

Vergunninghouder MUMC⁺

Proefdierkundig jaarverslag 2013

Proefdierdeskundige MUMC⁺
16 mei 2014

Inhouds opgave

1. Inleiding
2. Te rapporteren zaken
3. Dieren, aantallen en herkomst
4. Betrokken art. 9 en 12 en 14 functionarissen
5. Wijze waarop toezicht op de uitvoering van dierproeven is gehouden
 - Inspectie van de dierverblijven
 - Rapportage en overleg
 - Registratie en rapportage dierproeven en proefdieren
6. Externe commissies en autoriteiten
 - Voedsel en Waren autoriteit
 - Dierexperimenten commissie
7. Overige proefdierkundige zaken
 - Alternatieven

1. Inleiding

Dit is een beknopt jaarverslag van de proefdierdeskundige aan de vergunninghouder van het MUMC⁺ te Maastricht.

In het MUMC⁺ wordt preklinisch wetenschappelijk biomedisch en biotechnologisch onderzoek gedaan met (transgene) diermodellen door een aantal onderzoeksscholen:

- School for cardiovascular diseases(CARIM)
- School for Mental health and Neurosciences (MHeNS)
- School for nutrition, toxicology and metabolism (NUTRIM)
- School for Oncology and developmental biology (GROW)
- School for Public Health and Primary Care (CAPHRI)

De vergunninghouder is tevens verantwoordelijk voor twee organisatorische werkeenheden gelokaliseerd te Eindhoven.

De Centrale Proefdier Voorzieningen (CPV) faciliteert het proefdieronderzoek voor onderzoekers van het MUMC⁺ en twee onderzoeksgroepen in Eindhoven.

De proefdierdeskundige van het MUMC⁺ houdt toezicht op het welzijn van de proefdieren en uitvoering van de dierproeven op de verschillende locaties.

2. Te rapporteren zaken

In dit jaarverslag worden volgende onderwerpen besproken:

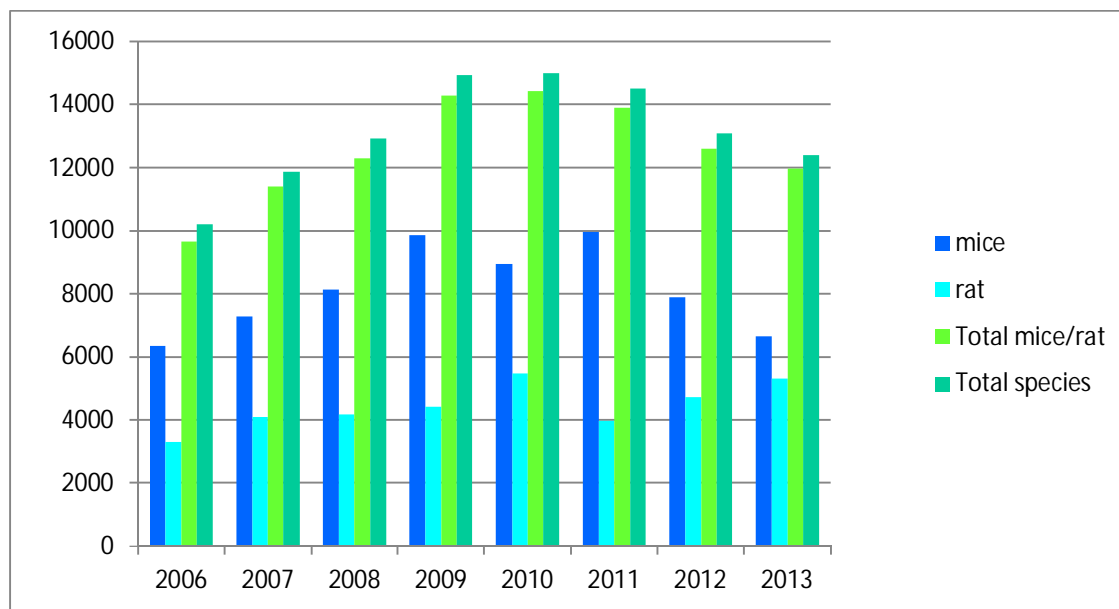
- Indicatie van het aantal dieren en de verschillende diersoorten waarop toezicht is gehouden en de soort locaties waar de dieren zich bevinden.
- Wie er betrokken zijn (art. 9,12 en 14) bij de uitvoering van de dierproeven
- De wijze waarop toezicht is gehouden door de proefdierdeskundige
- De contacten met externe commissies en de autoriteiten
- Overige proefdierdeskundige zaken.

