



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven - Deel 2

Samen vervangen, verminderen en verfijnen

RIVM Briefrapport 380001002/2011

Drs. S.A.M. Deleu | Ing. M.M. F. van Boxel

Colofon

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ZonMw met medefinanciering door de ministeries van ELI, OCW, I&M en VWS, in het kader van Project 380001 NKCA

© RIVM 2011

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Inhoud

Samenvatting—4

1 Inleiding—6

2 Optimalisatie van het onderzoeksklimaat.—8

- 2.1 Jonge onderzoekers én gevestigde orde—8
- 2.2 3V-bevorderende financiering—9
- 2.3 Ambassadeurs—10
- 2.4 Openheid en transparantie—11
- 2.5 Faciliteren én eisen stellen—11
- 2.6 Toegepast onderzoek—12
- 2.7 EU-richtlijn—13
- 2.8 De rol van regelgevers—13
- 2.9 Beeldvorming alternatieven voor dierproeven—14

3 Fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten—16

- 3.1 Inleiding—16
- 3.2 Integrale benadering—19
- 3.3 Internationale context—20
- 3.4 Fundamenteel onderzoek—20
- 3.5 Kennisbehoefte—21

4 Fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen—22

- 4.1 Inleiding—22
- 4.2 Integrale benadering—24
- 4.3 Internationale context—25
- 4.4 Kennisbehoefte—26

5 Toegepast onderzoek naar de risicobeoordeling van chemische stoffen—27

- 5.1 Inleiding—27
- 5.2 *Integrale benadering*—29
- 5.3 *Internationale context*—31
- 5.4 *Kennisbehoefte*—32

6 Toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, waaronder sera en vaccins—33

- 6.1 Inleiding—33
- 6.2 Integrale benadering—35
- 6.3 Internationale context—35
- 6.4 *Kennisbehoefte*—36

Bijlage I: geraadpleegde experts deel 1 en deel 2—38

Bijlage II: geraadpleegde literatuur deel 1 en deel 2—41

Bijlage III: Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – deel 1—43

Samenvatting

Om reductie van het proefdiergebruik te bereiken, is naast een generieke bevordering van vervanging, vermindering en verfijning, een gerichte aanpak per toepassingsgebied noodzakelijk.

Daarom is in deel 1 van de Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven een viertal prioritaire kennisdomeinen aangemerkt als bijzonder kansrijk. Op deze gebieden zou het verbeteren van de doorstroom van kennis van fundamenteel naar toegepast onderzoek het meeste effect hebben op de toepassing van innovatieve 3V-methoden. Een ketengerichte aanpak waarbij optimale aansluiting wordt gezocht bij internationale ontwikkelingen, is hierbij een belangrijke randvoorwaarde.

In deel 2 van de programmeringsstudie wordt nader ingegaan op de optimalisatie van het onderzoeksklimaat als essentiële voorwaarde voor succes. Vervolgens wordt aangegeven wat de specifieke kennisbehoefte is per domein dat als prioritair is aangemerkt.

Het optimale onderzoeksklimaat, gericht op de toepassing van 3V-methoden kan worden samengevat in twee sleutelwoorden: 3V-bewust en multidisciplinair.

Inspanningen en resultaten op het gebied van vervanging, vermindering en verfijning moeten beter zichtbaar worden gemaakt. Als ze beter worden gedeeld in het professionele netwerk, krijgen ze meer spin off. Invloedrijke (intermediaire) spelers dienen hiertoe de handen ineen te slaan. Het toepassen van 3V-methoden moet beter worden gestroomlijnd, onder meer door nieuwe inzichten gericht beschikbaar te maken.

Bovendien zouden 3V-bevorderende voorwaarden kunnen worden gesteld aan biomedisch onderzoek met behulp van proefdieren. Deze voorwaarden zouden vooral betrekking moeten hebben op het delen van kennis en zichtbaar maken van resultaten. De implementatie van de nieuwe EU Richtlijn 2010/63/EU kan hierbij behulpzaam zijn.

Met betrekking tot de prioritaire domeinen kan de kennisbehoefte als volgt worden samengevat:

Fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten

Minder fokken met betere technieken

- structurering van het onderzoek naar stamcellen en weefselkweek binnen een *tiered approach*
- gerichte benutting en voortzetting van relevante -omics ontwikkelingen en biomarkers

Fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen

De 'so what'-vraag in het biomedisch onderzoek

- benutting van de nieuwste 3V-inzichten in de ontwikkeling van neurofarmaca en biologische producten
- meer verbinding leggen tussen de geneeskunde en het fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen

Toegepast onderzoek naar de risicobeoordeling van chemische stoffen

Meer dan de som der delen

- kennisoverdracht en afstemming, gericht op het sluiten van de keten van ontwikkeling tot en met toepassing van 3V-methoden
- (retrospectief) onderzoek naar combinaties van 3V-methoden binnen Integrated Testing Strategies, ondersteund door modellen en databases

Toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, inclusief sera en vaccins

Vergeleken met de mens

- implementatie van de consistency benadering bij de vrijgifte van vaccins
- het verzamelen van 'vergelijkingsmateriaal' door middel van retrospectief onderzoek en pilotprojecten met innovatieve 3V-methoden

