onderzoek, is het echter nog nieuw. Terwijl dierproeven juist ook worden uitgevoerd om het risico van nieuwe behandelmethoden voor patiënten te verminderen.



Een systematic review is grondige literatuurstudie die zorgt voor een stevige onderbouwing van nut en noodzaak van dierproeven.

Dat heeft belangrijke voordelen:

1. De wetenschappelijke kwaliteit van proefdieronderzoek stijgt;
2. De klinische relevantie van proefdieronderzoek ('de translationele waarde') en daarmee ook de patiëntveiligheid groeit;
3. Toepassen van de 3V's wordt gemakkelijker en de transparantie binnen het proefdieronderzoek stijgt.

Uiteindelijk wordt er zo meer kennis verkregen met minder proefdieren.



Daarnaast blijkt uit landelijke enquêtes in het proefdierkundige werkveld dat de implementatie van de 3V's nog steeds veel beter kan. Vanwege de complexiteit rond het zoeken en implementeren van de 3V's blijkt dit echter bijna een onmogelijke opgave. De focus van het 3RRC op systematic reviews wordt daarmee versterkt en gerechtvaardigd; SRs leiden namelijk ook 'automatisch' tot de implementatie van de 3V's. Daarnaast zorgen ze tegelijkertijd voor een hogere kwaliteit van wetenschap en meer patiëntveiligheid. Kortom, SRs leveren een win-win situatie op.

› Activiteiten 3RRC

Het 3RRC ontvangt financiering van zowel ZonMw als het College van Bestuur van Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud. Hiermee financiert het projecten waarin onderwijs- en onderzoeksrichtlijnen worden uitgezet, zodat systematic reviews ook voor dierproeven beschikbaar komen en door een ieder in de nabije toekomst uitgevoerd kunnen worden. Dankzij de inzet van het 3RRC krijgen SRs van dierproeven al meer aandacht in zowel onderwijs als wetenschappelijk onderzoek. Zo worden SRs bijvoorbeeld sinds 2 jaar onderwezen in cursussen proefdierkunde van het CDL voor aankomende onderzoekers, hetgeen uniek is in de wereld. Daarnaast nam het 3RRC tijdens het FELASA congres, het grootste Europese proefdierkundige congres, in Helsinki in juni 2010 deel aan een presentatie sessie en een workshop over systematic reviews van dierproeven. Bovendien is in 2010 het eerste promotieonderzoek binnen het 3R Research Centre op het onderwerp systematic reviews van dierproeven gestart.

› Programma Dierproeven begrensd II

Vanuit ZonMw heeft het 3RRC 3 subsidies ontvangen voor onderzoek naar alternatieven voor dierproeven.

Deze projecten hebben interessante resultaten opgeleverd.

Ontvangen subsidies via ZonMw programma "Dierproeven begrensd II"	
1 Richtlijnen voor literatuur onderzoek naar 3V alternatieven en meta-analyse van dierexperimenten	€ 155.000
2 Landelijk zoeken naar en vinden van de 3 V's	€ 88.000
3 Reviews in current animal reviews	€ 131.000
Totaal	€ 372.000

1 *Richtlijnen voor literatuur onderzoek naar 3V alternatieven en meta-analyse van dierexperimenten*

Het doel van dit door ZonMW gesubsidieerde project is tweeledig. Enerzijds een uitvoerige evaluatie van de huidige beschikbare bronnen voor het zoeken naar 3V informatie en daarnaast het opstellen van richtlijnen voor het uitvoeren van systematic reviews en meta-analyses specifiek voor dierexperimenten.

Om systematic reviews uit te kunnen voeren is het belangrijk om alle relevante beschikbare literatuur over een specifiek onderwerp te verzamelen. Om alle dierstudies eenvoudig en snel te vinden in PubMed, de meest gebruikte database voor literatuur in de medische wereld, is daartoe een search filter (zoekfilter) ontwikkeld. Dit filter is gepubliceerd in Laboratory Animals (Hooijmans et al., 2010, Lab Anim., Jun 15.) en is voor iedereen beschikbaar via open access. Om de kwaliteit van de wetenschappelijke proefdierliteratuur te verbeteren, is een Gold Standard Publication Checklist (GSPC) ontwikkeld. De GSPC beschrijft alle noodzakelijke items voor de juiste planning, uitvoering en rapportage van dierproeven om betere onderzoekskwaliteit te leveren en betere systematic reviews van dierproefliteratuur mogelijk te maken. De GSPC studie is gepubliceerd in 2010 (Hooijmans et

al., ATLA, 38, 167-182, 2010). Naar aanleiding van deze publicatie zijn diverse 'letters to the editor' gepubliceerd (Hooijmans et al. 2010, Laboratory Animals en British Journal of Pharmacology). Deze 'letters' benadrukken de noodzaak van het gebruik van de GSPC. Bovendien zijn ze bedoeld om editors ervan te overtuigen dat zij de 'Guidelines to authors' zodanig aanpassen dat alle essentiële informatie in artikelen terecht komt. Dit zal ertoe leiden

Gabie de Jong (Onderzoeker)

› **“Grondig literatuuronderzoek vermindert gebruik proefdieren”**

Voor haar promotieonderzoek was Dr. Gabie de Jong op zoek naar een proefdiermodel dat zo goed mogelijk leverkanker als uitzaaiing van darmkanker nabootste. Er worden al veel verschillende diermodellen gebruikt, waarbij niet altijd duidelijk is welke voor- en nadelen elk model heeft, of hoe bruikbaar het is voor een bepaalde vraagstelling.

Ze deed een uitgebreide literatuurstudie om het meest geschikte model voor haar onderzoekshypothese te selecteren, waardoor ze minder dierproeven hoefde te doen. Alhoewel dit onderzoek veel tijd kostte, leverde het ook veel op. “Een mislukt experiment kost immers veel tijd en geld en dieren.”

Het gaf haar vooral handvatten om de minst geschikte modellen uit te sluiten voor haar onderzoek. “Terugkijkend ben ik tevreden over de aanpak en zou ik het voor dit onderzoek zo weer over doen. Ik krijg hierover ook veel positieve aandacht van collega onderzoekers die met eenzelfde vraag kampen.”

De literatuurstudie Animal models for liver metastases of colorectal cancer; research review of pre-clinical studies in rodents is gepubliceerd in Journal of Surgical Research 2009; 154(1):167-176. In oktober 2010 promoveerde dr. de Jong cum laude op haar onderzoek.



dat altijd kwalitatief hoogstaande publicaties van experimenten worden gepubliceerd en onnodige duplicatie van dierproeven voorkomen wordt. In 2010 zijn twee systematic reviews van dierexperimenten afgerond en aangeboden voor publicatie. De onderwerpen betreffen: 1.) de effecten van omega-3 vetzuren in diermodellen voor de ziekte van Alzheimer en 2.) functionele veranderingen in de mesenteriaal vaten tijdens zwangerschap in proefdieren in vergelijking tot de mens. Beide reviews tonen aan dat de resultaten van het onderzoek afhankelijk zijn van het gebruikte diermodel. Een grondige analyse voor de start van het experiment kan leiden tot de keuze van een ander diermodel en het gebruik van minder proefdieren. Tijdens een Master Class over publicatiebias in december 2010, georganiseerd door het AMC in Amsterdam, werden de bevindingen van ons onderzoek gepresenteerd.

2 *Landelijk zoeken naar en vinden van de 3V's*

Het doel van dit door ZonMW gesubsidieerde project is het in kaart brengen van hoe gebruik gemaakt wordt van bestaande kennis op het gebied van de 3V's, vanuit de praktijk van het doen van dierproeven. In 2009 is een landelijke enquête ontwikkeld en verstuurd naar onderzoekers, proefdierdeskundigen en leden van Dier Experimenten Commissies. De Dier Experimenten Commissie (DEC) gaat na of het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang van een dierproef opweegt tegen het ongerief dat de betrokken proefdieren zullen ondervinden. De geënquêteerden zijn onder andere bevraagd over het gebruik van informatiebronnen en de toepassing van 3V kennis in de praktijk. Uit deze enquête bleek onder andere dat onderzoekers per DEC-aanvraag slechts 3 uur actief zoeken naar de mogelijkheden van de 3V's.

Tijdens de workshop zijn 6 consensus statements geformuleerd over hoe de 3V's beter in de praktijk gebracht kunnen worden:

- Opsplitsen terminologie 3V's en 'afschaffen' term alternatieven
- Meer aandacht voor vervanging, onder andere door inzet vervangingsdeskundigen
- Vergunninghouders en geldschietters aan tafel over openheid
- Aandacht voor 3V's in onderwijs en bij- en nascholing
- Laagdrempelige kennisuitwisseling
- Samenwerking en afstemming binnen de proefdierkunde stimuleren

Vervolgens is in mei 2010 een verdiepende workshop georganiseerd met enkele enquête respondenten als deelnemers. Het doel van de workshop was om dieper in te gaan op verbeteringsmogelijkheden voor 3V implementatie. De workshop was dankzij de drie verschillende groepen (onderzoekers, proefdierdeskundigen en DEC-leden) uit verschillende organisaties een stimulerende kruisbestuiving die geleid heeft tot interessante nieuwe inzichten (zie kader). Resultaten van dit project zijn gepresenteerd tijdens het FELASA congres in juni 2010 (Helsinki, Finland) en tijdens de biotechnische dagen in november 2010 (Veldhoven). De resultaten zijn de trigger geweest om als 3RRC de focus geheel bij systematic reviews te leggen, omdat dit ook de implementatie van de 3V's beter behartigt.

3 *Reviews in current animal reviews*

Het doel van dit door ZonMW gesubsidieerde project is het schrijven van systematic reviews over specifieke onderwerpen om te komen tot optimale implementatie van de 3V's. In 2010 is gewerkt aan een review over de mogelijkheden tot vermindering van het aantal proefdieren binnen kraakbeen tissue engineering. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat SRs nodig zijn voor een meer wetenschappelijke en betere onderbouwing van de keuze voor een proefdiermodel en zijn gepresenteerd tijdens het Europese FELASA congres in juni 2010 in Helsinki.

Tevens werd binnen het project een artikel geschreven met de titel: ‘Systematische reviews van dierproeven; over het ethisch belang voor dier en mens van het verhogen van de wetenschappelijke kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek’. Dit artikel is in 2010 gepubliceerd in het Tijdschrift voor Gezondheidszorg en Ethiek (de Vries et al., 2010, TGE, jaargang 20-3, 95-103), met daarop reacties van een aantal stakeholders. Zoals bijvoorbeeld Prof. Rob Scholten van het Dutch Cochrane Centre, dat zich richt op het stimuleren en ondersteunen van evidence-based medicine in Nederland. Hij onderschreef het pleidooi voor het uitvoeren van SRs van dierproeven. Ook Henk Smid, directeur van ZonMw, verwelkomde SRs als standaard studie voordat nieuw dierexperimenteel onderzoek plaatsvindt. Omdat systematische reviews duidelijk bijdragen aan een betere kwaliteit van de wetenschap, betere patiëntveiligheid én de implementatie van de 3V's, wordt de ingezette koers voor de ontwikkeling van systematische reviews voor dierproeven intensief vervolgd.

› SRs in de dienstverlening van het CDL

Naast onderwijs en onderzoek is de eerste aanzet gemaakt om te komen tot integratie van systematische reviews in de dienstverlening van het CDL. Een werkgroep is ingesteld om te komen tot de implementatie van de Gold Standard Publication Checklist in onze dagelijkse gang van zaken. Deze checklist dient gebruikt en gevolgd te worden alvorens men met een dierproef start. De checklist is ontwikkeld omdat in veel publicaties van dierproeven nog teveel details ontbreken. Het zorgt ervoor dat alle details, van planning tot uitvoering en rapportage, transparant worden en op schrift staan. Zodoende kunnen ze na afloop van de studies standaard aangeleverd gaan worden aan onderzoekers die deze informatie integraal in publicaties kunnen opnemen.

Zie voor de wetenschappelijke output van het CDL bijlage 1.1. Meer informatie over het onderzoek en de resultaten van het 3R Research Centre kunt u vinden op de website www.umcn.nl/3RRC.



3

Biomedisch onderzoek

Zorgvuldig en maatschappelijk relevant

In het UMC St Radboud worden uitsluitend dierproeven uitgevoerd die ten dienste staan van de researchmissie: de verbetering van de gezondheidszorg door vernieuwend klinisch georiënteerd onderzoek van molecuul tot mens tot populatie gericht op oncologie, infectie, ontsteking, metabole en genetische aandoeningen en neurowetenschappen. Alle dierproeven binnen het UMC St Radboud worden uitgevoerd in het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen, volgens de visie ‘Áls je tot proefdieronderzoek overgaat, doe het dan goed.’ Dit sluit geheel aan bij de strategie van het UMC St Radboud ‘Beter worden in het Radboud’.

Onderzoeksprogramma UMC St Radboud

De researchmissie van het UMC St Radboud is de verbetering van de gezondheidszorg door vernieuwend klinisch georiënteerd onderzoek van molecuul tot mens tot populatie gericht op oncologie, infectie, ontsteking, metabole en genetische aandoeningen en neurowetenschappen. Uitsluitend dierproeven die ten dienste staan van deze missie worden uitgevoerd. Ziekte gerelateerde diermodellen worden in het bijzonder ingezet voor onderzoek naar artritis, kanker, nierziekten, tissue engineering, harttransplantatie, neurologische aandoeningen, metabole aandoeningen, botontkalking, de vorming en ontwikkeling van bloedlichamen, bloedvergiftiging en malaria.

Het onderzoek van het UMC St Radboud wordt uitgevoerd binnen zes onderzoeksinstituten, die alle gebruik maken van de resultaten van dierexperimenteel onderzoek.

- Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences
- Donders Centre for Neuroscience
- Institute for Oncology
- Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity
- Institute for Genetic & Metabolic Disease
- Nijmegen Centre for Evidence Based Practice

Bijdrage dierexperimenten aan output UMC

Dierexperimenten uitgevoerd in het CDL hebben een directe bijdrage geleverd aan 20 (van de in totaal 132) proefschriften van het UMC St Radboud. Het aantal proefschriften gebaseerd op dierproeven is sinds 2006 vrijwel constant, gemiddeld 20 per jaar, terwijl het aantal proefschriften, vanwege meer klinisch onderzoek, toeneemt. Dit verschil laat zien dat het UMC ook actief inzet op Vervanging door meer onderzoek direct in de mens uit te voeren.

Zie bijlage 2.4 Proefschriften UMC St Radboud en Radboud Universiteit.

Aantal proefschriften waarbij het CDL betrokken is

	bijdrage CDL	totaal UMC	percentage (%)
2010	20	132	15,2

Zie bijlage 2.1 voor meerjarentrend aantal proefschriften.

Aantal dierexperimenten en diersoort

In 2010 zijn binnen het CDL 19.298 (19.576 in 2009) dierproeven geregistreerd. Een dierproef is gedefinieerd als één proefdier in één experiment. De registratie van proefdieren vindt plaats in het jaar dat een proef afloopt (verplichte registratiesystematiek vanuit de overheid), dat betekent dat als een proef over meerdere jaren loopt het dier alleen in het laatste jaar in de registratiegegevens te vinden is. In 2005 stonden er nog 30.179 dierproeven geregistreerd; in 5 jaar is dat dus een afname van 37%.

Van het totaal aantal proefdieren is 98,4% knaagdier (15.010 muizen en 3.978 ratten). De overige 1,6% bestaat uit cavia's (101), konijnen (85), geiten (51), varkens (31), kippen (14), schapen (12), hamsters (10), honden (4), en resusapen (2).

Aantal dierexperimenten per diersoort

Diersoort	2006	2007	2008	2009	2010
Muizen	17414	10070	15543	16062	15010
Ratten	8463	2836	4398	3076	3978
Hamsters	7	14			10
Cavia's	25	109	125	30	101
Konijnen	245	135	179	166	85
Honden	4				4
Varkens	40	49	46	56	31
Geiten	74	63	52	50	51
Schapen	77	22	88	125	12
Runderen	1				
Lama	2				
Kippen	6	13	4	11	14
Resus apen		1	7		2
Totaal	26358	13312	20442	19576	19298

Uitgezonderd het jaar 2007 waarin, vanwege een tijdelijke stop voor het inzetten van nieuwe dierproeven van 3 maanden opgelegd door de Raad van Bestuur in verband met herorganisatie van de administratieve processen rond dierproeven, minder dierproeven zijn uitgevoerd, is er over de jaren een lichte daling van het aantal dierproeven. Tegelijkertijd zien we een daling van het aantal dieren per onderzoeksplan (=DEC-aanvraag). Dit aantal is sterk afhankelijk van het type onderzoek en diersoort, maar de daling wijst mogelijk op een trend om onderzoeksplannen beter te specificeren in kleinere onderzoeken.

Zie bijlage 2.2 meerjarentrend dieren per onderzoeksplan en werkprotocol.

Otto Boerman
(onderzoeker Nucleaire Geneeskunde)
› Verbetering nieuwe behandelingsmethode tegen kanker

De prognose van patiënten met uitgezaaide dikkedarm- en endeldarmkanker is de laatste jaren sterk verbeterd, met name doordat er een aantal nieuwe geneesmiddelen op basis van monoclonale antilichamen zijn geïntroduceerd. Desondanks overlijden de meeste patiënten met uitgezaaide ziekte uiteindelijk en is er dus een grote behoefte aan betere behandelingsmethoden.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde ontwikkelt een nieuwe vorm van radioimmunotherapie voor dikkedarmkanker: pretargeted radioimmunotherapie. Deze therapie maakt gebruik van bispecifieke antilichamen die aan de tumorcellen binden. In tegenstelling tot gewone radioimmunotherapie zit aan dit antilichaam nog geen radioactieve stof gekoppeld. De radioactiviteit wordt bij pretargeted radioimmunotherapie namelijk pas later tijdens de tweede injectie toegediend. Deze radioactieve stof bindt dan in het lichaam aan de antilichamen en dus ook aan de tumorcellen. Door deze methode wordt de periode dat de radioactieve stof in het lichaam is verkort, zodat deze minder schade geeft.

In ons onderzoek wordt in proefdiermodellen, naakte muizen met tumoren van humane oorsprong die onder de huid groeien, de optimale dosering van zowel het antilichaam als de radioactieve stof bepaald. Daarnaast wordt het juiste interval tussen beide toedieningen bepaald. Tevens wordt onderzocht hoe lang de radioactieve stof in de tumor blijft en hoe de verblijftijd in de tumor verbeterd kan worden. Ook wordt de effectiviteit van pretargeted radioimmunotherapie in muizen met humane tumoren onderzocht. De resultaten van dit onderzoek in proefdieren wordt vervolgens vertaald naar de kliniek. In een fase I studie in patiënten met dikkedarmkanker wordt de toxiciteit en haalbaarheid van pretargeted radioimmunotherapie onderzocht.

Inmiddels is pretargeted radioimmunotherapie in 16 patiënten getest. Het blijkt dat de bispecifieke antilichamen en de radioactieve stof veilig kunnen worden toegediend. Ook laten studies in patiënten zien dat met deze pretargeting methode de radioactieve stof zeer snel (binnen 2 uur) en zeer effectief naar tumoren kan worden gebracht. Tot slot blijkt dat de radioactieve stof enkele dagen in de tumor aanwezig blijft en dus gedurende die dagen de radioactieve straling aan de tumor afgeeft.

Doel van de dierexperimenten

Voor de ontwikkeling, productie en/of controle van geneesmiddelen of biologische producten zijn in 2010 in totaal 2215 (11,5%) dierproeven uitgevoerd. 68 Proeven zijn uitgevoerd voor het herkennen of opsporen van ziekten bij de mens en 1523 (7,9%) in het kader van onderwijs en training (zie hoofdstuk 4, Onderwijsprogramma). Het grootste percentage dierproeven is echter uitgevoerd voor het beantwoorden van een wetenschappelijke vraag, namelijk 80,3% (15492 proeven). Er zijn geen experimenten uitgevoerd voor onderzoek naar schadelijke stoffen.

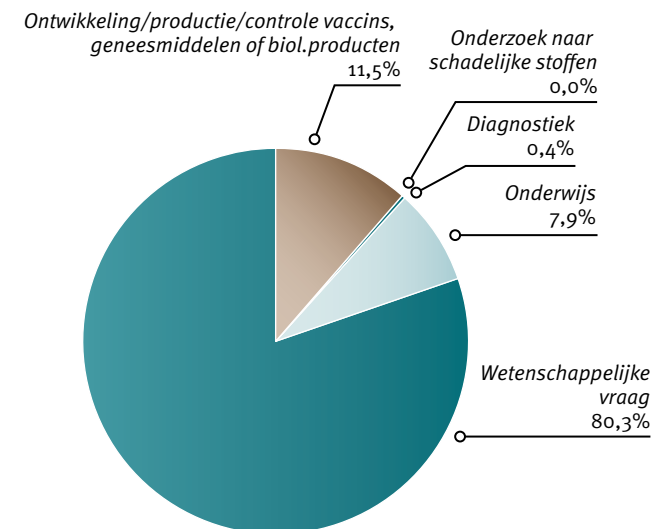


Conrad van den Broek (Hoofddierverzorger) › “We behandelen dieren met respect”

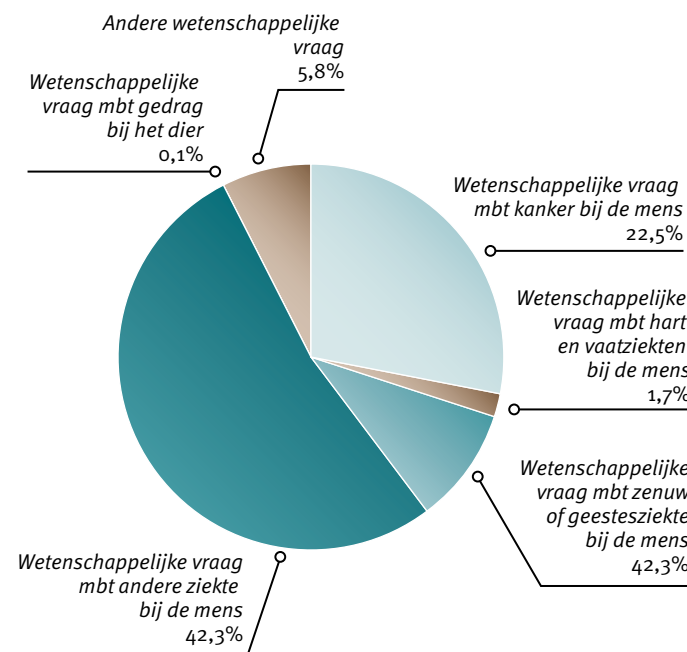
Hoofddierverzorger Conrad van den Broek ontving vorig jaar tijdens de biotechnische dagen van het Ministerie van VWS de prijs ‘Alternatieven voor dierproeven’. Deze werd uitgereikt door de directeur van Dierenbescherming Nederland. Samen met de onderzoekers, biotechnici, proefdierdeskundigen en dierenartsen heeft hij het welzijn van de schapen verbeterd, die ze gebruiken voor onderzoek naar weefseltechnologie bij aangeboren afwijkingen. ‘De term dierproeven heeft een negatieve lading. Maar met de dieren van onze Radboud-Boerderij wordt alleen maar nuttig onderzoek gedaan’, benadrukt Conrad van den Broek. ‘We gebruiken de dieren voor onderzoek, maar we behandelen ze met respect’, vertelt Van den Broek. ‘In dat opzicht is er veel verbeterd. Ik werk hier nu vijftien jaar. In het verleden kwamen de onderzoekers amper op de boerderij. Ze zagen de dieren vóór gebruik in het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen. Nu komen ze vaak over de vloer en overleggen we samen hoe we het onderzoek zo diervriendelijk kunnen laten verlopen.’



Verdeling dierexperimenten per hoofddoel (aantal = 19.298)
(gedefinieerd volgens registratie Wet op de Dierproeven)



Verdeling dierexperimenten voor wetenschappelijke vraag per subdoel ‘Wetenschappelijke vraag’ (aantal = 15.492) (gedefinieerd volgens registratie Wet op de Dierproeven)



Zie bijlage 2.3 voor meerjarentrend dieren per onderzoeksdoel.

4

Onderwijs

Belangrijke rol voor alternatieven

Het onderwijs gebruikt veelvuldig alternatieve methoden voor dierproeven. Het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen draagt hieraan bij door het inzetten van alternatieven. Zoals trainingen van microchirurgische technieken op de kunstrat, hanteren en fixeren van knaagdieren op rubber- en knuffeldieren, slachthuisafval en menselijk materiaal van de anatomische bank voor de training van operatieve basistechnieken en de training van endoscopische technieken op varkensblazen uit het slachthuis.

Voor een aantal specifieke trainingen van medisch specialisten en voor de opleiding van bekwame dierverzorgers, biotechnici en onderzoekers kan men echter nog niet helemaal zonder proefdieren. Deze dierproeven ten behoeve van onderwijs en training moeten vooraf altijd worden getoetst door de DEC.

Gebruik proefdieren in het onderwijs

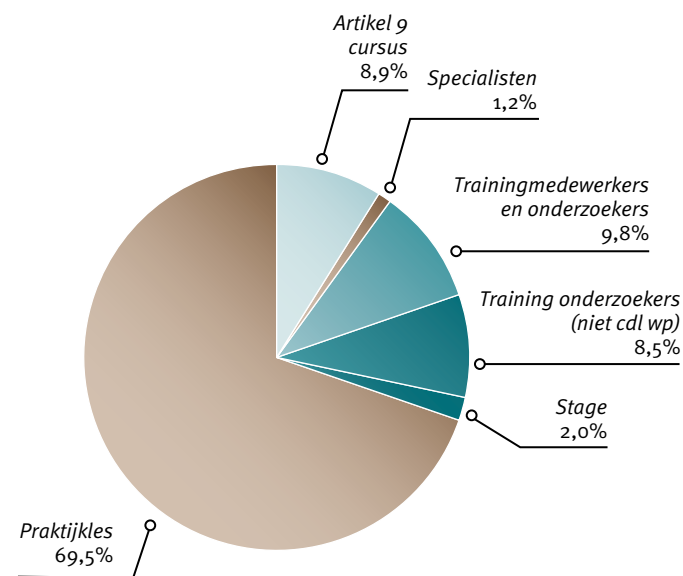
Voor onderwijs en training zijn in totaal 1523 dierproeven geregistreerd. Voor het trainen en bekwamen van al bevoegde onderzoekers (artikel 9 van de Wet op de Dierproeven) en biotechnici (artikel 12 van de Wet op de Dierproeven) - bijvoorbeeld op het gebied van operatietechnieken - zijn 279 (18,3%) dieren gebruikt (149 via het CDL en 130 via andere onderzoeksafdelingen). Voor training van stagiairs en studenten in opleiding tot proefdierverzorger of biotechnicus zijn respectievelijk 31 (2,0%) en 1059 (69,5%) dieren geregistreerd.

Voor de wettelijk verplichte cursus Proefdierkunde voor onderzoekers zijn 136 (8,9%) dieren gebruikt. Deze dieren zijn gebruikt voor een hanteerpracticum, waarin bijvoorbeeld geleerd wordt hoe een rat zonder overmatige stress voor het dier op te pakken. De cursus Proefdierkunde is een verplicht vak voor de studierichtingen Pathobiologie en Toxicologie binnen het curriculum van Biomedische Wetenschappen.

