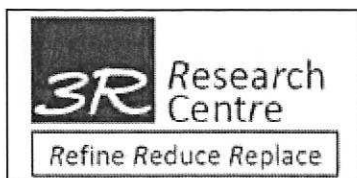




Centraal Dierenlaboratorium CDL, Radboudumc Nijmegen,  
Syrclcdl@radboudumc.nl | www.syrclcdl.nl

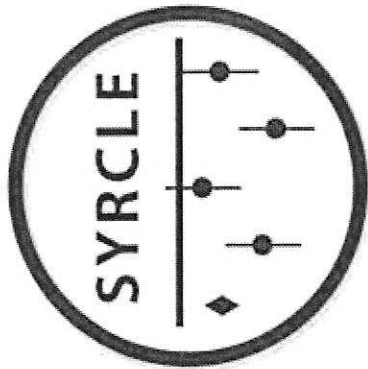
#### Dierenarts met een missie

Na ruim tien jaar hoogleraarschap Proefdierkunde bij het Radboudumc, heb ik op zaterdag 23 april 2016, de dag voor Wereldproefdierendag, een publieke verantwoordingsrede gegeven. Het doel van een verantwoordingsrede is om publieke verantwoording af te leggen over de verrichtte werkzaamheden en de missie voor de toekomst. Ik heb teruggekeken op wat er in de afgelopen tien jaar is bereikt en waar het in de komende tien jaar naar toe moet. Al in 1986, ik was nog student, werd ik gegrepen door dit vakgebied. Ik schreef een literatuurstudie over atherosclerose bij de rat (1), onder begeleiding van Professor Bert van Zutphen en Professor Anton Beynen. Door deze literatuurstudie werd mij duidelijk hoeveel verbetering nog te halen viel op het gebied van de kwaliteit van de wetenschap, als wel op het gebied van het verbeteren van dierenwelzijn. Mijn missie werd toen geboren. Moet je nu wel met proefdieren gaan werken als dierenarts? Dit is de vraag die ik vaak krijg. Vanuit mijn perspectief is het antwoord: ja. Juist wij die geven om de dieren kunnen het verschil maken, in het streven naar goede kwaliteit, wetenschap en dierenwelzijn tegelijkertijd.



Afbeelding 1. Logo 3R Research Center Radboudumc. Het 3R Research Center bestond van 2006-2012

In 2006 heb ik het 3R Research Centre (logo, afb. 1) opgericht met subsidie van de vergunninghouder van de RU (Radboud Universiteit). Er is één vergunninghouder voor RU en Radboudumc tezamen. Het doel van het 3R Research Centre was om onderzoekers ondersteuning te geven bij het vinden en toepassen van de 3V's. In 2007 en 2008 werden er per jaar zo'n dertig zoekvragen ontvangen. In 2009 was de subsidie op en moest het 3R Research Centre geld vragen aan onderzoekers voor deze zoekservice. Vanaf dat moment kwam er geen enkele zoekvraag »



Afbeelding 2. Logo SYRCLE (SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation) Radboudumc. SYRCLE werd vanuit het 3R Research Center opgericht in 2012.

meer binnen, omdat het geld kostte! Daarom wilden we er vervolgens via enquêtes achter komen hoe het nu zit met de 3V's (2). De 3V's bleken geen hoge prioriteit te krijgen, er was ook geen geld voor en er bleken meer dan honderd verschillende 3V-websites en -databases te bestaan, elk met een andere inhoud, opbouw en benodigde zoekstrategie. Hierdoor is het vinden van de 3V's vrijwel 'een mission impossible'. Daarom hebben wij in 2009 de overstap gemaakt naar systematische reviews (SR), een methodologie om alle informatie op een bepaald gebied uit de literatuur te verzamelen en op een kritische wijze te analyseren en evalueren. Deze methode draagt niet alleen bij aan de kennis en toepassing van de 3V's, maar ook aan verbetering van wetenschappelijke kwaliteit en het transparant maken van de vertaalbaarheid van dierproeven naar de mens. De methode van systematische reviews wordt, gezien haar nut en effectiviteit, al sinds 1992 routinematig uitgevoerd voor klinische studies met mensen. In 2012 hebben we SYRCLE (spreek je uit als het Engelse woord circle) opgericht, SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation (logo, afb. 2).