1 Inleiding

Voor u ligt de Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven Deel 2. Gecombineerd met deel 1 van de programmeringsstudie 'Samen vervangen, verminderen en verfijnen' (3V) vormt het de basis voor een nationale 3V-kennisagenda. De studie moet ZonMw en andere organisaties die onderzoek financieren in staat stellen onderzoek te programmeren dat op een zinvolle wijze bijdraagt aan de bevordering van de toepassing van 3V-methoden in zowel het fundamentele als het toegepaste domein. Met de term 'zinvol' wordt in dit verband bedoeld dat de kans groot dient te zijn dat reeds ontwikkelde en in de toekomst te ontwikkelen 3V-alternatieven daadwerkelijk worden toegepast door in te zetten op een ketengerichte, integrale benadering, effectieve bundeling van krachten in het (inter)nationale speelveld en een inspirerend onderzoeksklimaat. Ten behoeve van de versterking van de gewenste ketengerichte benadering en de internationale aansluiting, zal daarnaast een meerjarig nationaal actieplan worden opgesteld. De programmeringsstudie biedt daarvoor de nodige vertrekpunten.

Inhoudelijk is deel 2 van de programmeringsstudie voornamelijk gebaseerd op de uitkomsten van een expert meeting alternatieven voor dierproeven 'van denken naar doen' die gehouden is op 17 november 2010. De expertmeeting had tot doel de kennisbehoefte op de kennisdomeinen die als prioritair zijn aangemerkt in deel 1, nader uit te diepen. In bijlage 1 treft u de deelnemerslijst aan, alsmede de namen van de experts die niet aanwezig konden zijn, maar die wel zijn geraadpleegd met betrekking tot de programmeringsstudie en de leden van de begeleidingscommissie.

Vooraf zij gesteld dat het in deel 2 zeker niet alleen gaat om de V van vervanging, maar evengoed om de toepassing van methoden die proefdiergebruik verminderen en verfijnen. Het dierexperimenteel onderzoek is streng gereguleerd in Nederland en de ethische afweging is hierin stevig verankerd, alsmede het streven naar de 3V's.

De biomedische onderzoeksgemeenschap heeft mede door de introductie van nieuwe technieken al veel reductie en beperking van ongerief weten te bewerkstelligen, ondersteund door nationale en Europese onderzoeksprogramma's en met genoemde wet- en regelgeving als stok achter de deur. Deze verworvenheid is één van de vertrekpunten voor de programmeringsstudie, die als grondtoon heeft dat het altijd beter kan en dat behaalde resultaten uit het verleden zeker niet als vanzelfsprekend mogen worden beschouwd.

En *noblesse oblige*...De Nederlandse onderzoeksgemeenschap – zowel in het fundamentele als het toegepaste domein - heeft in de loop der jaren een uitstekende uitgangspositie verworven om het streven naar vervanging én vermindering én verfijning verder gestalte te geven en dat schept verwachtingen bij het beleid, het bedrijfsleven en de samenleving.

In deel 1 van de programmeringsstudie is aanbevolen de bevordering van de ontwikkeling en het gebruik van 3V-methoden toe te spitsen op enkele relevante toepassingsdomeinen. Mede op basis van de uitkomsten van de wetenschappelijke en maatschappelijke trendanalyse zijn vier prioritaire

kennisdomeinen¹ gedefinieerd, waarin de ontwikkeling en acceptatie van 3V-alternatieven, gecombineerd met een effectieve bevordering van de implementatie als bijzonder kansrijk worden beoordeeld:

1. Fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten
2. Fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen
3. Toegepast onderzoek naar de risicobeoordeling van chemische stoffen
4. Toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, waaronder sera en vaccins

Achterliggende gedachte voor de benoeming van prioriteitsgebieden is dat een generieke benadering een versnippering van de aandacht betekent en geen recht zou doen aan de benodigde samenwerking binnen de specifieke professionele – wereldwijde – netwerken.

In deel 2 wordt ingegaan op de vier aangemerkte kansrijke domeinen, en daarbinnen op de specifieke kennisbehoefte, de integrale benadering en de internationale context. Hoewel niet specifiek voor genoemde domeinen wordt vooraf aandacht besteed aan een optimalisatie van het 3V-onderzoeksklimaat als essentiële voorwaarde voor succes.

¹ De benaming van de kansrijke kennisdomeinen is ontleend aan de publicatie Zo Doende die jaarlijks wordt uitgebracht door de Voedsel en Waren Autoriteit en waarin wordt gerapporteerd over het proefdiergebruik in Nederland. Verder is onderscheid gemaakt naar fundamenteel en toegepast onderzoek, gezien het verschil in kennisbehoefte in deze domeinen.

2 Optimalisatie van het onderzoeksklimaat.

The sky is not the limit

Bewustwording en samenwerking

Zoals gezegd is het Nederlandse onderzoeksklimaat – mede door het proefdierbeleid dat als lange tijd gericht is op de 3V's – een gunstige voedingsbodem voor de toepassing van nieuwe 3V-methoden. En niet alleen gunstige omstandigheden hebben een drukkende impact op het proefdiergebruik. Krimpemde onderzoeksbudgetten bewerkstelligen dat elke euro voor dierexperimenteel onderzoek wordt omgedraaid, hetgeen een gunstig effect heeft op de toepassing van goedkopere 3V-alternatieven, zeker ook op vermindering en verfijning. Beperkingen die gelden voor dierproeven, gelden minder voor de nieuwste generatie alternatieven (ook met betrekking tot vermindering en verfijning): ze produceren informatie over mechanismen, kunnen een grotere voorspellende waarde hebben voor de mens, zijn minder ethisch discutabel en zijn kostenefficiënter.