Voor training en onderwijs aan medisch specialisten, zodat zij zich onder andere kunnen scholen in operatietechnieken voordat zij die op de mens toepassen, zijn in totaal 18 (2,8%) dierexperimenten uitgevoerd.



Verdeling dierexperimenten voor onderwijs per subdoel (aantal = 1.523)



Op het eerste gezicht suggereren deze getallen een toename van het aantal dierexperimenten voor onderwijs (1523 in 2010 tegen 1286 in 2009). Bij de analyse van de aantallen is echter gebleken dat 433 dieren, gebruikt voor training van studenten in opleiding voor proefdierverzorger of biotechnicus, uit het schooljaar 2009-2010 abusievelijk pas zijn geregistreerd in 2010 terwijl deze waren ingezet in 2009. Na correctie blijkt er een afname van het aantal dierexperimenten over alle subdoelen.

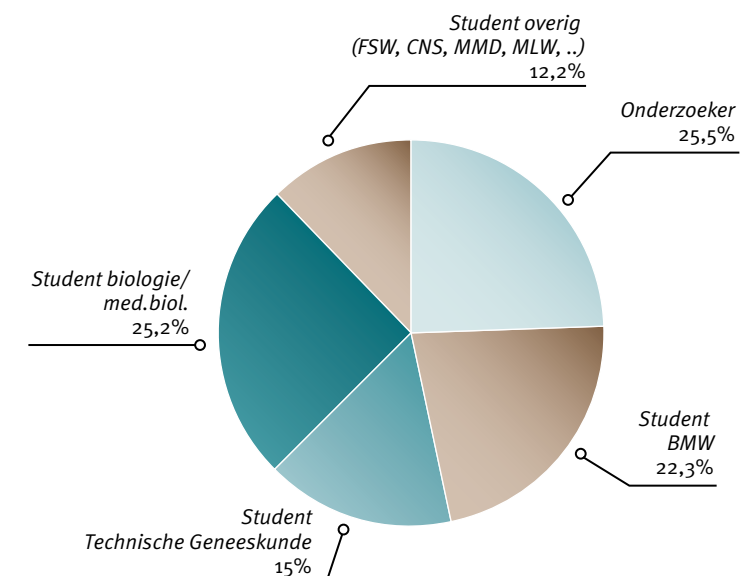
Zie bijlage 3.1 voor meerjarentrend dieren per onderwijsdoel.

Cursus Proefdierkunde

In 2010 organiseerde het 3RRC vier keer de verplichte cursus proefdierkunde voor aankomend onderzoekers. De cursus werd in samenwerking met diverse docenten van binnen en buiten het UMC St Radboud verzorgd en is volledig Engelstalig. Met name onderzoekers en studenten van de Radboud Universiteit en van het UMC St Radboud volgden de cursus. In totaal namen 139 studenten en onderzoekers deel aan de cursus, waaronder 22 studenten technische geneeskunde van de Universiteit Twente. Uniek onderdeel van de cursus proefdierkunde is het recent in Nijmegen ontwikkelde onderwijsonderdeel: "Searching for (3R) literature to design animal experiments". Dit onderwijsonderdeel bestaat uit een hoorcollege en een computerpracticum. Daarnaast is in de cursus het onderdeel: "evidence-based preclinical research" geïntroduceerd. Hierin wordt het nut en de noodzaak van het uitvoeren van systematische reviews van dierexperimenten nader uitgewerkt. Uit de evaluaties blijkt dat dit cursusdeel goed wordt gewaardeerd. Citaten van studenten in de evaluatie van de workshop: 'Ik heb duidelijk structuur van zoeken geleerd en ik heb ook geleerd hoe ik met de (valkuilen) problemen om kan gaan', 'now I know how to find (it) what I need systematically'.

Zie bijlage 3.2 voor meerjarentrend in het aantal deelnemers van de cursus proefdierkunde.

Verdeling herkomst deelnemers cursus Proefdierkunde (aantal = 139)



Systematic reviews van dierexperimenten

In het kader van verplicht onderwijs voor master studenten Biomedische wetenschappen is in 2010, naast de cursus proefdierkunde, een extra programma onderdeel in het onderwijs ontwikkeld op het gebied van de (on)mogelijkheden van het uitvoeren van systematische reviews. Dit onderwijs omvatte een week en bestond uit hoorcolleges, zelfstudie opdrachten, responsiecolleges en werkgroepen. Uit de evaluaties blijkt dat het onderwerp goed gewaardeerd wordt. Voorbeelden van opmerkingen zijn: 'leuk opgezette week', 'het was een zeer informatieve en nuttige week' en 'Nice addition to the course on laboratory animal science'. De gemiddelde totaalscore (1-10) door studenten was 7.2, wat de positieve inzet van de studenten reflecteert.

Onderwijs: 'Zoeken en vinden van 3V informatie'

Voor de Minor 'Innovative strategies as alternatives to animal testing' van de Hogeschool Utrecht ontwikkelde en verzorgde het 3RRC onderwijs dat zich richtte op het effectiever leren zoeken naar (3V) informatie en het nut en de noodzaak van systematische reviews van dierproeven.

Zie bijlage 3.3 voor een totaaloverzicht van externe onderwijsbijdragen.

Het CDL als leerbedrijf

Het CDL fungeert als leerbedrijf voor onderwijs op alle niveaus. Het CDL werkt samen met Helicon en docenten van meerdere instellingen. Het staat geregistreerd als een erkend leerbedrijf voor MBO praktijkvorming (Aequor nr. 40363). Daarnaast geeft het CDL ondersteuning bij de praktijklessen van de opleidingen tot proefdierverzorger en biotechnicus aan de Helicon MBO opleidingen in Nijmegen. In totaal hebben 68 leerlingen uit het 3e en 4e leerjaar praktijklessen gevolgd bij het CDL. Daarvan hebben 28 leerlingen bij het CDL de Proeve van Bekwaamheid (PVB) afgelegd voor biotechnicus. De PVB is het afsluitende examen waarbij alle beroepscompetenties van de studenten in de praktijksituatie worden beoordeeld. Bovendien liepen 16 MBO studenten stage in het CDL. Naast de MBO stages zijn in 2010 5 wetenschappelijke stages (zowel HBO als universiteit) verzorgd. Binnen het 3RRC zijn stages verzorgd in het kader van MSc opleiding Dierwetenschappen (Wageningen UR), MSc Animal Welfare (Writtle College, Essex) en Dierhouderij (HAS Den Bosch).

Zie bijlage 3.4 voor een totaaloverzicht van het aantal stage-uren.

Zie bijlage 3.5 voor de stageverslagen.



5

Communicatie

voor transparantie

Het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen besteedt veel aandacht aan informatievoorziening over het gebruik van proefdieren voor biomedisch onderzoek. Zonder transparantie en communicatie blijven dierproeven voor veel mensen onacceptabel. Het CDL voert daarom een open beleid naar de maatschappij en beleidsmakers, zodat op grond van evenwichtige informatie en actuele feiten een goed beeld gevormd kan worden. De dialoog is het uitgangspunt van het CDL beleid. Het CDL laat zich zien via het internet (www.umcn.nl/cdl), draagt bij aan het publieke debat via lezingen en bijdragen aan krantenartikelen en verzorgt rondleidingen voor diverse groepen uit de maatschappij.

Gebruikersraad voor betere interne communicatie

In 2010 is er een gebruikersraad opgericht, mede naar aanleiding van de aanbevelingen van een interne adviescommissie onder leiding van prof. Jos Van der Meer. De doelstelling van de gebruikersraad is om communicatie te bevorderen tussen onderzoekers en het CDL en fungeert daarnaast als adviesorgaan voor de bedrijfsvoering. De ervaringen met de gebruikersraad zijn positief, omdat deze heeft gezorgd voor een verbetering van de interne transparantie en communicatie. Naast de oprichting van een gebruikersraad stelt de commissie Van der Meer in haar eindadvies dat:

- 1 de interne financieringswijze van het CDL aanpassing behoeft;
- 2 de rollen en onafhankelijkheid van de Dier Experimenten Commissie en proefdierdeskundigen met betrekking tot de instroom van de klantvraag helderder gemaakt dienen te worden;
- 3 de voorgestelde plannen met betrekking tot de sanering van foklijnen gesteund moeten worden om een optimale gezondheid en kwaliteit te kunnen garanderen.

De Raad van Bestuur heeft deze aanbevelingen overgenomen en het CDL is gestart met de implementatie.

Openheid door rondleidingen en via media

Het CDL vindt het belangrijk om open te zijn over het onderzoek dat gedaan wordt. Daarom geeft het regelmatig rondleidingen in het dierenlab en staat het media te woord. In 2010 is het CDL 9 keer in het nieuws geweest.

Zie bijlage 4.1 media exposure.



In 2010 hebben in totaal 753 (525 in 2009) mensen het CDL bezocht voor een rondleiding. De bezoekers hadden verschillende achtergronden en belangen. Zo heeft bijvoorbeeld op 20 januari Robert Molenaar van de Anti Dierproeven Coalitie een bezoek gebracht aan het CDL. Het CDL is de eerste in Nederland die positief reageerde op het verzoek van de Anti Dierproeven Coalitie om binnen te mogen kijken en in dialoog te gaan met deze vereniging. Na afloop was Molenaar positief verrast. Hij had een kelder vol met kooien en veel meer dieren verwacht. Wel vond hij de kooien voor de apen en de muizen en ratten te klein. Daarnaast benadrukte hij dat hij graag wil meedenken over, of actie voeren en steun zoeken voor alternatieven. Bovendien wil hij graag meedenken over de opvang van dieren na afloop van de proef. Een verslag van dit bezoek is geplaatst in het vakblad van de Biotechnische Vereniging (Biotechniek, 49(4), 153-9).

Op 4 oktober is DWARS Nijmegen, een onafhankelijke jongerenorganisatie gelieerd aan GroenLinks, in het kader vanierendag op bezoek geweest bij het proefdiercentrum van het UMC St Radboud (zie foto). Uit hun weblog blijkt ze het bezoek positief hebben ervaren: "Onder het mom dat je geen gefundeerde mening kan hebben als je het niet met eigen ogen gezien hebt, gingen we kijken hoe de dieren er bij zaten en hoe het zat met de regelgeving..... De politiek zou zich dus sterk moeten maken voor het doorbreken van de vaste denkkaders en het verstrekken van meer geld. Het blijkt immers zo te zijn dat er genoeg plannen liggen waarmee dit geld op een zinvolle manier besteed zou kunnen worden en er genoeg goede alternatieven zijn." Lees meer op: <http://nijmegen.dwars.org/blogs/view/51>.



In april 2010 heeft VARA TV opnamen gemaakt in het CDL voor het programma Vroege Vogels. In de uitzending "Op weg naar minder proefdieren" leidt Merel Ritskes presentatrice Andrea van Pol rond door het CDL en laat zien welke alternatieven er worden toegepast. Zo zijn onder andere de kunstrat, imaging apparatuur en de simulatie opstelling voor trainingen van de hart-longmachine voor te vroeg geboren baby's (ECMO) te zien. De simulatie opstelling voor de hart-longmachine heeft bijvoorbeeld gezorgd dat het gebruik van lammeren voor deze training geheel is vervangen. De uitzending is nog te zien via uitzending gemist. (Vroege Vogels, afl. 16, 2010).

Lidmaatschappen en bestuurlijke activiteiten

Met de deelname aan nationale en internationale platforms onderstreept het CDL het belang van dialoog en openheid binnen en buiten de Radboud Universiteit. Zie bijlage 4.2 voor een overzicht.



Organisatie

Markt, Medewerker en Middelen

Mede geïnitieerd door het verbetertraject 'Beter worden in het Radboud!' heeft het CDL veel energie en tijd geïnvesteerd in de transparantie van de bedrijfsvoering. Door het maken van jaarplannen en het stellen van heldere doelen gebaseerd op de driedeling Markt, Medewerker en Middelen zijn de bedrijfsresultaten op alle drie de onderdelen inzichtelijk en is het mogelijk om nieuwe, heldere en haalbare doelen te stellen.