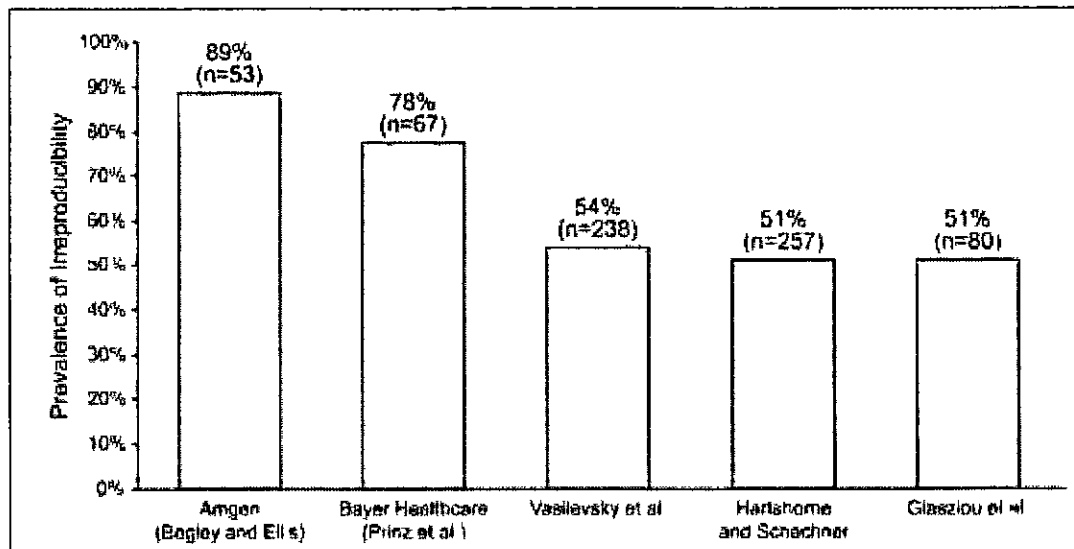
SYRCLE (afb.3) ontwikkelt en verzorgt onderwijs, voert systematische reviews van dierproeven uit naar aanleiding van vragen uit het werkveld, en ontwikkelt richtlijnen hiervoor. Dankzij subsidies van ZonMW kan SYRCLE gratis onderwijs en coaching aanbieden in Nederland. Met subsidie van het ministerie van EZ, heeft SYRCLE richtlijnen ontwikkeld om de uitvoering van deze reviews te vergemakkelijken. Daarnaast is een subsidie gekregen voor een internationale e-learning module, die werd gelanceerd in oktober 2015.



Afbeelding 3. Foto leden van de SYRCLE groep bij de oprichting in 2012. Van links naar rechts: Marlies Leenaars, Merel Ritskes-Hoitinga, Rob de Vries, Carlijn Hooijmans, Kim Wever, Judith van Luijk.

### Mondiale doelstelling ½ N 2Q 4P

Binnen de economie is het heel gebruikelijk om doelstellingen te formuleren, zoals een economische groei van twee procent in het komende jaar. Het nut van doelstellingen is dat het transparantie creëert, dat het helpt om keuzes te maken en dat er getoetst kan worden of we op de goede weg zijn of niet. Op basis van kennis, ervaring en inzicht, heb ik de volgende mondiale doelstelling geformule-



Afbeelding 4 Diverse referenties laten zien dat 51-89% van dierproeven niet reproduceerbaar is (analyse door Freedman et al 2015)

leerd / N 2Q 4P streven naar 50% vermindering van het aantal proefdieren met tegelijkertijd een verdubbeling van de kwaliteit en een verviervoudiging van de relevantie voor de patiënt. Een mondiale doelstelling omdat wetenschap een mondiale bezigheid is. Op het moment dat Nederland hier alleen aan werkt, loop je namelijk het risico mondiaal uit de pas te lopen met alle gevolgen van dien.

## ½ N Kan het aantal proefdieren mondiaal wel met 50 procent omlaag?

In de wetenschap heeft een studie alleen waarde wanneer deze ook herhaalbaar is. Uit een analyse van de literatuur blijkt 51 tot 89 procent van het preklinische onderzoek niet herhaalbaar te zijn (3 afb. 4). De geschatte kosten van deze niet reproduceerbare proeven voor bijvoorbeeld de Verenigde Staten zijn 12 miljard dollar per jaar. Met studies van hogere kwaliteit en beter herhaalbare proeven kan het aantal proeven ten minste met vijftig procent omlaag. Want als studies met een hogere kwaliteit worden uitgevoerd en gepubliceerd, dan verhoogt de betrouwbaarheid zodat proeven minder onnodig hoeven te worden overgedaan.

## 2Q Kan de kwaliteit omhoog?

In 2014 werd een analyse gemaakt hoe de eigen kwaliteitsrichtlijnen van 400 tijdschriften voor het publiceren van dierstudies, de zogenaamde ARRIVE guidelines, worden nageleefd (4). Het bleek dat er amper enige verbetering is opgetreden sinds deze richtlijnen in 2010 zijn aangenomen. Nog steeds worden belangrijke details van dierstudies niet gepubliceerd, zoals of er wel gerandomiseerd of geblindeerd is, de precieze stamnaam en het geslacht, de voersamenstelling, welke handelingen wanneer zijn uitgevoerd, of er dieren zijn uitgevallen en waarom, etc. Als details niet worden gepubliceerd, is het onmogelijk om een proef te herhalen, laat staan goed te interpreteren. Hier is nog veel winst te behalen. Het is van belang dat de ARRIVE-richtlijnen worden gevolgd en toegepast. Op het moment dat de ARRIVE richtlijnen daadwerkelijk toegepast gaan worden, zal er direct een grote kwaliteitsverbetering optreden.