Toch is er over het onderzoeksklimaat wel wat op te merken, zoals reeds gesteld in deel 1 van de programmeringsstudie:

- Ontwikkelingen op het gebied van vermindering en verfijning worden niet altijd en vanzelfsprekend in relatie gebracht tot 3V-alternatieven maar als inherent beschouwd aan wetenschappelijke vooruitgang. Deze ontwikkelingen worden onvoldoende als zodanig aangemerkt binnen de onderzoeksgemeenschap, waardoor de impact op het proefdiergebruik onvoldoende tot uitdrukking komt. Dit is een kwestie van bewuster stilstaan bij het streven naar 3V's, juist als dat reeds deel uitmaakt van de dagelijkse praktijk.
- Dierproeven kennen een sterke, eeuwenlange traditie. Nieuwe test- en onderzoekstrategieën kennen een kortere geschiedenis en zijn derhalve minder vanzelfsprekend. Er moet van bestaande paden worden afgeweken, wat van onderzoekers de nodige moed en doorzettingsvermogen vraagt.
- Er liggen kansen in een gezamenlijk streven naar wetenschappelijke vooruitgang door de ontwikkeling en toepassing van 3V-alternatieven door middel van multidisciplinaire samenwerking.

Samenvattend kan gesteld worden dat verbetering van het onderzoeksklimaat dus vooral moet worden gezocht in bewuster stilstaan bij het streven naar 3V's, het stimuleren van onderzoek dat van de gebaande paden afwijkt en het bevorderen van multidisciplinaire samenwerking.

2.1 Jonge onderzoekers én gevestigde orde

Een van de wortels van een effectief 3V-beleid is een onderzoeksklimaat waarin direct betrokkenen (waaronder onderzoekers en biotechnici) worden uitgedaagd over de grenzen van de gangbare praktijk te kijken.

In Nederland speelt de cursus Proefdierkunde een belangrijk rol in de 3V bewustwording van de jonge garde (biomedisch) onderzoekers. Tijdens de expert meeting werd opgemerkt dat de opleiding proefdierkunde door de cursisten nog teveel gezien wordt als een 'rijbewijs' – een diploma om dierproeven te mogen doen - terwijl de inspanningen er toch al jaren naar uitgaan de jonge onderzoekers een terughoudende attitude bij te brengen, gericht op de 3V's. Naar de mening van de experts blijven hierdoor niet alleen vervangende alternatieven op de plank liggen, ook de mogelijkheden voor vermindering en verfijning worden onvoldoende benut.

Kennelijk is het niet genoeg om de jonge garde onderzoekers bewust te maken van zijn verantwoordelijkheid door middel van de cursus proefdierkunde, hoe waardevol dit instrument ook wordt geacht. In zijn algemeenheid dient meer aandacht uit te gaan naar de gewenste attitude van zowel jonge (biomedische) wetenschappers als de gevestigde orde.

Permanente educatie², professionalisering, gerichte incentives en het stellen van voorwaarden aan de financiering van onderzoek waarin dierexperimenten worden gedaan, zijn hiervoor mogelijke middelen waaruit een keuze kan worden gemaakt.

Ook de evaluatie van de opbrengst van onderzoek en het publiceren van negatieve resultaten, gecombineerd met maatregelen die de effectiviteit van het delen van kennis vergroten, worden nuttig geacht.

De integrale benadering van de 3V's impliceert overigens dat eenzijdige aandacht voor vervangende alternatieven een suboptimaal effect zal hebben op het proefdiergebruik. Extreem gesteld zouden de inspanningen op dit vlak dan wel eens kunnen leiden tot de toepassing van alternatieven náást het dierexperimenteel onderzoek (terwijl het daarvoor in de plaats zou moeten komen). 3V-Bewustwording is daarom met name gewenst bij degenen die wél van plan zijn dierexperimenten uit te voeren, aangezien zij een belangrijke sleutel in handen hebben om reductie van het proefdiergebruik te bewerkstelligen.

2.2 3V-bevorderende financiering

De gewenste attitude – '3V-bewust en multidisciplinair' – zou ook bereikt kunnen worden met 3V-bevorderende financieringsvoorwaarden voor (biomedisch) onderzoek, zowel in het fundamentele als het toegepaste domein, als uitvloeisel van het proefdierbeleid.

De overheid zou het toepassen van dergelijke 3V-bevorderende financieringsvoorwaarden kunnen faciliteren door hulp te bieden bij het opstellen ervan, en een voorbeeldrol te vervullen met betrekking tot het biomedisch onderzoek dat zij zelf laat doen.

3V-bevorderende financiering heeft langs twee wegen impact:

- De senior onderzoekers die het voor het zeggen hebben, zijn over het algemeen gevoelig voor financiële argumenten en zullen ontvankelijk worden voor een 3V-alternatieve aanpak, aldus uitgenodigd om hun inspanningen op dit vlak beter zichtbaar te maken (ook op het vlak van vermindering en verfijning)
- De jonge garde zal meer profijt hebben van de module over 3V-alternatieven in de cursus proefdierkunde omdat nieuwe kennis op dit vlak een succesfactor wordt bij het verwerven van onderzoeksbudget.

