

Focus on severe suffering

Bea Zoer en Nelleke Verhave

Op 25 en 26 oktober jl. hield de RSPCA (Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals) de tweede bijeenkomst over severe suffering, ernstig ongerief. In Berlijn presenteerden onderzoekers, dierenartsen en Instanties voor Dierenwelzijn hoe zij in experimenten met ernstig ongerief het welzijn van de dieren hebben verbeterd. Conclusies van de bijeenkomst zijn: let op de kleine verbeteringen (verfijningen), zorg voor goede monitoring van de dieren en presenteer de experimentele omstandigheden in de publicatie.

Een greep uit het programma van de workshop

De bijeenkomst begon met de presentatie van een alternatief diermodel voor onderzoek in het kader van Multiple Sclerose, een chronische zenuwziekte (D. Anthony Oxford University, UK). Het gepresenteerde model is een variant voor het klassieke experimentele auto-immun encefalomyelitis (EAE) model. Dit is een diermodel met ernstig ongerief door ontsteking in het centrale zenuwstelsel. Net zoals in MS patiënten kunnen de laesies (*plaats van ontsteking, red.*) op verschillende plekken voorkomen, wat zorgt voor een model, met veel variatie in klinische symptomen (o.a. verlamingsverschijnselen). In het alternatieve model, in dit geval gepresenteerd in het rat EAE model, wordt door gelokaliseerde EAE laesies een meer gecontroleerd klinisch beeld gegenereerd. Hiermee is het ongerief, hoewel afhankelijk van de plek van de laesie, gemiddeld genomen minder. Maar niet minder belangrijk, de specifieke lokalisatie van de ontsteking in het zenuwstelsel maakt dat veel specifiekere gedragsmatige uitleesparameters gebruikt kunnen worden, direct gekoppeld aan de laesie (1).

Na deze presentatie van een alternatief voor ernstig ongerief werden vooral verfijningen gepresenteerd in diermodellen zonder de modellen significant aan te passen. In verschillende diermodellen werden pijnbestrijding, operatieprotocollen, postoperatieve zorg en monitoring nadrukkelijk besproken. Daarmee werd uitval gereduceerd in een muismodel voor chronische nierziekten (S. Krämer, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Germany), een rattenmodel voor hemofilie (T. Bertlesen, Novo Nordisk, Denmark), autochtone tumormuizenmodellen (K. Anders, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Germany) en knaagdiermodellen voor acuut trauma (J. Lopez-Tremoleda, Queen Mary University of London, UK). Ook werd »

zo pijnbestrijding tijdens bot regeneratiestudies in knaagdieren geoptimaliseerd (A. Lang, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany). Er waren ook onderwerpen waar verfijningen en protocollen nog onderzocht werden, zoals pijnbestrijding in zebravissen (M. Simões, Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Germany) en het bepalen van de juiste parameter voor het humane eindpunt in infectiemodellen in zalm en forel (A. Petrie, The University of Aberdeen, UK). We presenteren jullie een aantal punten die wij meenamen om over na te denken voor ons werk in onze eigen instituten.

Kleine verbeteringen

Ongecontroleerd lijden is zowel voor het welzijn van het dier als voor de uitkomsten van het experiment onwenselijk. Het lijden kan de metingen op allerlei manieren beïnvloeden of onmogelijk maken. Hoewel ernstig ongerief niet compleet voorkomen kan worden, zijn het kleine verbeteringen (verfijningen) die voor het beste welzijn onder de omstandigheden van de proef kunnen zorgen. Ogenscheinlijk kleine verbeteringen kunnen grote verbeteringen geven in het welzijn van de dieren.

Hoe vind je mogelijkheden tot verbetering?