3. Dieren, aantallen en herkomst

Tendens totaal aantal dierproeven en aantal gebruikte muizen en ratten.

Sinds 2010 is er een dalende tendens zichtbaar in het totaal aantal dierproeven die onder de instellingvergunning zijn uitgevoerd. Er lopen samenwerkingsverbanden met andere instellingen waarbij een aantal studies geheel of gedeeltelijk worden uitgevoerd bij andere vergunninghouders.

Er is een daling in het aantal dierproeven uitgevoerd met muizen ten opzichte van de vorige jaren en een stijging in het aantal dierproeven met ratten (figuur 1). Dit laatste wordt met name veroorzaakt door een toename van *in vitro* experimenten met cardiomyocyten afkomstig van neonatale ratten. Van het totaal aantal uitgevoerde dierproeven gebeurt 7,5% bij de organisatorische werkeenheden.

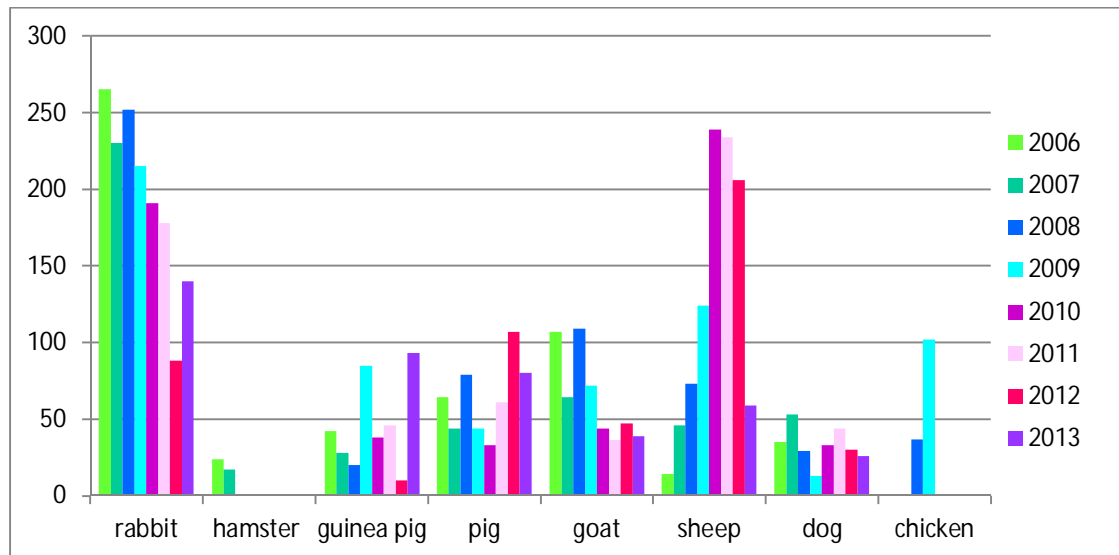


Figuur 1: tendens (2006-2013) totaal aantal dierproeven per registratiejaar en aantal dierproeven met muizen en ratten.

Overige species

In een aantal experimenten wordt gebruik gemaakt van andere diersoorten als diermodel voor biomedische onderzoek. Het betreft afgerond 3,5% van het totaal aantal uitgevoerde dierproeven van de Universiteit Maastricht. Van alle uitgevoerde dierproeven in 2013 gebeurde 53,6% met muizen, 42,9% met ratten, 1,1% met konijnen, 0,7% met cavia's, 0,6% met varkens, 0,5% met schapen, 0,3% met geiten en 0,2% met honden. De laatste jaren lijkt het aantal dierproeven met grote proefdieren af te nemen. De fluctuaties in de aantallen gebruikte dieren weerspiegelen het opstarten van nieuwe of beëindigen van lopende onderzoeksprojecten (figuur 2).