Feed back van de toepassers komt daardoor ook in een ander daglicht te staan. Wordt het thans voor de jonge garde nog wel eens 'lastig' gevonden om een 3V-methode te introduceren – waarbij moet worden afgeweken van het pad dat in veel gevallen reeds was uitgestippeld – heeft de toekomstige onderzoeker een streepje vóór met kennis van de nieuwste ontwikkelingen op dit vlak. Dit maakt tevens de alternatievenexperts in wetenschappelijke toetsingscommissies en dierexperimentencommissies mondiger, doordat hun kennis meer status krijgt³.

² Na een artikel 9 cursus is een onderzoeker bevoegd, maar nog niet bekwaam om dierexperimenten uit te voeren. Experts vinden het nuttig en noodzakelijk om ook aan de bekwaamheid eisen te stellen, bijvoorbeeld door middel van vervolgoopleidingen. Het betreft het opzetten van projecten en procedures, het uitvoeren van procedures op dieren en het verzorgen en het doden van dieren.

³ In deel 1 van de programmeringsstudie is aanbevolen de alternatievenexperts in de DEC's voldoende bagage mee te geven en ze qua kennis voldoende positie te geven om onderzoekers te wijzen op mogelijke 3V-aanpassingen in hun onderzoeksvoorstel, hetgeen overigens bij wet verplicht is.

Een aparte rol wordt toegedicht aan de gezondheidsfondsen. Deze zouden bewogen moeten worden om deel te nemen aan een genuanceerde discussie over 3V-bevorderende financieringsvoorwaarden. De fondsen hebben hier veel bij te winnen, zeker als kan worden aangetoond dat dit tevens leidt tot kwaliteitsverbetering van hun prioritaire onderzoekslijnen die moeten leiden tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen of betere behandelingen. De nieuwste generatie 3V-methoden heeft immers in veel gevallen een betere voorspellende waarde voor de mens. Maar ook uit maatschappelijke betrokkenheid zou het een win-winsituatie zijn als de gezondheidsfondsen participeerden in deze ontwikkeling. Soms is het onderzoek dat deze fondsen financieren bijvoorbeeld zo patiëntspecifiek, dat dierexperimenteel onderzoek zeer weinig toevoegt. In zo'n geval behoort de maatschappelijke afweging in het voordeel van het dier uit te vallen.

Met 3V-bevorderende financieringsvoorwaarden, waarbij 3V-bewustwording en multidisciplinaire samenwerking worden beloond, gaan onderzoekers in de fase van de onderzoeksplanning actief op zoek naar informatie over wat wél en niet werkt als alternatief voor het klassieke dierexperiment. Dit mes snijdt aan twee kanten: gebruik van de nieuwe generatie 3V-methoden levert immers in veel gevallen meer relevante informatie op voor de beantwoording van de onderzoeksvraag.

2.3 Ambassadeurs

Er wordt voor gepleit geschikte senior wetenschappers binnen het onderzoek die bij uitstek gebruik maken van deze nieuwste 3V-methoden, te positioneren als 'ambassadeurs'⁴ van dit gedachtegoed. Hierbij gaat het niet meer om 'alternatievenexperts' in de oude zin van het woord, maar om succesvolle onderzoekers die hun wetenschappelijk vraag bewust én met realiteitszin proberen te beantwoorden met gebruikmaking van 3V-methoden. Zij dienen uiteraard tevens inhoudelijk expert te zijn op hun betreffende toepassingsgebied, teneinde de praktische haalbaarheid van de toepassing van 3V-alternatieven goed in te kunnen schatten. Als het gaat om de bevordering van 3V-alternatieven in toegepast onderzoek, verdient het aanbeveling dat de ambassadeurs tevens zicht hebben op de relevante kaders.

Bedoelde ambassadeurs zullen worden gevraagd een rol te spelen in de cursus proefdierkunde, die steeds meer een integraal 3V-karakter zal kunnen dragen⁵. Verder zouden ze zitting moeten hebben in DEC's en/of beoordelingscommissies, wetenschappelijke toetsingscommissies, redacties van wetenschappelijke tijdschriften en andere relevante netwerken.

Bij de wetenschappelijke instellingen zoals medische faculteiten, zouden focuspunten moeten worden ingericht, die fungeren als vraagbaak op strategisch-inhoudelijk vlak. Hiervan zou men de nieuwste kennis op 3V-gebied moeten kunnen betrekken alsmede ondersteuning op het gebied van aanvragen voor (aanvullende) financiering voor onderzoek met 3V-methoden. Gemakkelijke

⁴ Ter toelichting van de term ambassadeurs in dit verband: het gaat er niet om bepaalde onderzoekers de formele rol van 'ambassadeurs' toe te kennen. Er wordt gestreefd naar de opbouw van een informeel netwerk van inhoudelijk deskundigen die óók met betrekking tot 3V een voortrekkersrol willen vervullen, als integraal onderdeel van vooruitgang op hun eigen vakgebied. Dit om ervoor te zorgen dat (jonge) onderzoekers in de biomedische wetenschappen zich kunnen identificeren met 3V-experts.

⁵ Er is eigenlijk geen sprake van een *module* alternatieven in de cursus proefdierkunde. Het streven naar het gebruik van nieuwe 3V-methoden is proefdierkunde. In dit vakgebied zal men steeds meer gebruik gaan maken van de nieuwste inzichten in aanpalende wetenschapsdomeinen, zoals ICT en medische technologie. Dit zal het vak steeds meer status gaan verlenen.

toegang tot relevante informatie over de nieuwste 3V-ontwikkelingen is hierbij een belangrijke randvoorwaarde.