Organisatie

› Resultaten 2010

In 2010 is ondermeer bereikt:

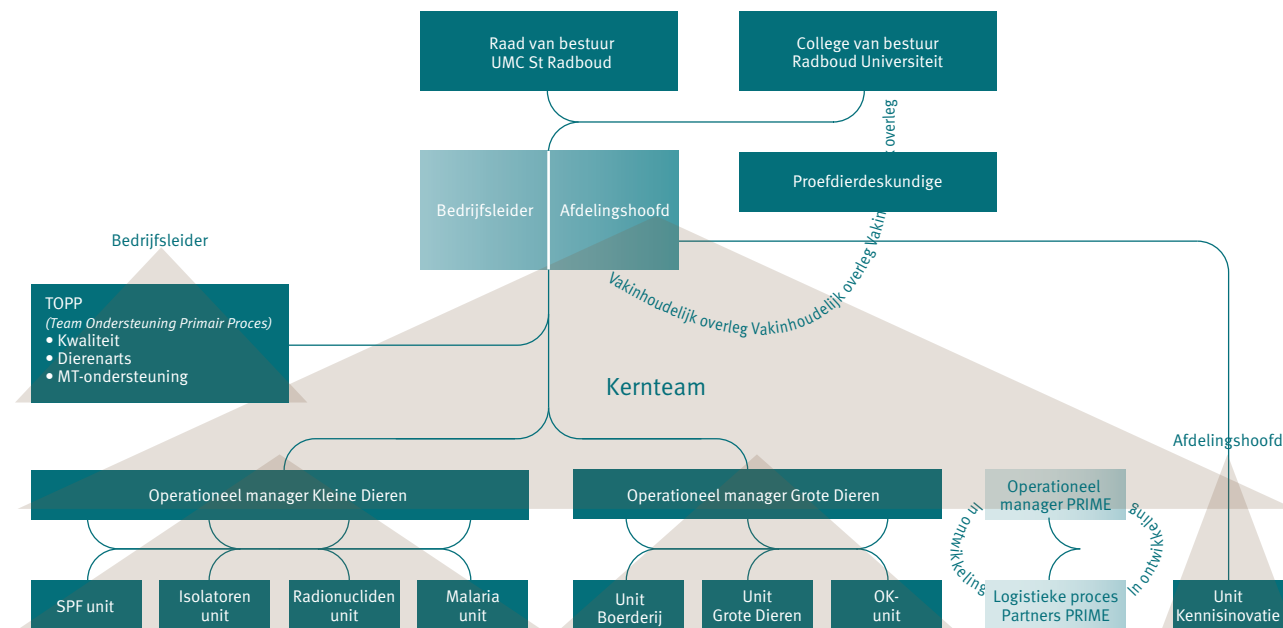
- Bewustwording dat het onderzoeksproces als primair proces centraal staat
- Kwaliteitsbevordering door toepassing van de Plan-Do-Check-Act methodiek (Demingcirkel), een hulpmiddel om systematisch verbeterprocessen door te voeren, resultaten te meten en daar waar nodig beleid of activiteiten aan te passen
- Versterking van betrokkenheid en beïnvloeding van beleid door medewerker
- Verlaging van verzuim door een actieve benadering van de medewerker uit gezondheidsperspectief
- Inzicht en sturen op uitgaven als aankoop van goederen en health monitoring

› Organisatie CDL

Het organogram is in 2009 zodanig ontworpen dat het CDL een kringorganisatie is volgens de principes van het sturingsmodel Sociocratische Kringmethode (SKM). SKM is een sturingsmodel dat ingezet wordt om afdelingsbeleid te ontwikkelen. Alle lagen van de organisatie van de afdeling worden actief betrokken bij de beleidsvorming doordat een gekozen vertegenwoordiger van alle units deelneemt in het zogenoemde kernteam. Dit kernteam komt één keer per maand bij elkaar om de richting van het uit te voeren beleid te bepalen. Het kernteam heeft zeer positieve effecten op de betrokkenheid en het verantwoordelijkheidsgevoel van de CDL medewerkers. Iedere deelnemer levert op basis van argumenten een bijdrage aan de ontwikkeling van beleid. De besluitvorming neemt in kracht toe en het draagvlak voor de uitvoering van beleid is vergroot. Vanuit directieoogpunt is het duidelijk dat er nu over en tussen de subafdelingen heen beter gecommuniceerd wordt én daardoor efficiënter wordt samengewerkt.



Organogram inclusief kernteam CDL



› Plaats 3RRC binnen het CDL

In december 2006 is het 3R Research Centre opgericht ter ondersteuning van onderzoekers bij het vinden en toepassen van 3V-methoden (Vermindering, Verfijning en Vervanging van dierproeven) in hun onderzoek.

Het College van Bestuur heeft in 2010 opnieuw een subsidie toegekend aan het 3RRC, om zo de uitvoering van systematic reviews voor dierproeven te faciliteren en te bevorderen.

Het 3RRC zoekt actief samenwerking met de sector en stakeholders om kennis, ontwikkeling en toepassing van SRs te bevorderen. Zo is er sinds 2010 bijvoorbeeld een nauwe samenwerking met het UMC onderzoeksthema 'complexe medische interventies' van het NCEBP (Nijmegen Centre for Evidence Based Practice), de medische bibliotheek en het Dutch Cochrane Centre in Amsterdam. Deze interdisciplinaire samenwerking heeft als grote voordelen dat de kennis, ervaring en inzichten opgedaan vanuit de kliniek leiden tot een versnelling van de introductie van systematic reviews voor dierproeven.

› Controle en toetsing

Het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen werkt volgens alle geldende richtlijnen en wetgeving aangaande het gebruik, huisvesting en verzorging van proefdieren:

- Wet op de dierproeven (Stb. 1977, 67; Wijzigingswetten Stb. 1997, 29, Stb. 2003, 399)
- Dierproevenbesluit (Stb. 1985, 735)
- Regeling Huisvesting en Verzorging Proefdieren (GZB/VVB 2148400); Stb. 2001, 27)
- Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (Publicatieblad Nr. L 276 van 20/10/2010)
- Aanvullende richtlijnen Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA; www.felasa.eu en www.lal.org.uk) zoals bijvoorbeeld de richtlijnen met betrekking tot de gezondheidsbewaking

Alle dierexperimenten die in het CDL plaatsvinden, worden getoetst door de Dier Experimenten Commissie van de Radboud Universiteit (RUDEC). De RUDEC is een door de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport erkende, universitaire commissie. De commissie gaat na of het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang van een dierproef opweegt tegen het ongerief dat de betrokken proefdieren zullen ondervinden. Deze (ethische) toetsing gebeurt aan de hand van de wettelijke regelingen zoals vastgelegd in de Wet op de dierproeven en in het Dierproevenbesluit. Daarnaast brengt de DEC beleidsadviezen uit aan het College van Bestuur van de Radboud Universiteit als vergunninghouder (zie jaarverslag Dier Experimenten Commissie Radboud Universiteit Nijmegen).

De commissie screent alle DEC-aanvragen op de proefdierkundige welzijnsaspecten en adviseert de DEC. Daarnaast houden zij toezicht op het naleven van de wet en het welzijn van de proefdieren.

De werkzaamheden van de CDL medewerkers zijn gericht op huisvesting van proefdieren, verzorging en uitvoering van dierexperimenten. Daarnaast zijn zij nauw betrokken bij de dagelijkse controle van het welzijn van de proefdieren.

Markt

In 2010 hebben 37 afdelingen van het UMC St Radboud, 5 afdelingen van de Radboud Universiteit en 17 externe klanten diensten afgenomen van het CDL. Het aantal externe opdrachten is verminderd door de beslissing van het College van Bestuur van de Radboud Universiteit dat externe opdrachtgevers zelf vergunninghouder dienen te zijn of een expliciet samenwerkingsverband dienen te hebben met een van de afdelingen van het UMC St Radboud.

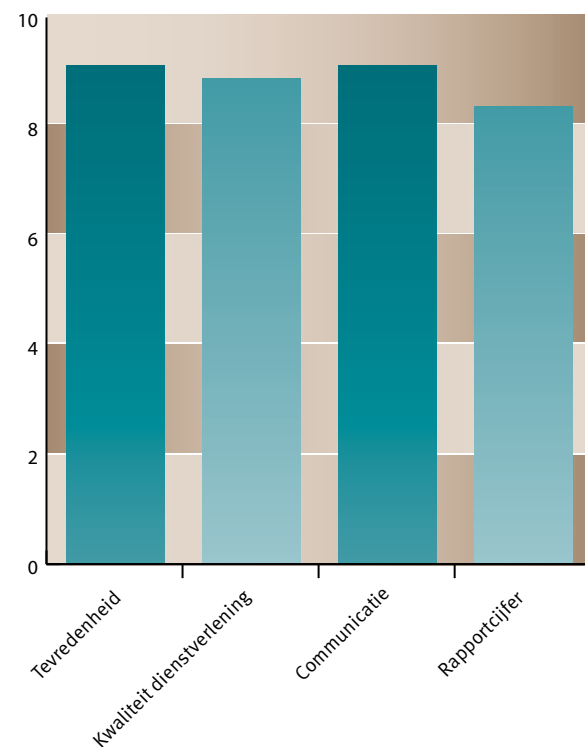
Zie bijlage 5.1 voor een overzicht van herkomst van klanten.

› Klanttevredenheid

Onderzoekers die binnen het CDL zelf deelnemen aan proefdierkundig onderzoek, zijn in juni middels een klantenenquête gevraagd naar de mate van tevredenheid, de kwaliteit van de dienstverlening en de communicatie door de CDL medewerkers. Zij gaven een gemiddeld rapportcijfer van 8,36.



Klanttevredenheid gemiddelde scores van 1 juni 2010 - 1 juli 2010



› Preclinical Imaging Centre (PRIME)

Samen met de afdelingen Celbiologie, Nucleaire Geneeskunde, Radiologie, Radiotherapie en Reumatische Ziekten is in de onderverdieping van het CDL het Preclinical Imaging Centre (PRIME) gerealiseerd. Dit centrum beschikt over state-of-the-art apparatuur voor in vivo imaging van kleine dieren: MRI (7 Tesla, 11.7 Tesla), PET/CT, SPECT/CT, bioluminescence imaging and in vivo multi-photon microscopy. PRIME biedt een bundeling van imaging faciliteiten voor wetenschappelijk biomedisch en preklinisch onderzoek met proefdieren.

› Primatenonderzoek

In opdracht van het Centraal Dierenlaboratorium Nijmegen (CDL) van het UMC St Radboud en het Donders Institute van de Radboud Universiteit heeft de werkgroep “Primatenonderzoek binnen CDL Nijmegen” een rapport uitgebracht met als missie “Het verbeteren, optimaliseren, ondersteunen en coördineren van hoogwaardig proefdier onderzoek op een ethisch, maatschappelijk en wetenschappelijk verantwoorde wijze, ten dienste van kennis vermeerdering van het centraal zenuwstelsel en uiteindelijke medische (neurodegeneratieve) toepassingen.” Het onderzoek heeft geleid tot een strategisch advies naar het College van Bestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud over nieuwe huisvesting en het verplaatsen van onderzoeksofstellingen voor de primaten naar het CDL om redenen van welzijn en gezondheid van dier en personeel. Indien de middelen hiervoor beschikbaar worden gesteld, kan er in 2011 met de uitvoering van deze plannen worden begonnen.

Medewerker

De formatie op peildatum 31-12-2010 is 43,2 fte (49,4 fte op 31-12-2009). Ondanks de formatiereductie is het ziekteverzuim gedaald naar 5,8% (9,0% in 2009), mede dankzij een proactieve inzet op gezondheidsmanagement.

Zie bijlage 5.2 formatieoverzicht en bijlage 5.3 overzicht ziekteverzuim.

› Kennisonderhoud

Opleiding wordt op maat gegeven. Onder andere via lezingen, door inspectie en onderzoekers, onderwijs in statistiek, deelname aan themadagen en symposia. In 2010 is een vervolg gegeven aan de workshop ‘Betrokken werken’. Deze workshop legt een relatie tussen de werkinspanning die geleverd wordt en het bedrijfs- en werkresultaat bekeken vanuit de aspecten rollen/verantwoordelijkheden, stressfactoren en verbeteracties. Dit wordt in 2011 tweeledig opgevolgd: A) met workshops gericht op de realisatie van verbeterdoelen ter bevordering van het werkproces bedacht en uitgewerkt door de medewerkers zelf; B) medewerkers formuleren individuele leerdoelen die onderdeel zijn van de nieuwe jaargesprekscyclus ‘Dialogoog en maatwerk’.

Twee CDL-medewerkers zijn in 2010 geslaagd voor de BBL opleiding biotechnicus en twee medewerkers zijn deze opleiding gestart.

Zie bijlage 5.4 opleidingsoverzicht.

Buddy Rat

› Stressreductie bij doof-blinde ratten met behulp van buddy-rat

In het onderzoek naar aangeboren slechthorendheid en slechthorendheid wordt gebruik gemaakt van gecontroleerd gefokte ratten met dezelfde symptomen (Myo-7a ratten). Uit ervaring blijken deze dove en/of blinde ratten gevoeliger te zijn voor invloeden van buitenaf en stressvoller te reageren op verstoring van hun leefruimte dan hun gezonde soortgenoten.

Op initiatief van een van onze medewerkers, gebaseerd op waarnemingen uit de landbouw, is een klein experiment ingezet waarbij de doof-blinde ratten gezelschap krijgen van een gezonde soortgenoot, een zogenaamde buddy-rat. Via observatie is vastgesteld dat de doof-blinde ratten minder stereotiep gedrag vertonen, zoals minder rondjes rennen in de bak en in plaats daarvan naast de buddy-rat gaan zitten in de aangeboden huisjes.

Een lager stressniveau komt het onderzoek ten goede. Doordat er minder variatie (hormonaal, fysiek) is tussen de dieren binnen een groep, zijn de resultaten meer gestandaardiseerd ten gunste van de statistiek. Voor de dieren is deze ontwikkeling uiteraard ook positief aangezien het welzijn duidelijk verbetert als door de “social support” van de buddy-ratten het stressniveau wordt verminderd.



Middelen

› Achterstallig onderhoud

In 2010 is een forse inhaalslag gerealiseerd in het onderhoud aan de locatie Nijmegen. De brandmeldinginstallatie is vernieuwd, het gebouwbeheerssysteem is grotendeels vervangen en gerenoveerd en door het plaatsen van een tweede luchtventilatieschacht heeft het CDL nu een redundant ventilatiesysteem. Hierdoor zijn high risk managementvraagstukken substantieel opgelost, zoals bijvoorbeeld het risico dat uitval van de luchtventilatie langer dan 6 uur met zich meebrengt. Uitval kan tot het overlijden van proefdieren leiden, met als gevolg een mogelijk miljoenenverlies aan onderzoeksresultaten en proefdieren. Dankzij het nieuwe ventilatiesysteem is dit risico gedekt.