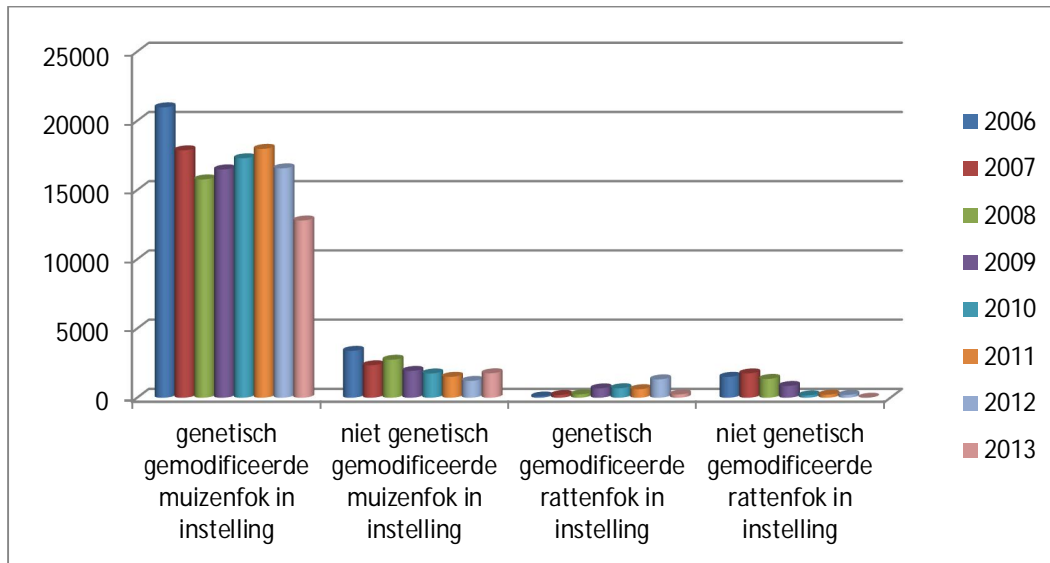
Een deel van het onderzoek met varkens wordt uitgevoerd in de instelling van een andere vergunninghouder in Nederland.



Figuur 2: overzicht van het aantal dierproeven (Y-as) per diersoort (muv muis en rat, (X-as)) van 2006 tem 2013 uitgevoerd onder verantwoordelijkheid vergunninghouder Universiteit Maastricht.

Herkomst

De Universiteit Maastricht beschikt over een eigen fok en afleveringsvergunning voor ratten en muizen. Unieke transgene lijnen worden binnen de instelling zelf gefokt en gebruikt voor experimenten. De overige knaagdieren worden extern aangekocht. Sinds 2007 is men binnen de proefdierfaciliteit gestart met een aanscherping van het fokbeleid. Dieren worden enkel gefokt als er een goedgekeurd fokprotocol aanwezig is. Na import van een nieuwe transgene lijn wordt een onderhoudsfok opgestart. Er worden enkel dieren voor experimenten gefokt als er een goedgekeurd, door de DEC van een positief advies voorzien, onderzoeksplan aanwezig is.



Figuur3: overzicht van het aantal gefokte muizen en ratten binnen de instelling van 2006 tem 2013