2.4 Openheid en transparantie

Ten slotte zijn er ook in dit gebied generieke mogelijkheden om het gebruik van 3V-alternatieven te bevorderen. Zo zouden wetenschappers geprikkeld kunnen worden maatschappelijke verantwoordelijkheid te nemen, door ze meer te laten deelnemen aan het publieke debat. De code openheid van de KNAW, de VSNU en de NFU zal hiertoe een aanzet geven. Verder kan het helpen goede ideeën te bevorderen en hiermee prudent de publiciteit te zoeken⁶.

Maar niet alleen positieve ontwikkelingen verdienen aandacht. Er is tevens grote behoefte aan aandacht voor negatieve resultaten. Als onderzoekers de moeite (mogen) nemen om negatieve resultaten van dierexperimenten te publiceren en bekend te maken, kan overlap en dus nodeloos geëxperimenteer met dieren worden voorkómen. Dit geldt overigens net zo goed voor 3V-alternatieven in ontwikkeling die minder goed bruikbaar zijn dan gehoopt, bijvoorbeeld omdat de extrapoleerbaarheid naar de *in vivo* situatie te wensen over laat.

Deze publicaties zouden heel goed in internationale vaktijdschriften over methodiekontwikkeling gepubliceerd kunnen worden en/of met gebruikmaking van nieuwe communicatiemediã gedeeld kunnen worden in platforms van professionals. Onderzoekers zouden overigens ook verplicht moeten worden van de aldus verkregen inzichten gebruik te maken bij het opzetten van nieuwe studies.

Een kansrijk initiatief in dit opzicht is het houden van systematic reviews, waarmee ervaring wordt opgedaan aan de St. Radboud Universiteit Nijmegen. Hier wordt het doen van gericht literatuuronderzoek met het oogmerk 3V-alternatieven in te zetten - voorafgaand aan het plannen van de dierexperiment - gestimuleerd door het 3V-centrum van de universiteit. Een waardevolle exercitie, die overigens ook in de andere toepassingsgebieden gunstig kan uitwerken.

2.5 Faciliteren én eisen stellen

De experts waren het eens over de rol van de overheid als het gaat om de verbetering van het onderzoeksklimaat met betrekking tot 3V-alternatieven: die moet faciliterend zijn, doch niet vrijblijvend.

Verleiding wordt de beste manier geacht om onderzoekers te bewegen een andere attitude aan te nemen. Geboden als 'gij zult vervangen' of beperkende maatregelen zoals een quotum voor proefdiergebruik, worden vooralsnog geacht contraproductief uit te pakken. Pas als er binnen de wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap sprake is van een gedeeld 3V-gedachtegoed, is de tijd rijp om bepaalde dierexperimenten waarvoor 3V-alternatieven beschikbaar zijn, als obsoleet aan te merken en beperkende maatregelen op te leggen. Verder is er een dialoog met de overheid en samenleving nodig over het concept 'veiligheid voor de mens', waar veel dierexperimenteel onderzoek uiteindelijk om draait. Wat willen we dan precies weten van de mens? Wat vinden we van de huidige standaard? Dit om een beter gevoel te krijgen voor werkelijk nut en noodzaak van dierexperimenten, teneinde een goede ethische afweging te kunnen maken.

⁶ Met prudent wordt hier bedoeld: realistisch ten aanzien van de impact op het proefdiergebruik. In het verleden zijn in de media te vaak ronkende beloften gedaan over mogelijk te reduceren aantallen proefdieren, met een contraproductief effect op de maatschappelijke discussie.

Tegelijkertijd is het belangrijk dat de overheid in de rol van geldschieter eisen stelt aan het biomedisch onderzoek dat zij laat doen⁷. Dit betreft zeker niet alleen de opzet van het onderzoek zelf. Ook aan het delen van data en onderzoeksresultaten die met overheids gelden zijn verkregen, kunnen terechte eisen worden gesteld.

Allereerst zou men onderzoekers kunnen verplichten kennis te nemen van de nieuwste relevante ontwikkelingen op 3V-gebied voordat zij hun dierexperiment opzetten. Een goede voorbereiding kan namelijk ook inhouden dat onderzoekers in een vroeg stadium ontdekken dat er mogelijkheden zijn om hun vraagstelling te beantwoorden zonder dierexperiment, of met een combinatie van 3V-methoden.

Naast (permanente) educatie is het houden van systematische reviews of iets van dien aard een goede mogelijkheid om dit te bewerkstelligen. Verder zou men de moed moeten hebben - en de tijd moeten krijgen - om negatieve resultaten van dierexperimenten te publiceren.

Wetenschappelijke tijdschriften kennen op dit vlak overigens hun beperkingen, door de grote hoeveelheid werk die gemoeid is met het schrijven van een publicatie en de lange doorlooptijd die het review proces met zich brengt. Het is aan te bevelen om (aanvullend) moderne digitale communicatiemiddelen in te zetten om de nieuwste 3V-inzichten met elkaar te delen binnen de diverse netwerken van deskundigen. Dit kan de doorstroom van kennis aanzienlijk versnellen, en sluit ook meer aan bij de actuele professionele inzichten op het gebied van communicatie, waarin *community building* rond bepaalde onderwerpen een trend is. Vanzelfsprekend moet hierbij de inhoudelijke kwaliteit van de informatievoorziening voorop blijven staan.