› Nieuwbouw fokpaviljoen

Eind 2010 is het nieuwe fokpaviljoen opgeleverd. In dit fokpaviljoen worden alleen speciale genetisch gemodificeerde lijnen gefokt die niet commercieel verkrijgbaar zijn. Omdat de oude voorziening niet meer voldeed aan de moderne hoge kwaliteitseisen, is een volledig nieuwe state-of-the art faciliteit gebouwd. De huidige foklijnen worden gesaneerd, zodat zij gaan voldoen aan de Europese norm, namelijk de FELASA gezondheidseisen.

› Financiën

Een volledig financieel overzicht van het CDL is te vinden in bijlage 5.5.



1

Bijlagen

Innovatief onderzoek

1.1. Output CDL

Tijdschriften

A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible.
Hooijmans CR, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M.
Altern Lab Anim. 2010 May;38(2):167-82.PMID: 20507187

Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed.
Hooijmans CR, Tillema A, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M.
Lab Anim. 2010 Jul;44(3):170-5. Epub 2010 Jun 15.PMID: 20551243 <http://la.rsmjournals.com/cgi/content/full/44/3/170>

Health Technology Assessment as a template for assessments in laboratory animal science with a focus on phenotyping protocols.
Thon R, Ritskes-Hoitinga M, Vondeling H.
Animal Welfare 2010, 19, 93-100.

FELASA recommendations for the education and training of laboratory animal technicians: Category A.
Weiss, J, Bukelskiene, V., Chambrier, Ph., Ferrari, L., van der Meulen, M., Moreno, M., Mulkens, F., Sigg, H., Yates, N.
Lab Anim. 2010 Jul;44(3):163-9. Epub 2010 Apr 28.PMID: 20427379

Systematische Reviews van dierproeven. Over het ethisch belang voor dier én mens van het verhogen van de wetenschappelijke kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek.
Rob de Vries, Marlies Leenaars, Gert-Jan van der Wilt, Merel Ritskes-Hoitinga.
Tijdschrift voor Gezondheidszorg en ethiek 20(3), 95-99, 2010.

The Gold Standard Publication Checklist (GSPC) for improved design, reporting and scientific quality of animal studies: GSPC versus ARRIVE guidelines.
Hooijmans C, de Vries R, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M.
Lab Anim. 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]. PMID: 21088032

Improving planning, design, reporting and scientific quality of animal experiments by using the Gold Standard Publication Checklist, in addition to the ARRIVE guidelines.
Hooijmans CR, De Vries R, Leenaars M, Curfs J, Ritskes-Hoitinga M.
Br J Pharmacol. 2010 Nov 22. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01128.x.
[Epub ahead of print]PMID: 21091655 [PubMed - as supplied by publisher]

Bijdrage boeken

Alternatives: Refinement, reduction and replacement of animal uses in the life sciences.
Lisbeth E. Knudsen, Marlies Leenaars, Bart Savenije, Merel Ritskes-Hoitinga. In: Handbook of Laboratory Animal Science (2010), 3rd. edition. CRC Press. Editors Jann Hau and Steven J. Shapiro. Chapter 22.

Nutrient Requirements, Experimental Design, and Feeding Schedules in Animal Experimentation.
Jo Curfs, André Chwalibog, Bart Savenije, and Merel Ritskes-Hoitinga. In: Handbook of Laboratory Animal Science (2010), 3rd. edition. CRC Press. Editors Jann Hau and Steven J. Shapiro. Chapter 12.

Phenotyping of genetically modified mice.
Rikke Westh Thon, Merel Ritskes-Hoitinga, Hilary Gates, Jan-Bas Prins.
In: The UFAW handbook of the care and management of laboratory and other research animals. Wiley-Blackwell, Oxford. Editors R Hubrecht and J Kirkwood. Chapter 5 (61-75).

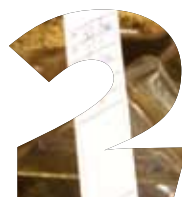
Nutrition, feeding and animal welfare.
Bart Savenije, Jan Strubbe, Merel Ritskes-Hoitinga.
In: The UFAW handbook of the care and management of laboratory and other research animals (2010). Wiley-Blackwell, Oxford. Editors R Hubrecht and J Kirkwood. 8th edition, Chapter 14 (183-93).

Impact of handling, radiotelemetry and food restriction.
Timo Nevalainen, Marlies Leenaars, Vladiana Crljen, Lars Friis Mikkelsen, Ismene Dontas, Bart Savenije, Carlijn Hooijmans, Merel Ritskes-Hoitinga. In: The COST manual of laboratory animal care and use: Refinement, Reduction and Research. Bryan Howard, Gemma Peretta, Timo Nevalainen (editors). Taylor and Francis Group, chapter 10 (p. 227-256).

Lezingen
Workshop rond stellingen met betrekking tot de nieuwe biotechnicus Merel Ritskes-Hoitinga Themadag Biotechnische Vereniging. 15 april 2010, CDL Nijmegen.
Landelijke enquetes rond het zoeken naar en implementeren van de 3V's; Workshop Rapportage voor deelnemers, belanghebbende en geïnteresseerden - Workshop in het kader van ZonMW project Judith van Luijk, Marlies Leenaars, Merel Ritskes-Hoitinga ijmegen, 19 mei 2010
Systematic reviews (SR) lead to evidence-based Laboratory animal science. Ritskes-Hoitinga, M., Hooijmans, C., Curfs, J., de Vries, R., & Leenaars, M FELASA-Scandlas conference, Helsinki, 14-17 June 2010
Systematic reviews of animal experiments: practical implications M. Leenaars FELASA-Scandlas conference, Helsinki, 14-17 June.
Improving implementation of 3R knowledge - Outcome of a national workshop van Luijk J., Y. Cuijpers, L. van der Vaart, M. Leenaars, M. Ritskes-Hoitinga FELASA-Scandlas conference, Helsinki, 14-17 June 2010
Tissue Engineering and the Reduction & Replacement of Laboratory Animals Rob de Vries FELASA-Scandlas conference, Helsinki, 14-17 June 2010
Workshop on Systematic reviews, including the enhanced 3Rs search. Marlies Leenaars, Merel Ritskes-Hoitinga FELASA-ScandLAS conference, Helsinki, 14-17 June.
Improving implementation of 3R knowledge - which way to go? van Luijk J., Y. Cuijpers, L. van der Vaart, M. Leenaars, M. Ritskes-Hoitinga FELASA-ScandLAS conference, Helsinki, 14-17 June.
Het hoe en waarom van systematic reviews van dierproeven Merel Ritskes-Hoitinga NCEBP thema 2 sessie rond systematic reviews dierproeven en de waarde bij kennissynthese en translationeel onderzoek. 30 september 2010, Nijmegen.
Introduction of systematic reviews of animal studies: parallel with Cochrane Collaboration. M. Leenaars. NCEBP thema 2 sessie rond systematic reviews dierproeven en de waarde bij kennissynthese en translationeel onderzoek. 30 september 2010, Nijmegen.
Pecha Kucha presentatie: Dierproeven 2.0. M. Leenaars Reshape bijeenkomst UMC St Radboud, Nijmegen 12 oktober 2010.
Zenvol leven Merel Ritskes-Hoitinga Symposium over stress, burnout en bevlogenheid op het werk. Groningen, 14 oktober 2010. http://www.kwartiermakingroningen.nl/2010/Symposium_Stress_Burn-out_Bevlogenheid/programma.php
(h)erkenning van burnout klachten en wat er aan te doen Merel Ritskes-Hoitinga Gastpreker op vrouwennetwerkavond DIVAS, UMC St Radboud. 1 november 2010.
Diervverzorgers & Biotechnici - Waardevolle schakels in het toepassen van de 3V's Judith van Luijk Biotechnische Dagen, 9 - 11 november 2010, Veldhoven
Implantation and Evaluation of a Bioscaffold in a Rat Model for Diaphragmatic Hernia KM Brouwer, RH Verstegen, D Reijnen, TG Hafmans, RG Wismans,WF Feitz, HW van Hees, PN Dekhuijzen, WF Daamen, TH van Kuppevelt, RM Wijnen ATS2010, IEEE 19th Asian Test Symposium, Shanghai, China, December 2010

Posters
The effect of food restriction and diet composition on variations in growth and physiology of laboratory rats. Jo Curfs, Marlies Leenaars, Marloes Moraal, Henk Arnts, Bart Savenije, Kim Smeets & Merel Ritskes-Hoitinga. ESLAV/ECLAM meeting Toulouse, 26-28 September 2010.
Systematic reviews of animal experiments: combining excellence in science and animal welfare. Marlies Leenaars, Carlijn R Hooijmans, Rob de Vries, Merel Ritskes-Hoitinga. EPAA workshop 4 Oct. 2010, Brussels.
Systematic reviews of animal experiments: combining excellence in science and animal welfare. Marlies Leenaars, Carlijn R Hooijmans, Rob de Vries, Merel Ritskes-Hoitinga. BCLAS meeting, 25-26 October 2010, Luik, België.
Systematic reviews of animal experiments: combining excellence in science and animal welfare. Marlies Leenaars, Carlijn R Hooijmans, Rob de Vries, Merel Ritskes-Hoitinga. EPAA meeting, 30 November 2010, Brussels.





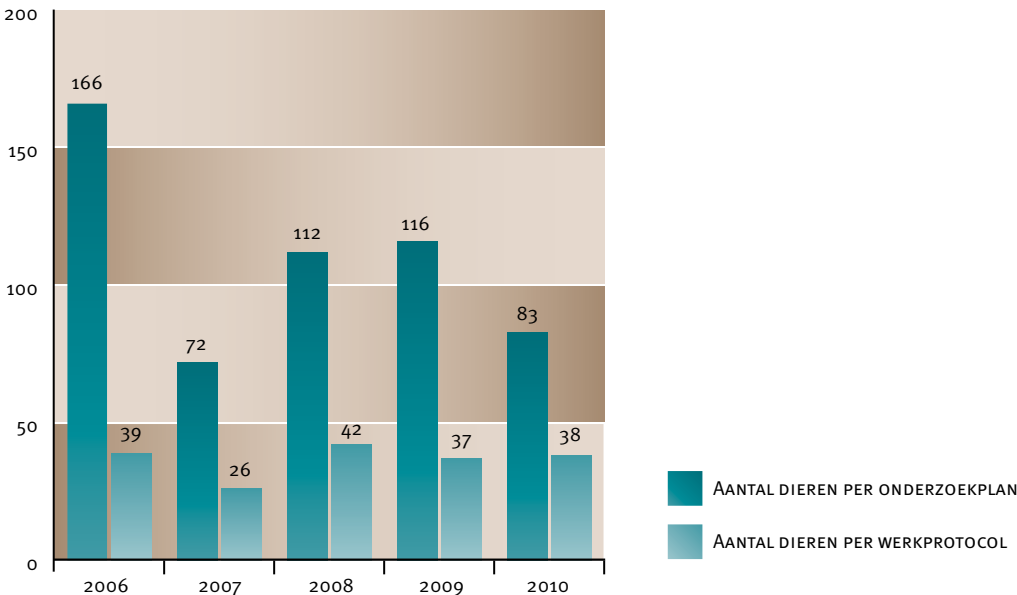
2.1. Meerjarentrend (2006-2010) aantal proefschriften

Fig. aantal proefschriften waarbij het Centraal Dierenlaboratorium betrokken was

	bijdrage CDL	totaal UMC	percentage (%)
2006	21	93	22,6
2007	28	114	24,6
2008	16	99	16,2
2009	23	106	21,7
2010	20	132	15,2

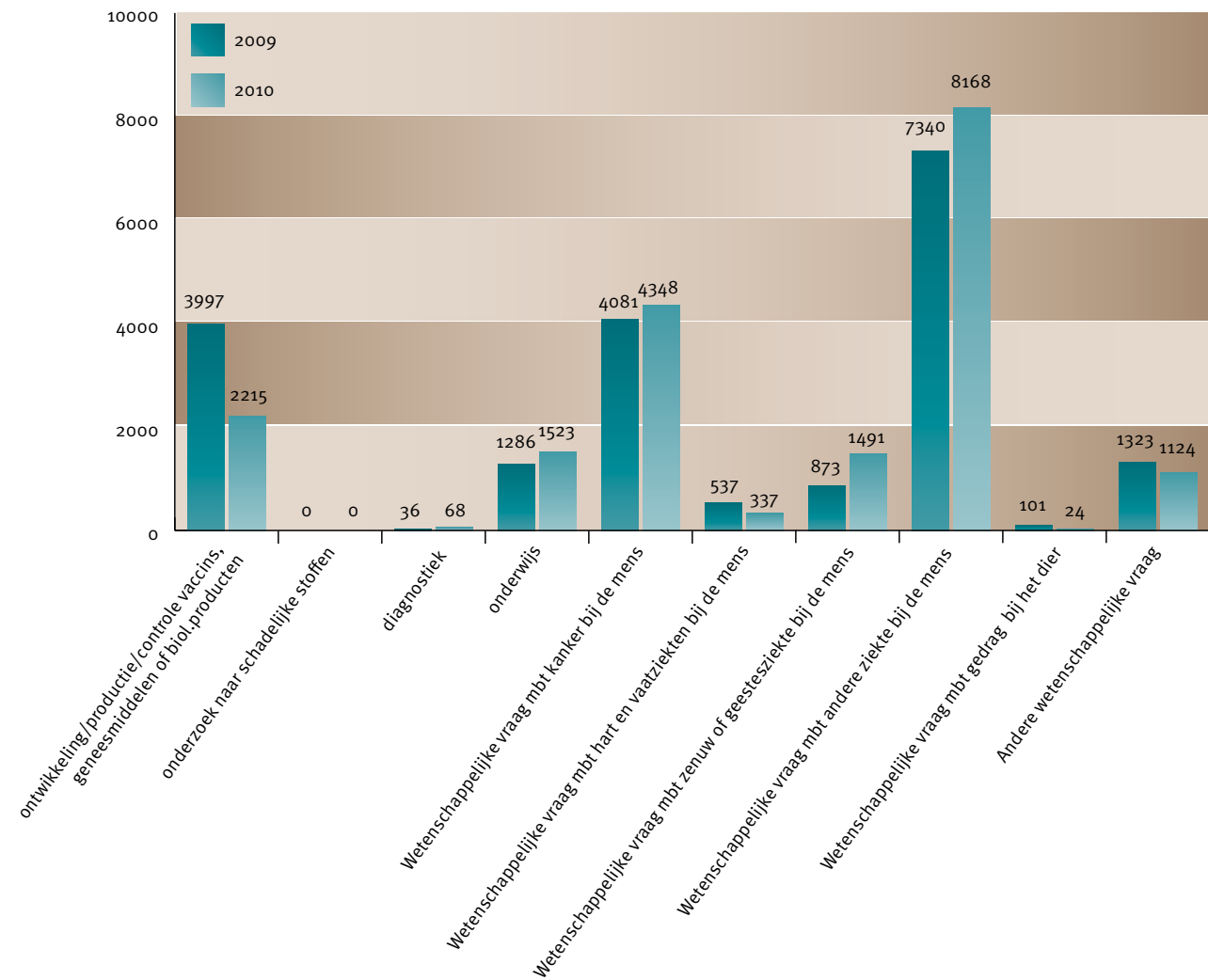
2.2. Meerjarentrend (2006-2010) dieren per onderzoeksplan en werkprotocol