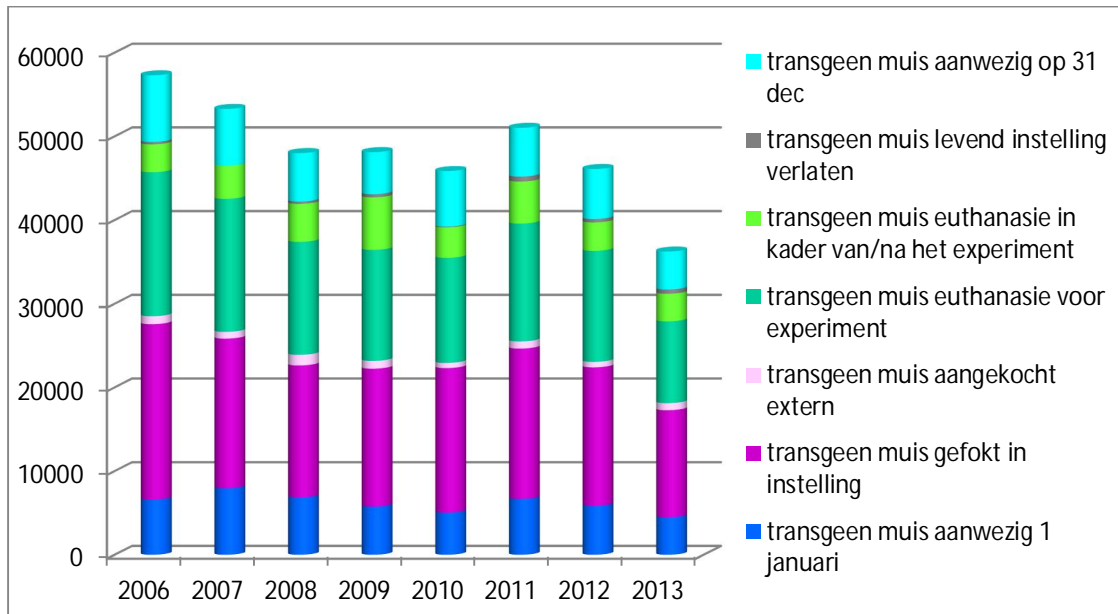
MUIZEN

In 2013 werd voor verschillende transgene lijnen (n=38) enkel een onderhoudsfok aangehouden. De fok van een aantal transgene muizen wordt beëindigd en er worden stammen gecryopreserveerd. Onderzoekers kunnen verschillende redenen aangeven om transgene lijnen aan te houden. Men wacht op een revisie van een tijdschrift, er worden in de nabije toekomst nog experimenten gepland, cryopreservatie is ingepland maar nog niet afgerond, de lijn wordt aangehouden voor terugkruisen op een andere genetische achtergrond of om in te kruisen met andere transgene lijnen, de transgene lijn wordt overgenomen door een externe onderzoeksgroep, financiële redenen (minder valide), onzekerheid mbt succesrate (vitaliteit/ fertiliteitsproblemen) invriesprocedure.

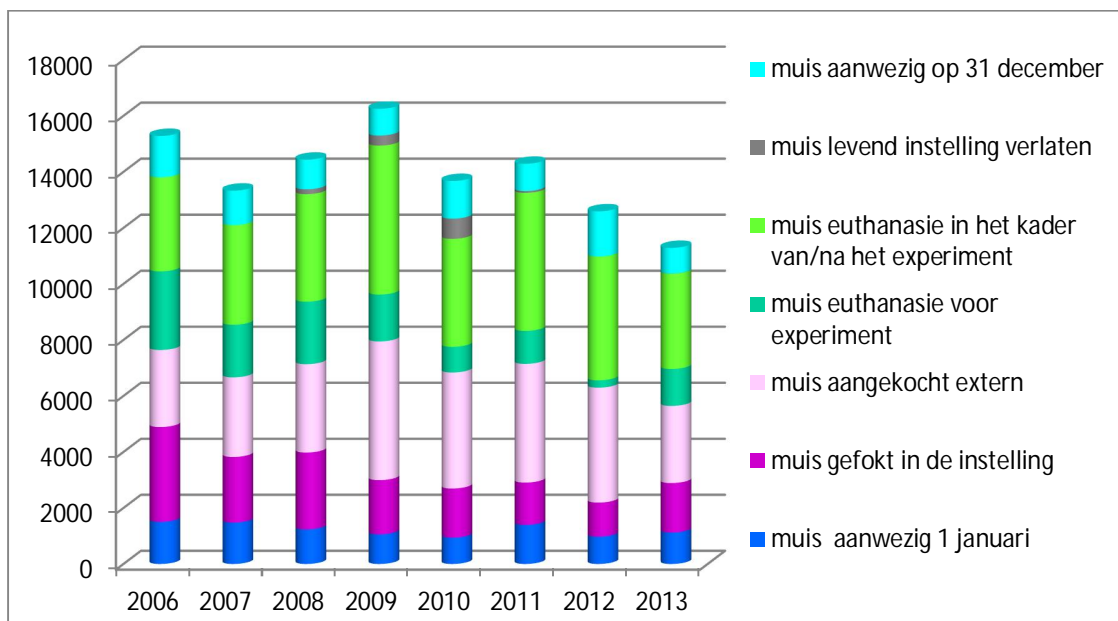
Er worden jaarlijks gesprekken gevoerd met de individuele onderzoekers om de efficiëntie van de verschillende (transgene) fokken te beoordelen, waar nodig te verbeteren en opgegeven redenen voor aanhouden van onderhoudsfok te evalueren.