Verder is de maatvoering op het gebied van kennis- en informatiemanagement wel een punt van aandacht. Het kan en moet niet de bedoeling zijn hiermee extra bureaucratie te introduceren. Het zoeken en vinden van relevante informatie op dit vlak moet gemakkelijk zijn voor onderzoekers. Met andere woorden: de goede keuze moet de gemakkelijke keuze zijn.

2.6 Toegepast onderzoek

Afgezien van de gewenste basisattitude, gericht op 3V-bewustzijn en multidisciplinaire samenwerking, is verbetering van het onderzoeksklimaat in het toegepaste domein een andere zaak dan in het fundamentele domein. Men mag in het toegepaste domein bijvoorbeeld meer verwachten van marktwerking.

Verder werken zowel R&D-afdelingen van bedrijven, als kennisinstellingen waar toegepast dierexperimenteel onderzoek wordt gedaan, met kwaliteitssystemen die het werken volgens *standard operating procedures* afdwingen. Dit maakt het validatieproces van een 3V-methode minder complex dan bij een universiteit, omdat er door de grotere standaardisatie gemakkelijker ringonderzoeken kunnen worden georganiseerd etc⁸. Ook zal de investering in de validatie vaker lonen, aangezien een methode routinematig kan worden ingezet.

Voor het toegepaste domein geldt dat als men met het gebruik van een 3V-alternatief kosten kan besparen of anderszins een concurrentievoordeel kan behalen, in principe door alle ketenpartners zal worden gestreefd naar

⁷ De overheid kan overigens vanzelfsprekend eisen stellen aan proefdiergebruik op zichzelf, door middel van de implementatie van de nieuwe EU Richtlijn betreffende de bescherming van dieren die voor experimentele en andere wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. Dit biedt kansen voor zowel vervanging, als vermindering en verfijning.

⁸ In de toegepaste domein zien we tevens een grotere betrokkenheid van de biotechnici bij de opzet van dierexperimenteel onderzoek. In het fundamentele domein voert de jonge onderzoeker zelf het experiment uit, terwijl in het toegepaste domein de proeven worden verricht door professionals die functioneren binnen kwaliteitssystemen. Dit komt de V's van vermindering en verfijning zeer ten goede.

implementatie, bijvoorbeeld door toepassing van een 'tiered approach' waarbij het uitvoeren van onnodige testen wordt vermeden of waarbij de informatie die verkregen is uit een dierexperiment zoveel mogelijk wordt 'hergebruikt' in het traject. Kostenbesparing is overigens ook in het fundamentele domein een belangrijke drijfveer om naar reductie van proefdiergebruik te streven. Dat wil echter niet zeggen dat samenwerking een vanzelfsprekendheid is. Vaak weten spelers elkaar niet te vinden, is de ontwikkeling van 3V-alternatieven vooral aanbodgestuurd of wordt te weinig ingespeeld op de behoefte aan goede, nieuwe strategieën en testen, gebaseerd op de nieuwste inzichten met betrekking tot veiligheid. Bijvoorbeeld omdat deze behoefte onvoldoende kenbaar wordt gemaakt.

Het onderzoeksklimaat heeft in het toegepaste domein dus vooral veel baat bij het delen van (inter)nationaal gesignaleerde problemen en gezamenlijk op zoek gaan naar nieuwe wetenschappelijke inzichten, die onder meer in het fundamentele domein te vinden zijn. De kennisbehoefte is evenwel praktischer van aard dan in het fundamentele domein. Het is daarom essentieel om er tevens naar te streven ervaringen, werkwijzen en toegepaste onderzoeksvragen in diverse landen op elkaar af te stemmen.

2.7 EU-richtlijn

Een belangrijke stimulans voor verdere implementatie van het 3V-gedachtegoed is de nieuwe Europese richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt.

Een belangrijk doel van de richtlijn is de actieve promotie van 3V-methoden. Lidstaten worden verplicht om de informatievoorziening over deze methoden te bevorderen. Diverse instanties moeten daarvoor worden ingesteld. Op de werkvloer krijgt 'de instantie voor dierenwelzijn' (animal welfare body) een belangrijke taak in het adviseren van het personeel over de 3V's. Daarnaast zal elke vergunninghoudende instelling ervoor moeten zorgen dat het personeel dat dierproeven uitvoert (permanent) geschoold en bekwaam is. Een belangrijk aspect van de opleidingseisen is het bewust leren streven naar vervanging, vermindering en verfijning. Projectevaluatie wordt in heel Europa verplicht en de bevoegde instantie die hiervoor verantwoordelijk is, heeft toegang tot wetenschappelijk onderbouwde 3V-expertise op de relevante toepassingsgebieden. Een netwerk van nationale comités ter bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt, dient een rol te spelen bij de uitwisseling van beste praktijken op het niveau van de EU. Kennis delen wordt dus belangrijk.

Een grote consequentie van de nieuwe richtlijn is dat deze op Europees niveau zal leiden tot harmonisatie van nationale regelgeving betreffende het gebruik van proefdieren. De standaard die Nederland reeds hanteert, zal nu in heel Europa de norm worden. Het gevaar van de remmende voorsprong, zoals we in het verleden in Nederland hebben ervaren, wordt daarmee sterk beperkt.

2.8 De rol van regelgevers

Regelgevers hebben de naam behoudend te zijn, maar geven bij de expert meeting aan, weinig invloed te hebben op de ontwikkeling van 3V-alternatieven. Anderzijds zouden zij de – internationale - behoefte aan betere veiligheidstesten beter over het voetlicht kunnen brengen bij het bedrijfsleven en de toegepaste wetenschappers.