Fig. aantal dieren per onderzoeksplan (=DEC-aanvraag) en werkprotocol (= 1 studie)



2.3. Meerjarentrend (2009-2010) dieren per onderzoeksdoel

Fig. aantal dierexperimenten uitgesplitst naar doel



2.4. Proefschriften

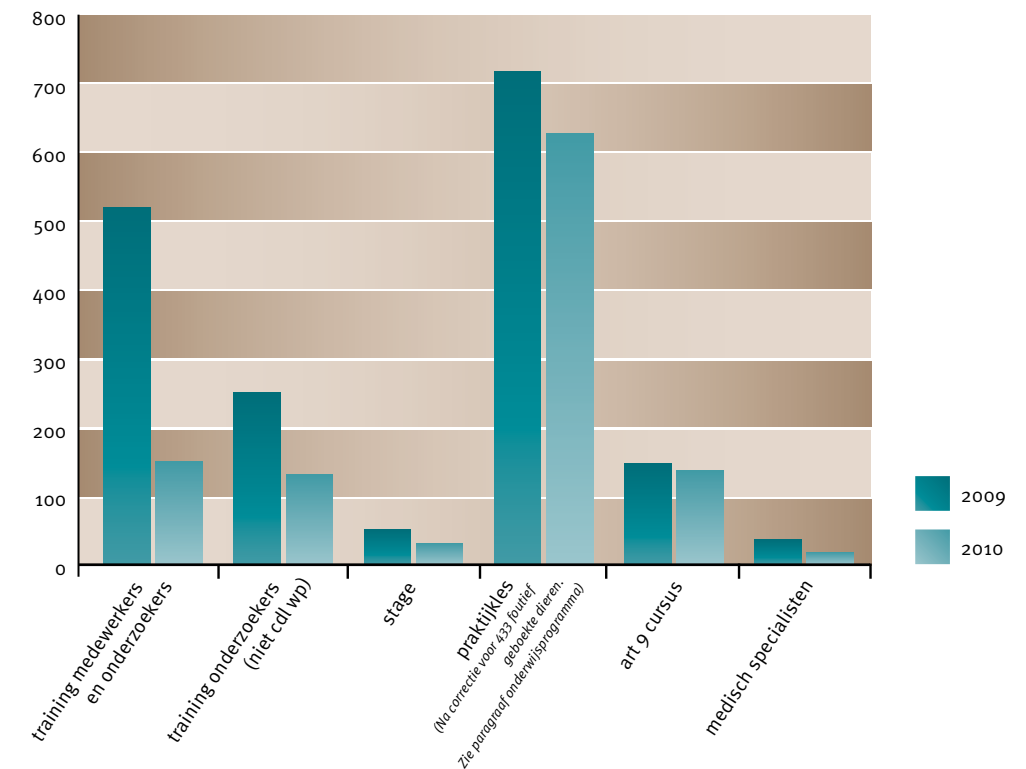
UMC St Radboud
Bavel, Casandra Catharina Anna Wilhelmina van / Apoptosis-induced chromatin modifications in lupus
Boode, Willem-Pieter de / Neonatal hemodynamic monitoring: validation in an experimental animal model
Chai Yi Ann, Louis / Host-pathogen interaction in aspergillus infection
Dimke, Henrik / Physiology of the distal convolution: convergence of electrolyte transport pathways
Geurts, Jeroen / The doctor within: disease-regulated local gene therapy for rheumatoid arthritis
Geutjes, Petrus Johannes / Novel tools for tissue engineering: development and evaluation of collagen-based biomaterials
Glaudemans, Robertus Paulus Maria / The distal convoluted tubule: understanding its role in electrolyte handling
Jong, Gabrielle Mirjam de / Adjuvant radioimmunotherapy in experimental colorectal cancer
Junker, Rüdiger / Preclinical evaluation of novel calcium phosphate coated dental implants
Kavishe, Reginald Adolph / Human glutathione S-transferase polymorphisms and Plasmodium falciparum ATP-binding cassette transport proteins in malaria
Mooren, Robert Elisabeth Clemens Maria / Some new perspectives on the effects of platelet-rich plasma
Nabuurs, Christine Ida Harmina Catharina / In vivo magnetic resonance spectroscopy of energy metabolism in mice

3 Bijlagen

onderwijs

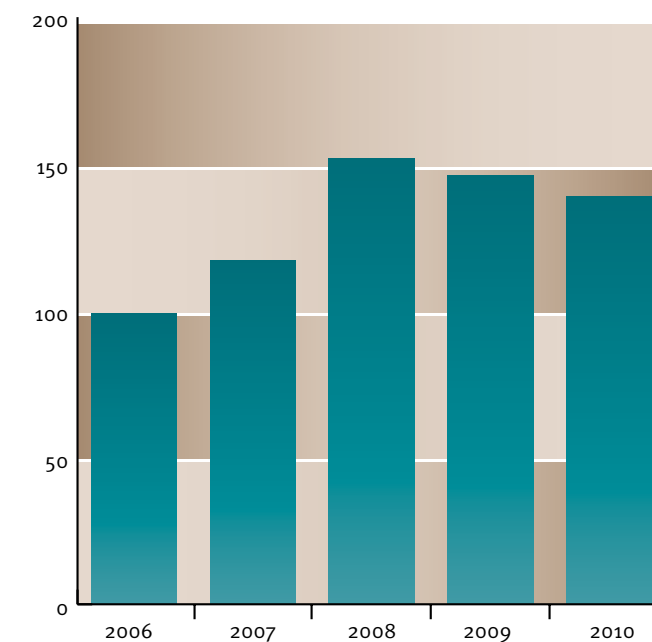
3.1. Meerjarentrend (2009-2010) dieren per onderwijsdoel

Fig. aantal dierexperimenten voor onderwijs uitgesplitst naar doel



3.2. Meerjarentrend (2006-2010) aantal deelnemers cursus proefdierkunde

Fig. meerjarentrend aantal deelnemers cursus proefdierkunde



Nienhuijs, Marloes Elisabeth Lucia / The role of natural equine growth factors in experimental bone engineering
Ophof, Ricardo / Construction and application of substitutes for oral mucosa in cleft palate repair
Rijnen, Wilhelmus Henricus Cornelis / Treatment modalities for osteonecrosis of hip and knee
Stollman, Tamar Hanna / Radionuclide imaging of angiogenesis: imaging of VEGF-A expression in tumors using a radiolabeled anti-VEGF monoclonal antibody
Tabassum, Afsheen / Surgical approaches in oral implantology: enhancing primary stability and peri-implant osteogenesis
Tan, Edward Camillus Thwan Han / Clinical and fundamental aspects of complex regional pain syndrome type I
Troost, Esther Gera Cornelia / Validation of PET imaging for non-invasive characterization of head and neck tumors
Veenbergen, Sharon / Cytokine inhibitors in arthritis: functional properties of naturally occurring soluble IL-18 receptor and SOCS3

Radboud Universiteit, Faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde en Informatica
Bremen, Peter / Measuring primate gaze shifts to study audio-visual evoked orienting
Schijndel, Jessica Elisabeth van / Towards candidate genes for schizophrenia: the APO-SUS/APO-UNSUS rat model and human association studies



3.3. Externe onderwijsbijdragen

Evidence-based medicine lecture on systematic reviews for animal experimentation. Merel Ritskes-Hoitinga, Nutrition education, FELASA cat. C course Oslo, 15 January 2010
Animal experiments at Central Animal Laboratory M. Leenaars, NCMLS Graduate course. Nijmegen, 12 februari 2010
Lecture: Laboratory Animal Science M. Leenaars, MSc students Animal Biology and Welfare from HAS Den Bosch/Writtle college UK, Nijmegen 9 maart 2010.
Omgevingsverrijking bij Laboratoriumdieren, Katholieke Hogeschool Sint-Lieven, Sint-Niklaas, Postgraduaat in Toegepast Diergedrag Filip Mulkens, 13 maart 2010
Veiligheid & Beroepsrisico's, Cursus Proefdierkunde voor Proefdierv verzorgers , Belgian Council for Laboratory Animal Science Filip Mulkens, 19 maart 2010
Hygiëne” & “Afvalbeheer, Cursus Proefdierkunde voor Proefdierv verzorgers , Belgian Council for Laboratory Animal Science Filip Mulkens, 19 maart 2010
Gezondheid van Proefdieren, Clusius College Alkmaar, BBL Proefdierv verzorging Filip Mulkens, 7 april en 12 mei 2010
Nutrition education Merel Ritskes-Hoitinga, Master Laboratory Animal Science, 22 March 2010. Veterinary University, Barcelona.
Themadag Biotechnische Vereniging: De nieuwe biotechnicus – focus op dierenwelzijn. Mede-organisatie CDL – biotechnische vereniging, CDL, 15 april 2010, Nijmegen
Ethical aspects of animal experimentation in tissue engineering research Rob de Vries, Marie Curie Initial Training Network MultiTERM (2010). Nijmegen
Lecture and tutorial on the ethical aspects of tissue engineering Rob de Vries, Erasmus Mundus Master of Bioethics (Radboud University Nijmegen Medical Centre, K.U. Leuven & University of Padova). Nijmegen
Workshop voor het ZonMW project “Landelijke enquetes rond het zoeken naar en implementeren van de 3V's” Judith van Luijk, 19 mei 2010
Searching for (3R) information and systematic reviews, Lecture and workshop M. Leenaars, Minor Innovative Strategies as Alternatives to Animal Testing at Hogeschool Utrecht, 31 August 2010.
Research at Central Animal Laboratory M. Leenaars, NCMLS Graduate course. Nijmegen, 16 september 2010
Systematic reviews of animal experiments. M. Leenaars and C. Hooijmans, One week education in module 5AMo1. November 2010
A gold standard publication checklist for improving quality of animal studies, fully integrate the 3Rs and to make systematic reviews feasible. Merel Ritskes-Hoitinga, Swiss Laboratory Animal Science Association. Continuing education in Laboratory Animal Science. November 9, Lausanne.
Definitive Surgical Trauma Care (DSTC) and Definitive Anesthetic Trauma Care (DATC), UMC St Radboud, Nijmegen, master class: Cursusonderdeel “Dutch legislation on Animal Experimentation” Filip Mulkens, 1 december 2010

3.4. Stage

stageonderwerp	opleiding	aantal studenten	aantal stageuren
dierv verzorging	Helicon	6	1260
	AOC, Horst	6	1026
biotechniek 3RRC	Helicon	4	1296
	HAS Den Bosch	1	576
	Writtle college	1	576
	WUR	1	532
anders	CAH Dronten	1	144
	HAS Den Bosch	1	252
		21	5662

3.5. Stageverslagen

De 3V's in de Praktijk - Exploratief Landelijk Onderzoek ter Verbetering van het Zoeken naar en Implementeren van 3V kennis, Eindscriptie in het kader van de minor communicatiewetenschappen, Judith van Luijk (MSc Dierwetenschappen, WUR)
Improving laboratory animal welfare; a critical evaluation of the quality of literature search strategies used in systematic reviews of animal experiments., Nieky van Veggel (MSc, Writtle college)
Invloed van TENS op pijn bij dieren, Veerle Boomer (HAS Den Bosch)
Inventarisatie & advies muizenfokkerijen, Eefke van der Zwalum (HAS Den Bosch)
Rapport Leveranciersbeoordeling, Roswitha Littel (CAH Dronten)