Er is een daling waar te nemen in het totaal aantal gefokte genetisch gemodificeerde muizen (figuur 3). Er zijn minder muizen aangekocht bij geregistreerde fokbedrijven en minder dieren uit experiment genomen (figuur 4 en5).

Voor gedetailleerde data wordt verwezen naar de registratiegegevens, zoals ingediend bij VWA.



Figuur 4 overzicht aan- en afvoer genetisch gemodificeerde muizen van 2006 tem 2013, vergunninghouder Universiteit Maastricht.



Figuur 5 overzicht aan- en afvoer niet genetisch gemodificeerde muizen van 2006 tem 2013, vergunninghouder Universiteit Maastricht.

RATTEN

Er worden 3 rattenstammen gefokt binnen de instelling. De fok hiervan wordt afgestemd op benodigde aantallen dieren voor experimenten. De overige ratten die gebruikt worden voor experimenten worden aangekocht bij geregistreerde fokbedrijven.

4. Onderwijs en betrokken art. 9, 12 en 14 functionarissen

In 2013 zijn er drie proefdierkunde cursussen, voor het behalen van de art. 9 bevoegdheid, georganiseerd. De meeste cursisten slaagden voor het tentamen. In het kader van openheid en openbaarheid werden voor externe gasten en studenten rondleidingen georganiseerd door biotechnisch personeel van de CPV en de proefdierdeskundige.

Er waren stageplaatsen voor art.12 opleidingen en er werden trainingen gegeven aan chirurgen in opleiding.

Door de proefdierdeskundige werden nationale en internationale bijeenkomsten bijgewoond in het kader van permanente vorming en educatie.

5. Wijze waarop toezicht op de uitvoering van dierproeven is gehouden

Inspectie van de afdelingen door de proefdierdeskundige

In 2013 zijn alle externe hotelfuncties, d.w.z. bij de vakgroepen, binnen de instelling door de proefdierdeskundige bezocht. De interne hotelfuncties van de CPV werden wekelijks bezocht. De organisatorische werkeenheden in Eindhoven werden meerdere keren per jaar bezocht, zowel aangekondigd als onaangekondigd.

Er is toezicht gehouden op de huisvesting en verzorging van de dieren en gecontroleerd of de biotechnische handelingen conform de door de DEC goedgekeurde onderzoeksplannen werden uitgevoerd. De inhoud van de ingediende welzijnsevaluaties en werkprotocollen werden steekproefsgewijs gecontroleerd. Het welzijn van de proefdieren in de experimenten werd geobserveerd en vergeleken met bevindingen in welzijnsdagboeken. Bij onverwachte complicaties of zieke dieren werd de dierenarts geconsulteerd. Verder is er gekeken naar de bevoegdheid en bekwaamheid van de uitvoerende personen. Regelmatig werden afwijkingen vastgesteld, meestal m.b.t code of practice welzijnsbewaking. Vaak zijn deze afwijkingen van administratieve aard en niet direct van invloed op het welzijn van de dieren in het betreffende experiment. Duidelijke communicatie tussen onderzoeker en dierverzorgers draagt bij tot gerichtere controle van dieren in experimenten en zo tot betere bewaking van het welzijn van de dieren. Enkele malen werd er afgeweken van het onderzoeksplan met meer ongerief voor de dieren tot gevolg, werd een experiment uitgevoerd zonder dat er een goedgekeurd onderzoeksplan aanwezig was, werden humane eindpunten niet correct toegepast of onvoldoende analgesie gegeven. Belangrijke verbeterpunten blijven het inzichtelijk noteren en bewaren van gegevens m.b.t welzijnsbewaking van proefdieren in experiment. Deze gegevens zijn niet alleen noodzakelijk om een goede welzijnsevaluatie te kunnen opstellen, maar kunnen ook een belangrijke bijdrage leveren bij de interpretatie van onderzoeksdata. Het juist inschatten van het welzijn van de dieren in experiment blijft een essentieel aandachtspunt.

Om dit te bereiken wordt meer training gegeven in de proefdierkunde cursus en op de werkvloer in het herkennen van subtiele veranderingen in gedrag van dieren die een indicatie kunnen zijn van mogelijk ongerief en wordt er steeds meer gewerkt met scoringslijsten en beeldmateriaal om welzijn op te volgen en te evalueren.

De aseptiek en hygiëne bij het uitvoeren van chirurgische ingrepen bij knaagdieren blijft een aandachtspunt.