## 4P Kan de patiëntrelevantie omhoog?

De patiëntrelevantie van dierproeven is laag. Zo is er bij voorbeeld voor hersenberoertes (5) en Multiple Sclerose (6) een analyse gemaakt van het aantal dierproeven dat gepubliceerd is met »

positieve behandelbeloftes en hoeveel daarvan in de kliniek uiteindelijk werken bij de patient. Het bleek dat er op de circa duizend positieve resultaten slechts vier werken in de kliniek, dus een succespercentage van slechts 0,4 procent.

In de klinische studie kan blijken dat een nieuwe veelbelovende therapie toch niet werkt. Janneke Horn, een Nederlandse arts, was de eerste in de wereld die een systematische review van dierproeven deed. Toen bleek dat de stof Nimodipine als geneesmiddel bij mensen met een hersenberoerte niet bleek te werken in een klinische studie, terwijl individuele dierstudies zo veelbelovend zeiden te zijn. Zij besloot toen achteraf een systematische review van alle bewijs uit dierstudies te doen (7). Het bleek dat bij een grondige systematische review van alle dierstudies tezamen Nimodipine in dierstudies ook helemaal geen effect had! Door grondig alle literatuur te zoeken en alle gegevens uit die publicaties bij elkaar opnieuw statistisch te analyseren, wordt het aanwezige bewijs op een zo objectief mogelijke manier verzameld. Dit voorkomt dat er bewust of onbewust (te) subjectief geoordeeld wordt. Want natuurlijk wil een ieder graag dat behandelingen werken.

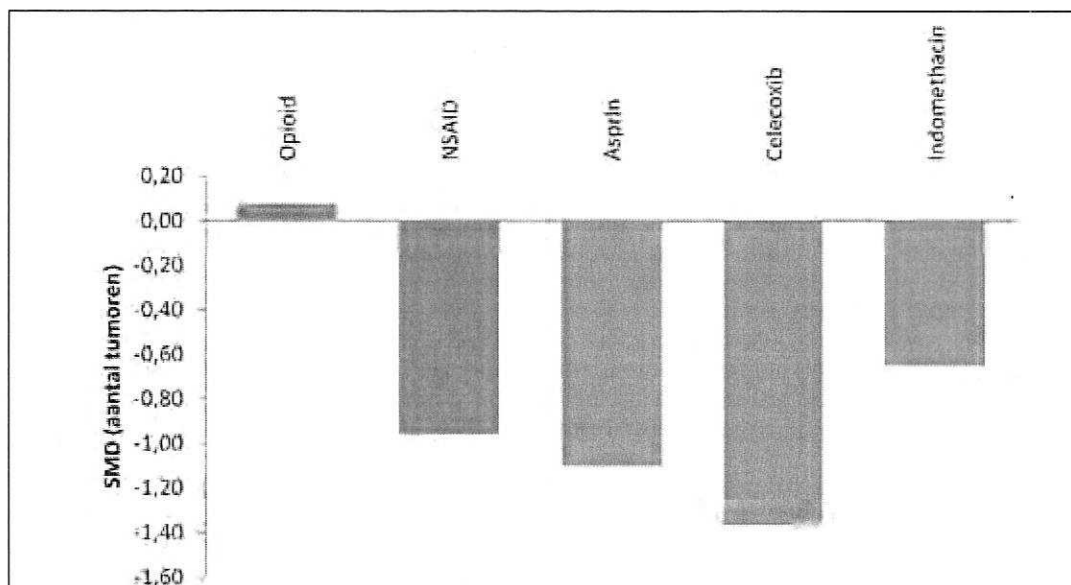
In een ander voorbeeld van een klinische studie werden zeer vervelende en ernstige bijwerkingen gevonden (intracraniale bloedingen) door toepassing van thrombolysen (oplossen van bloedstolsels) als therapie bij hersenberoertes. De individuele dierstudies lieten geen bijwerkingen zien, maar als je alle dierstudies tezamen bestudeerde, zag je precies dezelfde bijwerkingen die later ook bij patienten optraden (8). Deze voorbeelden onderstrepen dus het belang van de uitvoering van systematische reviews van dierproeven, zodat mensen niet onnodig aan voorspelbaar niet-effectieve klinische studies worden blootgesteld, waarmee de patientrelevantie van het onderzoek ook meteen een boost krijgt.