4

Bijlagen

Communicatie

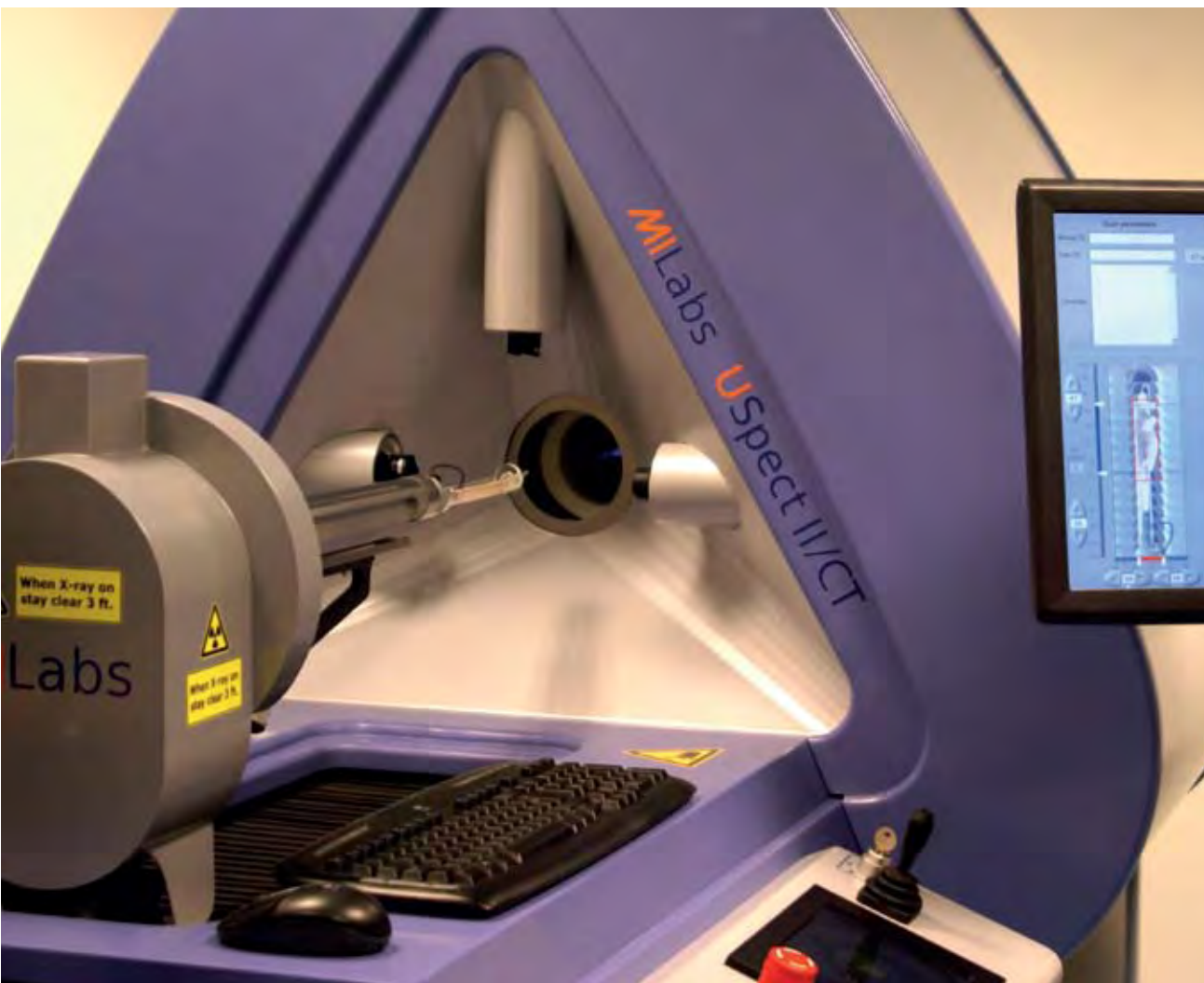
4.1. Media exposure

Kranten / tijdschriften

Geen gestampte muisjes meer. ANS, februari 2010
Rommelen met dierproeven; bijdrage aan artikel in NRC-wetenschapsbijlage, 1 mei 2010
Pijn te zien in gezicht proefmuis; bijdrage aan artikel in NRC-next 11 mei 2010
Pijn is op muizengezicht af te lezen; bijdrage aan artikel in NRC 11 mei 2010
Radbode betoog. Dierproeven: een modern offerritueel? Radbode 18, november 2010.
Verslag themadag 'de nieuwe biotechnicus – focus op dierenwelzijn'. B. Frieling Biotechniek, 49(3), 121-8
Bezoek Robert Molenaar aan het Centraal dierenlaboratorium in Nijmegen. Dorien van de Pol, Marlies Leenaars, Merel Ritskes-Hoitinga. Biotechniek, 49(4), 153-9.
Nieuw lab voor onderzoek Malaria, ANP, Gelderlander, De Stentor, De Limburger, De Twentse Courant Tubantia, Provinciale Zeeuwse Courant, Omroep Gelderland 17 mei 2010

TV

Vroege vogels, VARA, ivm wereldproefdierendag. Praktische toepassing van de 3V's in het dierenlab,
--



4.2. Bestuurlijke functies

Lidmaatschappen interne commissies binnen de Radboud Universiteit

Merel Ritskes
Lid klankbordgroep Radboud leiderschapscolleges
Lid begeleidingscommissie AIO project Toxicogenomics Meggie Pijnappel
Onderwijsevaluatiecommissie BMW (OMB 5 lijn = onderzoeksmethodologie)
Lid promotiecommissie G.M. de Jong. Adjuvant radioimmunotherapy in experimental colorectal cancer. 22 oktober 2010.
Marlies Leenaars
Hoofdvakcommissie Toxicologie
Hoofdvakcommissie Pathobiologie
Overlegcommissie GGO

Bestuurlijke activiteiten en lidmaatschappen buiten de Radboud Universiteit

Merel Ritskes
Lid Programmacommissie ZonMW "Dierproeven begrensd"
Lid Raad van Toezicht Stichting Informatie Dierproeven (SID)
Lid TRAIN (Three R alternatives initiating network)
Voorzitter working group 2 Refinement of procedures in COST action B24 Laboratory Animal Science and welfare http://biomedicum.ut.ee/costb24/
Lid management committee COST action B24 Laboratory Animal Science and Welfare
Lid Redactieraad Biocahiers NFU namens UMC St Radboud
Member scientific committee FELASA-ScandLAS symposium, "New paradigms in Laboratory Animal Science", Helsinki, 14-17 June 2010.
Leo Ennen
Tweede secretaris Biotechnische Vereniging Nederland
Penningmeester en secretaris Stichting Proefdierkundige Informatie
Acquisitie advertenties Biotechniek en uitgever Handboek Proefdierkunde
Marlies Leenaars
Lid van de Dierexperimentencommissie KNAW
Voorzitter van de Commissie van de Beroepsgroep van proefdierdeskundigen
Lid van de werkgroep Professionalisering proefdierdeskundigen
Dorien van de Pol
Lid LOKUP (Landelijk Overleg Kwaliteitsfunctionarissen Universitaire Proefdiercentra)

Meta-analyse: nieuw licht op dierexperimenteel onderzoek

De afdelingen Verloskunde en Gynaecologie, Farmacologie/Toxicologie en het Centraal Dierenlaboratorium (CDL) werken samen aan een nieuwe onderzoeksmethode binnen het veld van dierexperimenteel onderzoek: meta-analyse als onderdeel van een systematische review. Door gegevens, uit reeds verrichte afzonderlijke dierstudies, gezamenlijk te analyseren ontstaan nieuwe inzichten en kan de hoeveelheid gebruikte proefdieren in de toekomst sterk worden teruggedrongen. Een betoog van Joris van Drongelen.

HET BETOOG

Dierexperimenteel onderzoek draagt voor een groot deel bij aan de hedendaagse kennis van de medische wetenschap. Bij zowel geneesmiddelenonderzoek, onderzoek naar kanker als basaal fysiologisch onderzoek begint de onderzoekslijn vaak bij experimenten waarbij dieren betrokken zijn. In Nederland worden hiervoor een miljoen dieren per jaar gefokt, waarvan er uiteindelijk zo'n 600.000 gebruikt worden voor dierexperimenten. Hoewel dierexperimenteel onderzoek niet weg te denken is uit de hedendaagse medische wetenschap, is er een grote maatschappelijke weerstand tegen het gebruik van proefdieren.

Humane proefpersonen

Studies met humane proefpersonen worden al sinds lange tijd streng bewaakt door ethische commissies en zijn aan veel regels gebonden. Binnen de dierexperimentele wetenschap is er ook steeds meer aandacht voor ethische toetsing. Zo zijn dierexperimentencommissies (DEC) ingesteld om onderzoeksaanvragen te beoordelen

en af te wegen of de mogelijk verkregen kennis in verhouding staat tot het berokkende dierenleed. Daarnaast toetst deze commissie de inhoud van het onderzoek op haalbaarheid, geschiktheid van het diertype en de hoeveelheid te gebruiken proefdieren.

Een breed geaccepteerd fenomeen binnen de humane wetenschap is het verrichten van meta-analyses als onderdeel van systematische reviews. Volgens vertegenwoordigers van evidence-based medicine hebben meta-analyses de grootste bewijskracht binnen wetenschappelijk onderzoek. Meta-analyses zijn een manier om vergelijkbare studies niet als separate studies te beoordelen, maar de resultaten ervan te bundelen en te analyseren alsof het één grote nieuwe studie betreft. Hierdoor is het mogelijk om meer betrouwbare uitspraken te doen, waarbij gebruik wordt gemaakt van historisch verkregen data van een vaak zeer grote onderzoeksgroep. Hoewel deze methode van analyseren reeds een belangrijke plaats inneemt in de humane wetenschap, is hier op dierexperimenteel gebied relatief weinig aandacht voor.

Meta-analyse en proefdiereenescunde

Er zijn verscheidene redenen aan te dragen waarom meta-analyse nog niet ingebed is in de moderne proefdierekunde. De eerste reden is waarschijnlijk tijd. Een meta-analyse vergt een enorme tijdsinvestering. Allereerst moet er een zoekstrategie geformuleerd worden waarmee de studies uit verschillende literatuu databases geïdentificeerd worden. Vervolgens moeten de artikelen door onafhankelijke onderzoekers beoordeeld worden op relevantie en kwaliteit en moeten de te onderzoeken gegevens uit de artikelen gedestilleerd worden. Na uitgebreide analyse kan het uiteindelijke artikel geschreven worden. Hoewel het uitvoeren van een meta-



Joris van Drongelen: 'Het verrichten van systematische reviews en meta-analyses binnen de proefdierewetenschap kan het gebruik van proefdieren sterk verminderen.'

Foto: Frank Muller

analyse tijdrovend is, kost het niet veel meer tijd dan bedenken en uitvoeren van een enkel dierexperiment. Een tweede reden is gebrek aan expertise. De meeste onderzoekers betrokken bij dierproeven zijn niet opgeleid om meta-analyses uit te voeren en laten mogelijk om deze reden dit links liggen. Prof.dr. Merel Ritskes-Hoitinga, hoofd van het CDL, heeft onderwijs in meta-analyse toegevoegd aan de verplichte cursus proefdierekunde. Daarnaast heeft zij het 3RResearch Centre (3RRC) gelanceerd. Dit onderzoeksinstituut richt zich op ontwikkeling van richtlijnen voor, en het verrichten en ondersteunen van systematische reviews en meta-analyses op het gebied van dierproeven. Een derde beperkende factor in dierproefgerelateerde meta-analyse is de diversiteit aan dieren. Hoewel diermodellen gebruikt worden om uitspraken te kunnen doen over de mens, zijn de verschillende diermodellen niet altijd vergelijkbaar en is daardoor het samenvoegen van resultaten niet altijd mogelijk. Dit brengt echter ook voordelen met zich mee, omdat meta-analyse daarmee tevens de verschillen tussen de modellen inzichtelijk maakt.

Vaataanpassingen

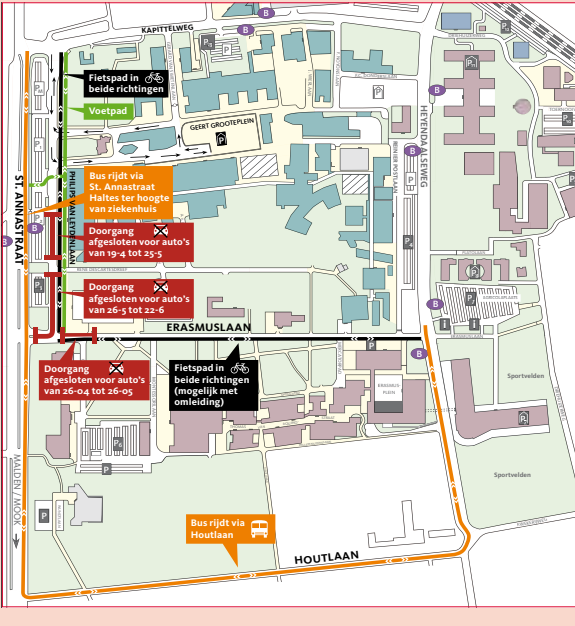
Een van de onderzoekslijnen van de afdeling Verloskunde en Gynaecologie, in nauwe samenwerking met de afdeling Farmacologie/Toxicologie, richt zich op de vaataanpassingen in de zwangerschap en de daaraan gerelateerde ziektebeelden (zoals pre-eclampsie). Binnen dit vakgebied wordt onder andere veel gebruik gemaakt van proefdiere modellen en wordt onderzoek gedaan op verschillende vaatgebieden. Bij het bestuderen van de literatuur over aanpassingen van darmvaten in de zwangerschap leken er veel tegenstrijdigheden gerapporteerd te worden en rees het idee om de beschikbare literatuur, in samenwerking met het 3RRC, te bestuderen door middel van meta-analyse.

Na het formuleren van de zoekstrategie werden 312 studies geïdentificeerd. Door twee onafhankelijke onderzoekers werden hieruit 52 artikelen geselecteerd op bruikbaarheid. Uit deze studies werden verscheidene gegevens verkregen en geanalyseerd met behulp van een statistisch programma. Uit de analyses van de gegevens bleek dat bepaalde vaataanpassingen sterk veranderen ten gevolge van zwangerschap, maar dat dit sterk afhankelijk was van het gebruikte diermodel. Hierdoor is het inzichtelijk geworden dat sommige vaataanpassingen universeel zijn in alle diermodellen, maar dat andere vaataanpassingen proefdiertype-specifiek zijn. Deze studie toont daarmee het belang van het verrichten van meta-analyses en draagt waarschijnlijk bij aan gerichter, en daarmee verminderd, gebruik van zwangerschapsgerelateerde (proefdiere)modellen. Te verwachten valt dat het verrichten van systematische reviews en meta-analyses een steeds belangrijkere plaats binnen de proefdierewetenschap zal gaan innemen. Dit zal er toe leiden dat proefdiere modellen efficiënter ingezet kunnen worden en dat het gebruik van proefdieren hiermee mogelijk sterk verminderd kan worden. ■

Joris van Drongelen is promovendus en gynaecoloog in opleiding.