- Loop stap voor stap het protocol door en bepaal waar verbeteringen mogelijk zijn. Betrek hierin onderzoeker, research analyst, biotechnicus, dierversorger en de dierenarts.
- Optimaliseer het operatieprotocol in samenwerking met de dierenarts. Zijn de dieren in goede conditie voor de operatie, wordt er aseptisch gewerkt, is al het operatiemateriaal geschikt, zijn de omstandigheden voor herstel optimaal?
- Gebruik pijnbestrijding waar daar indicatie voor is. Onderzoek bij voorkeur binnen een bestaande proef het effect van pijnbestrijding op je model. Hierdoor kun je het diergebruik verminderen.
- Zorg voor optimale monitoring (*observaties, beoordelingen*) zodat te allen tijde het humane eindpunt toegepast kan worden. Denk daarbij aan de juiste klinische kenmerken en een geschikte frequentie (= *aantal momenten*) van monitoren.
- Train het personeel dat dagelijks met de dieren werkt. Zorg dat zij zelf direct kunnen handelen en de middelen beschikbaar hebben om ongerief te verminderen.

Optimale monitoring

Wanneer dieren in een proef ernstig ongerief kunnen ervaren, is het belangrijk om tekenen van ongerief ook hier niet zomaar te accepteren. Daarbij past ook dat doodgaan van dieren als gevolg van een procedure of klinische toestand in een experiment niet geaccepteerd wordt. Extra monitoren kan gebruikt worden om dit te voorkomen. In verschillende presentaties werd nader ingegaan op deze monitoring. De eerder genoemde zalmen en forellen werden in infectie-experimenten elke vier uur (dag en nacht) gemonitord door personeel dat getraind was door de dierenarts. Er was discussie over de enorme inzet dat een dergelijk monitoringsschema met zich meebrengt, maar het leidde wel tot een dramatische afname van dood gevonden dieren. Ook werd het monitoren van ongerief met behulp van bioluminescentie imaging (*beeldvorming*) in de eerder genoemde autochtone tumormodellen besproken. Hier was wel discussie over de frequentie, de impact van herhaalde anesthesie en de relatie van het signaal tot de tumorgroei en daarmee het ongerief. Belangrijk om daarbij te vermelden is dat een waardevolle parameter in het onderzoek ook gebruikt kan worden als monitoring en een daarbij horend humaan eindpunt. Uiteraard is een goede blindering van de beoordelaar hierbij essentieel om te voorkomen dat er ongewild een structurele fout (bias) ontstaat in de dieren die uit de studie worden gehaald. Het uiteindelijke optimale meet- of monitoringsprotocol zal per studie verschillen.

>>



Presenteer je methoden en bevindingen

Niet alleen werd het presenteren van de bevindingen in wetenschappelijke publicaties aangemoedigd, maar ook het op de juiste manier presenteren van resultaten werd besproken. Hierbij werd veelvuldig gerefereerd naar de ARRIVE Guidelines (www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines). Ongerief, uitval van dieren en de gekozen experimentele omstandigheden zijn belangrijk om de resultaten te kunnen interpreteren. Dit leidt tot een transparante weergave van experimenten, ook die met ernstig ongerief.

Er zijn wettelijke (de 3V's), ethische en ook wetenschappelijke redenen om ongerief te minimaliseren. Dit geldt voor alle niveaus van ongerief, maar ernstig ongerief is daarbij het meest prangend. De mogelijkheden om met kleine aanpassingen impact te maken voor de dieren die in experimenten zitten met ernstig ongerief zijn veelzijdig en vragen onze aandacht. Meer informatie is te vinden op de website van de RSPCA (science.rspca.org.uk/sciencegroup/researchanimals/severesuffering).

De vraag aan jou, de lezer: Welke kleine aanpassing ga jij maken?

Literatuur

1. Kerschensteiner M, Stadelmann C, Buddeberg BS, et al. (2004) *Targeting Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Lesions to a Predetermined Axonal Tract System Allows for Refined Behavioral Testing in an Animal Model of Multiple Sclerosis*. The American Journal of Pathology 164(4):1455-1469.
2. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, et al. (2010) *Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research*. PLOS Biology 8(6): e1000412. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>

«