Verbetering van het onderzoeksklimaat zal er dus tevens op gericht moeten zijn deze verbinding tot stand te brengen door middel van gestructureerde afstemming van het aanbod op de vraag.

Het beoordelen van met name geneesmiddelen, maar ook van chemische stoffen, is een uitgesproken gereguleerde aangelegenheid. Dit maakt het moeilijk om te experimenteren met 3V-alternatieven in het beoordelingsproces, en voedt het behoudende imago van de beoordelaars. Ook het bedrijfsleven draagt bij aan de geschetste status quo door vooral naar regelgevers te wijzen als 'drempels', met als achterliggend motief (bedrijfs)risico's op dit vlak zoveel mogelijk te vermijden. Hiermee houden regelgevers en bedrijfsleven elkaar in een houdgreep.

Regelgevers zouden in interactie met stakeholders moeten worden geprikkeld net zo kritisch naar het huidige beoordelingsproces te kijken, als naar de introductie van 3V-methoden. Op het dierexperiment als 'gouden standaard' is immers ook het nodige af te dingen. Overigens moet hierbij worden opgemerkt dat vooral op het gebied van vermindering en verfijning wel degelijk voortgang is geboekt in het recente verleden (humane eindpunten, beperktere proefopzetten, teststrategieën etc.).

Men zal dus een setting moeten creëren waarin beoordelaars met de gedachte kunnen spelen nieuwe 3V-methoden te benutten in plaats van klassieke dierexperimenten om tot een oordeel te komen over de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel.

Deze nieuwe manier van denken moet bij voorkeur niet meteen in de praktijk worden gebracht. Maar het kan aan de hand van vier of vijf voorbeeldprojecten (inter)nationaal onderwerp van gesprek zijn als men nadenkt over de acceptatie van nieuwe testen. Deze setting - waarin gesimuleerd kan worden - wordt bevorderd door de beschikbaarheid van 'vergelijkingsmateriaal' en resultaten van retrospectief onderzoek naar de toegevoegde waarde van regulatorisch verplichte testen.

Voortschrijdend wetenschappelijk inzicht en technische mogelijkheden maken dat door wetgeving voorgeschreven testen niet meer up-to-date zijn met betrekking tot de 3V's. Een periodieke evaluatie van verplichte testen zal bijdragen aan een snelle aanpassing van deze testen aan de nieuwste inzichten. Mogelijk kunnen testen worden geïdentificeerd die een hoge prioriteit moeten krijgen, en kan ook richting worden gegeven aan het alternatief dat moet worden ontwikkeld.

2.9 Beeldvorming alternatieven voor dierproeven

Financiële prikkels – hoe belangrijk ook – zijn niet alleen voldoende om de juiste attitude (3V-bewust en multidisciplinair) te bewerkstelligen. Wetenschappers zijn vooral gegrepen door de wetenschappelijke vraagstelling en zullen naar de beste wegen zoeken om deze te beantwoorden. Daarom is het belangrijk om duidelijk te maken dat de nieuwste generatie 3V-methoden meestal betere nieuwe inzichten opleveren dan klassieke dierexperimenten⁹. De mogelijkheden die de nieuwste technologische ontwikkelingen bieden, kunnen uitermate inspirerend zijn.

Alternatieven voor dierproeven hebben tevens een wat stoffig imago, misschien door het woord 'alternatief' dat aan de jaren 70 en dus aan achteruitgang doet denken. Alternatievenexperts pleiten er dan ook voor deze term uit het vocabulaire te schrappen en te spreken van innovatieve 3V-methoden die integraal deel uitmaken van de wetenschappelijke vooruitgang in het biomedisch

⁹ Dat geldt niet alleen voor vervanging en vermindering. Ook van verfijning mag men betere resultaten verwachten. Inmiddels is het inzicht 'happy animals make good science' gelukkig gemeengoed geworden. Het is dus onverminderd de moeite waard om goede nota te nemen van de nieuwste professionele inzichten op het gebied van welzijn van proefdieren en de kennis van biotechnici op dit vlak naar waarde te schatten.

onderzoek¹⁰. Bovendien includeert deze term de V's van vermindering en verfijning, die op de afzienbare termijn minstens zo belangrijk worden geacht als de V van vervanging.

Een ander steekhoudend argument om de term alternatieven langzamerhand te verlaten, is dat deze suggereert dat de dierproef moet worden 'vervangen', terwijl de meeste deskundigen inmiddels van mening zijn dat ook een dierexperiment beperkingen kent. Ouderwets geachte validatiestudies vragen erom aan te tonen dat het 'alternatief' minstens even goed is als het toch al obsoleet gevonden 'origineel'. Onderzoekers die een nieuwe methode willen toepassen, dienen bij het valideren van deze methode als het ware terug te gaan in de tijd, hetgeen de gewenste mindset – wetenschappelijke vooruitgang met 3V-methoden – eerder tegenwerkt dan bevordert.

¹⁰ Hierbij kan een voorbeeld genomen worden aan de toxicologie. In dit gebied zijn alternatieven voor dierproeven of 3V-methoden juist 'in de mode', zie ook het hoofdstuk toegepast onderzoek naar de risicobeoordeling van chemische stoffen.