Rondje Heijendaal

Vanaf 26 april wijzigt wederom de situatie aan de Philips van Leydenlaan en Erasmuslaan in het kader van de werkzaamheden voor Rondje Heijendaal. Deze werkzaamheden hebben invloed op de bereikbaarheid van het UMC St Radboud, met name aan de West-kant van ons terrein. Voor uitgebreide informatie zie intranet (Mededelingen) en www.umcn.nl/werkzaamheden.



Dierproeven: een modern offerritueel?

'Zijn dierproeven niet gewoon een modern offerritueel?', werd mij eens indirect gevraagd. Deze vraag had ook direct gesteld mogen worden. Kritische vragen houden de geest scherp. De vraag over het offerritueel houdt me sindsdien bezig als een koan (zenvraag). Hoe rationeel gaan we om met dierproeven?

HET BETOOG

Dierproeven worden uitgevoerd voor onderwijs en onderzoek, ter verbetering van welzijn en gezondheid van mens en dier. We hebben hiermee grote vooruitgang geboekt. De vooruitzichten voor kankerpatiënten zijn sterk verbeterd. En de ontwikkeling van vaccinatie-therapie, waarbij chemotherapie niet meer nodig is, is fantastisch. Toch knaagt het regelmatig: doen we echt ons uiterste best om beter te worden? Durven we binnen de wetenschap kritische vragen rond dierproeven diepgaand te bediscussiëren? Recentelijk hoorde ik een voordracht van Gert ter Horst, neurobioloog in Groningen, over het feit dat voor het depressieonderzoek vooral gewerkt is met mannelijke proefdieren en proefpersonen, terwijl depressie twee/drie keer zo vaak bij vrouwen voorkomt. Bepaalde antidepressiva werken te vaak averechts bij vrouwen. Ter Horst besloot daarom twintig jaar geleden om met vrouwelijke dieren te gaan werken, een logische stap. Echter, zijn publicaties werden niet geaccepteerd, omdat iedereen altijd met het mannelijke geslacht

werkte. Dus ook al is het fout, omdat iedereen het fout doet, moet jij het ook fout doen, want anders is het niet vergelijkbaar. De wereld op zijn kop. Waarom is de wetenschap soms zo vasthoudend? Wetenschap moet toch dynamisch en vernieuwend zijn? En dan kom ik terug op de vraag van het offerritueel. Wij mensen willen graag denken dat we de zuivere rede toepassen, maar Spinoza vertelde ons al dat we vooral

'De kennis die er al is, wordt voor dierproeven nauwelijks of niet benut voor verdere studies?'

geleid worden door passie. Slechts enkelen van ons weten de rede toe te passen. Het voorbeeld van Gert ter Horst is er één van velen. Daarom ben ik een zen-fan. Pas als we onszelf bewust zijn van wie we zijn, kunnen we de ratio echt gebruiken.

Rationeel

Kritische vragen roepen weerstand op, laat het zo zijn. Hoe rationeel gaan we om met dierproeven? Veel collega's zullen zeggen, zeer rationeel, maar ik vraag het me af. Wij zijn twee jaar geleden het pad ingeslagen van de systematische reviews. Dit systeem is binnen de medische wetenschap zo'n twintig jaar geleden geïntroduceerd en nu een 'must' voor clinical trials. Systematische reviews, het benutten van de kennis die er al is voor verdere studies, worden als eis gesteld door fondsen en tijdschriften in de humane geneeskunde. Verwonderlijk dat diezelfde medische wetenschap het voor dierproeven nog niet eist. Sterker nog, de eisen die door veel tijdschriften aan dierproeven worden gesteld, is ronduit belabberd. Daardoor zijn goede systematische reviews niet eens mogelijk. Dit is volkomen onlogisch. De kennis die er al is, wordt nauwelijks of niet benut voor verdere studies? Jammer, want dit zou leiden tot snellere innovatie, zonder onnodige dierproeven. Onze voorlopige ervaring met twee systematische reviews (na afloop van promotietrajecten) laat zien dat de keuze van het diermodel een andere was geweest, als de beschikbare informatie eerst gedegen was geanalyseerd. Dierproeven kunnen en moeten dus rationeler worden gedaan.

"Maffia"

De Cochrane collaboration is een wereldwijde organisatie, waarbinnen klinici en wetenschappers zich op vrijwillige basis bezighouden met het vervaardigen, actueel houden en verspreiden van systematische literatuuroverzichten. Het ging indertijd van start met een aantal pioniers. Ze werden door de gevestigde orde van onderzoekers uitgemakkt voor "maffia". Nu is deze methode niet meer weg te denken en vormt deze de basis voor evidence-based medische wetenschap. Het brengt gezondheidswerkers en onderzoekers adequaat en snel op de hoogte van de best beschikbare kennis. Ik hoop en verwacht dat de systematische reviews van dierproeven, door deze historische ervaring, dezelfde weg sneller zullen doormaken.

Merel Ritskes-Hoitinga, hoogleraar Proefdierekunde



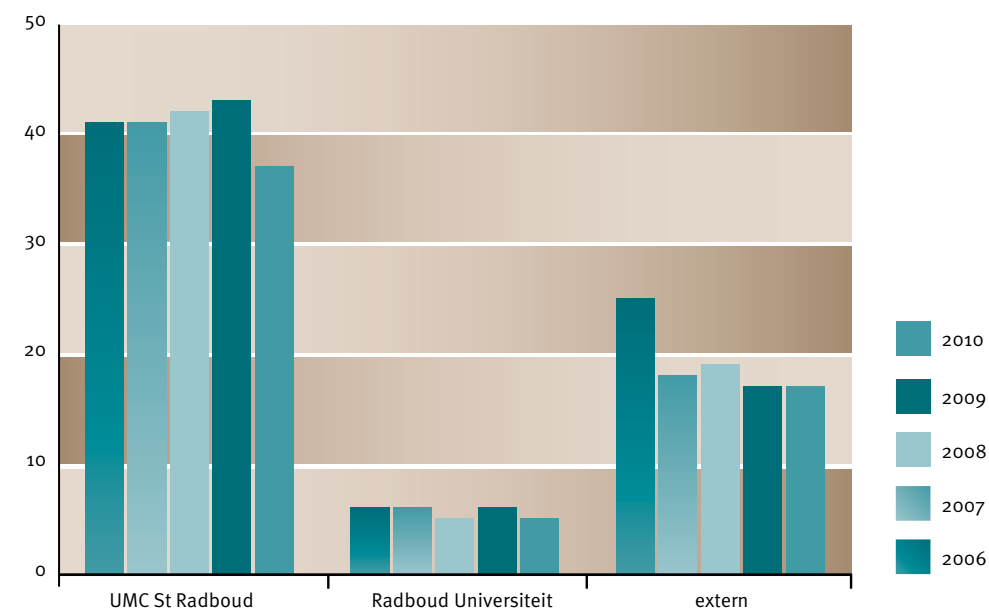
Prof.dr. Merel Ritskes-Hoitinga: 'Dierproeven kunnen en moeten rationeler worden gedaan.'

5 Bijlagen

Organisatie

5.1. Klanten

Overzicht afdelingen UMC St Radboud en Radboud Universiteit en externe instellingen die gebruik maken van de diensten van het CDL

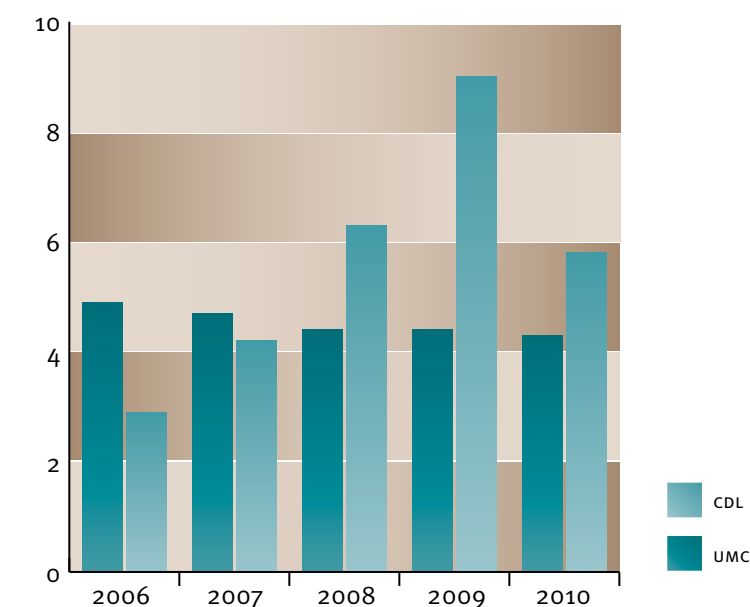


5.2. Formatie

Verdeling formatie naar functie

	fte	fte	fte	fte	fte
	per 31-12-2006	per 31-12-2007	per 31-12-2008	per 31-12-2009	per 31-12-2010
Dierv verzorging	14,8	13,2	15,2	16,0	12,9
Biotechniek	13,8	12,2	13,6	13,6	12,2
Analytisch personeel	4,1	3,9	3,9	3,1	2,1
Onderwijs/onderzoek	2,9	3,6	5,7	5,8	3,6
Management	3,0	4,7	4,5	5,4	5,4
Ondersteuning	3,7	4,5	4,8	4,1	4,1
Overig	1,4	1,8	2,0	1,0	1,0
Totaal fte	43,7	43,9	49,7	49,0	41,3

5.3. Ziekteverzuim



5.4. Opleiding

cursus	deelnemer
Workshop 1-meting betrokken werken	49
Presentatie Jaarplan 2011	40
Toelichting op werkwijze inspectie, VWA, Frank van den Broek en Eric Koopmans	32
Stand van zaken malariaonderzoek, lezing Robert Sauerwein	26
Presentaties Biotechnische dagen	25
Themadag "De nieuwe biotechnicus-focus op dierenwelzijn"	8
Opfriscursus interne auditing, TNO Management Consultants	5
BBL opleiding Biotechniek	4
Bio-imaging in experimental research: state of the art technology and animal models. Strategies to cope with animal health and human safety in bio-imaging core facilities.	2
Middle Management A, IMK Opleidingen	1
Middle Management B	1
Cursus Algemene Primatenbiologie voor (dier)managers, biotechnici en dierv verzorgers die met primaten werken	1
Systematische reviews en meta-analyse (K71)	1
Working with EndNote X2	1
Systematische reviews en meta-analyse (K71)	1
Felasa 2010 New Paradigms in Laboratory Animal Science	4
Diverse individuele cursussen	4

5.5. Kerncijfers

Kerncijfers overzicht Centraal Dierenlaboratorium						
	Omschrijving	2006	2007	2008	2009	2010
Baten	Toewijzing budget	249.195	276.256	282.467	610.137	747.145
	Interne opbrengsten	1.831.568	1.349.264	1.557.557	1.923.979	1.873.342
	Overige opbrengsten	692.233	839.398	823.519	1.017.724	430.320
	Bijdrage RvB				1.436.000	1.283.925
	Subtotaal	2.772.995	2.464.918	2.663.542	4.987.840	4.334.732
Lasten	Personele kosten	1.828.684	2.178.090	2.101.455	2.513.572	2.371.792
	Huishoudelijke lasten	78.658	136.966	139.865	64.021	98.686
	Beheerslasten	86.201	805.827	213.152	290.788	104.303
	Laboratoriumlasten	675.426	624.853	680.994	757.723	860.974
	Genees-/ bestralingsmiddelen	27.575	15.214	20.128	27.049	23.582
	Overige patiëntgebonden lasten	22.048	17.539	21.879	27.585	47.339
	Kleine aanschaffingen	154.836	24.364	40.219	43.522	41.730
	Onderhoud	36.116	23.957	54.129	39.822	45.773
	Afschrijvingen	69.371	112.724	14.907	57.008	42.806
	Afdrachten contributie				1.264.106	1.136.439
	Subtotaal	2.978.915	3.939.535	3.286.729	5.085.196	4.773.424
	Resultaat	-205.920	-1.474.617	-623.186	-97.356	-438.692

› Toelichting

De begrote inkomsten in 2010 bleven achter, doordat:

- A. Enkele externe buitenlandse opdrachtgevers niet tot definitieve opdrachtverlening overgingen ten gevolge van de financiële crisis.
- B. Interne onderzoekers onder invloed van de nieuwe financieringsstructuur een toenemend kostenbewustzijn hebben ontwikkeld en preciezer zijn geworden in het verlenen van de onderzoeksopdracht binnen het beschikbare budget.

De tekorten zijn gedekt vanuit centrale middelen. Voor 2011 is een ander financieringsmodel bepaald.



Colofon

Dit jaarverslag is openbaar en voor iedereen beschikbaar.
Indien u vragen of opmerkingen heeft, of gedrukte exemplaren van het jaarverslag wilt aanvragen, dan kunt u contact met ons opnemen via onderstaande gegevens.

Centraal Dierenlaboratorium
UMC St Radboud
231 CDL
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel. 024-3613500
info@cdl.umcn.nl

Website
www.umcn.nl/cdl

Redactie en vormgeving
Schuttelaar & Partners

Nijmegen, juni 2010