### Veelbelovende ontdekking door systematische review: aspirine remt kanker in proefdieren

Met systematische reviews kunnen we gelukkig niet alleen achteraf vaststellen hoe het zat of hoe het beter had gemoeten. Het is ook mogelijk dat we op basis ervan tot nieuwe, klinisch mogelijk zeer relevante inzichten komen. En ondanks dat er in Nijmegen nog maar zo'n 25 echte systematische reviews zijn uitgevoerd, hebben we al een opzienbarende ontdekking gedaan. Vanuit het kankeronderzoek kwam de bezorgde vraag aan SYRCLE of het gebruik van pijnstillers mogelijk tumorgroei en -uitzaaiingen zou kunnen bevorderen en of er een systematische review van de uitkomsten van dierstudies op dit gebied gedaan zou kunnen worden. Het bleek dat het gebruik van morfine-achtige stoffen, de opioïden, geen effect hadden op het aantal uitzaaiingen van kanker in proefdieren. En verder dat aspirine-achtige stoffen, ook wel de NSAIDs genoemd, zelfs een verminderend effect op het aantal uitzaaiingen hadden van meerdere soorten kanker. Alle aspirine-achtigen, waaronder aspirine, celecoxib en indomethacine, gaven na toepassing een significante daling in het aantal uitzaaiingen (9, afb. 5). In geval van proefdieronderzoek naar (behandelingen van) metastaseringen dient dus een bewuste keuze gemaakt te worden welke pijnstiller gekozen gaat worden, omdat dit kan interfereren met de uitkomsten. Omdat dit effect van de NSAIDs onder vele verschillende omstandigheden werd gevonden en bij diverse soorten kanker, geeft dit vertrouwen dat het ook bij de mens zo werkt. Er zijn ook al aanwijzingen bij de mens dat aspirine (colon)kanker remt.

### 1/2 N 2Q 4P

De wetenschap is een mondiaal bedrijf. Laten we parallel aan de ontwikkelingen van een World Wide Web er ook naar streven om in het onderzoek eenzelfde samenwerking te realiseren. Een doelstelling is daarbij noodzakelijk. In deze verantwoordingsrede heb ik duidelijk gemaakt dat het mogelijk is met de helft minder proefdieren, een twee keer zo hoge kwaliteit, en een vier keer zo hoog rendement voor de patiënt te realiseren. Op wereldniveau betekent dit het besparen van ruim 50 miljoen proefdieren per jaar. Een schatting van het aantal dierproeven dat wereldwijd wordt uitgevoerd is namelijk 115 miljoen. Voor de mensen die werken met proef-



Afbeelding 5. Een systematische review over de invloed van het gebruik van pijnstillers op tumormetastasen bij proefdieren. Het laat zien dat Opiaten geen invloed hebben, en dat aspirine achtige stoffen allemaal een verlaging geven van tumormetastasering in proefdieronderzoek. (Hooijmans et al. 2015).

dieren is het van groot belang dat er zorgvuldig gewerkt wordt met proefdieren, zodat mens en dier niet onnodig psychisch belast worden. Daarnaast zal het effect op wetenschap, welzijn en gezondheid van de patiënt significant zijn.

## Referentielijst

1. Ritskes-Hoitinga J, Beynen AC (1988) *Atherosclerosis in the rat*. Artery 16: 25-50.
2. Van Luijk J, Cuijpers Y, van der Vaart L, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M (2011) *A survey on the 3Rs among scientists in the Netherlands – current practice and directions for improvement*. ATLA 39(5): 429-447.
3. Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS (2015) *The economics of reproducibility in preclinical research*. PLoS Biology 13(6): e1002165
4. Baker D, Lidster K, Sottomayor A, Amor S (2014) Two years later: journals are not yet enforcing the ARRIVE guidelines on reporting standards for pre-clinical animal studies. PLoS Biology 12(1):e1001756.
5. Howells DW, Sena ES, O'Collins V et al. (2012) *Improving the efficiency of the development of drugs for stroke*. International Journal of Stroke 7(5): 371-377.
6. Vesterinen HM, Sena ES, French-Constant C et al. (2010) *Improving the translational hit of experimental treatments in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis 16(9):1044-1055.
7. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M et al. (2001) *Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review*. Stroke 32(10): 2433-2438.
8. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P et al. (2004) *Where is the evidence that animal research benefits humans?* British Medical Journal 328(7438): 514-517.
9. Hooijmans CR, Geessink FJ, Ritskes-Hoitinga M et al. (2015). *A systematic review and meta-analysis of the ability of analgesic drugs to reduce metastasis in experimental cancer models*. Pain 156(10): 1835-1844.

De volledige tekst en video van de verantwoordingsrede is te vinden op de CDL website:  
<https://www.radboudumc.nl/Zorg/Afdelingen/cdl/Pages/default.aspx>

«