Rapportage en overleg

Met de betrokken onderzoekers, biotechnisch personeel en dierverzorgers is er mondeling of schriftelijk contact voorafgaande aan en tijdens lopend onderzoek en bij inspectiebezoeken. Vastgestelde afwijkingen worden besproken en gerapporteerd.

Met de gemandateerd vergunninghouder werd in 2013 geregeld overleg gepleegd.

Er werden door de proefdierdeskundige voorlichtingssessies georganiseerd in Maastricht en bij de organisatorische werkeenheden mbt aandachtspunten in naleving wet en regelgeving. De sessies werden bijgewoond door onderzoekers en biotechnici van de instellingen.

6. Registratie en rapportage dierproeven en proefdieren

De gegevens m.b.t. de jaarlijkse registratie werden door de proefdierdeskundige verzameld uit het digitaal Animal Management Systeem (AMS) van de CPV en welzijnsevaluaties aangereikt door de onderzoekers. De gegevens werden steekproefsgewijs gecontroleerd aan de hand van de originele onderzoeksplannen en welzijnsdagboeken. Er zaten fouten in het digitaal systeem door foutief invoeren van gegevens, laattijdig afboeken van dieren en systeemfouten oa te wijten aan overgang naar een nieuwe versie van AMS. In het systeem bleek een groot aantal records fictieve dieren te betreffen. Hiervoor is een correctie uitgevoerd in de loop van 2013. Dit is zichtbaar in het verschil in het aantal dieren geregistreerd als aanwezig op 1 januari 2013 tov aantal dieren geregistreerd als zijnde aanwezig op 31 december 2012. In 2012 zijn in de jaarregistratie ten onrechte meer muizen en ratten opgegeven dan daadwerkelijk aanwezig waren binnen de instelling.

7. Externe commissies en autoriteiten

Voedsel en Waren autoriteit

In 2013 zijn de Universiteit Maastricht en de organisatorische werkeenheden in Eindhoven minstens één keer bezocht door nVWA. Het betrof aangekondigde en onaangekondigde inspectiebezoeken bezoeken. Hierbij zijn de dierverblijven bezocht, werkprotocollen, welzijnsdagboeken en studieplannen gecontroleerd. Met de proefdierdeskundigen, verantwoordelijk onderzoekers en vergunninghouder zijn verschillende aspecten mbt experimenten en onderzoeksplannen besproken en gerapporteerd.

Dierexperimenten commissie

De proefdierdeskundige is adviseur van de DEC- UM. Onderzoeksplannen werden op voorhand op proefdierkundige aspecten gescreend. Waar nodig werd de verantwoordelijke onderzoeker gevraagd het onderzoeksplan bij te stellen. De meeste opmerkingen betroffen advies/ verbetering mbt analgesie, anesthesie, onderbouwing aantallen en keuze experimentele groepen, humane eindpunten en verfijning van experimentele technieken. De proefdierdeskundige had toestemming van de DEC om kleine wijzigingen mbt het onderzoeksplan goed te keuren.

8. Overige proefdierkundige zaken

Alternatieven

Aan de Universiteit van Maastricht gebeurt onderzoek naar alternatieven voor dierproeven. Binnen een onderzoeksprogramma dat focust op bloedplaatjes en stollingsonderzoek wordt de *in vivo* situatie nagebootst in parallel flow kamers. Deze onderzoeksgroep heeft in 2011 een prijs ontvangen van de stichting 'Stimuleringsfonds Alternatieven voor Proefdieren'. De afdeling toxicogenomics van de Universiteit Maastricht coördineert het Netherlands Toxicogenomics Centre. Dit centrum wil betrouwbare en snelle testen ontwikkelen om de veiligheid van onder meer geneesmiddelen, industriële chemicaliën en voedingsingrediënten te bepalen met digitale modellen, om zo het gebruik van proefdieren aanzienlijk terug te dringen. Er lopen meerdere onderzoeksprojecten op deze afdeling en men onderschrijft het belang van data-sharing.

Er werd aandacht besteed aan verfijning en vermindering van proefdiergebruik bij de screening van de nieuwe onderzoeksplannen, door samenwerking tussen verschillende onderzoeksgroepen zowel intern binnen de instelling, nationaal als internationaal en door hergebruik van proefdieren in experimenten.