3 Fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten

Minder fokken, betere technieken

3.1 Inleiding

Het onderzoek naar kanker wordt - zoals al het onderzoek naar ziekten - in toenemende mate gekenmerkt door verdieping en diversificatie. Bij diversificatie moet men denken aan gerichte aandacht voor specifieke vormen van kanker, of gevoeligheid bij specifieke groepen.

Een andere verschuiving is dat bepaalde vormen van kanker steeds meer chronische aandoeningen worden doordat zij niet zozeer kunnen worden genezen, maar wel veel beter in de hand te houden zijn. Dit stelt andere eisen stelt aan de veiligheid van gebruikte geneesmiddelen. Chronische toxiciteit en carcinogeniteit worden daarbij belangrijker, wat het proefdiergebruik doet toenemen¹¹.

Daarnaast is een relevante ontwikkeling dat in dit domein vaak gebruik wordt gemaakt van transgene diermodellen. Een trend die zich hierbij aftekent is het fokken van dieren met complexe genotypes. Hoewel hiermee steeds gericht onderzoek kan worden gedaan dat in welomschreven gevallen als zeer relevant moet worden aangemerkt, is het grote aantal dieren dat moet worden gefokt en als ongeschikt moet worden gedood ethisch discutabel¹². Dit vraagt een extra zorgvuldige afweging van de belangen van het proefdier en die van de mens, hetgeen gelukkig te doen gebruikelijk is in Nederland. Ook is er zeer veel aandacht voor verfijning in dit domein.

Onderzoek naar kanker wordt in elk geval complexer en kan vooralsnog niet zonder dierproeven, naar het oordeel van de geconsulteerde experts in dit vakgebied. Proefdieren worden echter in afnemende mate ingezet voor het verzamelen van feitenmateriaal, maar steeds meer voor de bevestiging van de hypothese¹³, dus in de laatste fase van een onderzoek naar het ontstaan en het verloop van een ziekte.

Door in het onderzoekstraject een hiërarchische structuur aan te brengen is het mogelijk om na elke onderzoeksstap een afweging in te bouwen over de volgende stap in het traject. Zo wordt een beslisboom¹⁴ gecreëerd die het mogelijk maakt onnodig proefdiergebruik te voorkomen, de onderzoeksvraag in geval van proefdiergebruik nader te specificeren en uiteindelijk het proefdiergebruik wezenlijk te beperken¹⁵.

¹¹ Dierexperimenteel onderzoek is ook nodig voor preklinisch en veiligheidsonderzoek van nieuwe chemotherapeutica. Patiënten zullen langduriger medicijnen moeten gebruiken, waardoor er uitgebreidere veiligheidseisen aan worden gesteld. Hier komt bij dat de ziekte kanker inmiddels tientallen varianten kent, waardoor het aantal mogelijke gerichte behandelingen en geneesmiddelen – en dus het dierexperimenteel onderzoek hiernaar – sterk toenemen.

¹² De ethische kwestie in dezen omvat nog meer dan de aantallen dieren die ermee zijn gemoeid, ook de intrinsieke waarde van het dier is bijvoorbeeld in het geding.

¹³ Het bevestigen van de hypothese wordt ook wel validatie (geldig verklaren) genoemd, maar in een andere betekenis dan gewoonlijk in verband met de toepassing van 3V-alternatieven, waar validatie vooral de betekenis heeft van het erkennen van een test. Vandaar dat we in dit hoofdstuk spreken van validerend onderzoek om onderscheid te maken met de term 'validatie'.

¹⁴ In het toegepast onderzoek wordt deze hiërarchische structuur ook wel aangeduid als *tiered testing approach* en hebben proefdiervrije methoden vooral een screeningsfunctie. *Tiered testing* speelt een belangrijke rol in het geneesmiddelenonderzoek middels de *high throughput* benadering.

¹⁵ Eerlijkheidshalve dient hierbij aan toegevoegd te worden dat ook het omgekeerde kan gebeuren en resultaten uit het *in vitro* werk additionele onderzoeksvragen initiëren en derhalve ook aanvullend dierexperimenteel onderzoek.

De betekenis voor de 3Vs is dat de ontwikkeling en toepassing van vervangende alternatieven vooral impact kan hebben in de eerste fases van het onderzoek, en dat in de laatste fase van bevestiging de aandacht vooralsnog dient uit te gaan naar vermindering en verfijning.

In dit kader zal nog meer nadruk moeten worden gelegd op het extraheren van meer informatie per dierexperiment door uitbundiger gebruik van analysetechnieken, zoals longitudinale imaging mogelijkheden. Hiervoor zal meer moeten worden samengewerkt, want de meeste instituten kunnen de benodigde investeringen niet eigenstandig opbrengen, mede door de eerder genoemde krimpende budgetten. De indruk bestaat ook dat Nederland achter dreigt te lopen bij internationale technologische ontwikkelingen op dit vlak.

Stamcellen en weefselkeek

Als we naar de behoefte aan vervangende alternatieven kijken, dan lijkt het onderzoek naar bepaalde stappen in de carcinogenese¹⁶ kansrijk voor de toepassing van alternatieven, mede vanwege het feit dat hier al ruime ervaring mee is opgedaan. Naast het feit dat celkweekmethoden¹⁷ in staat zijn om het gebruik van proefdieren te verminderen, is een groot voordeel dat de omstandigheden beter gestandaardiseerd kunnen worden dan in een dierproef¹⁸. Het gebruik van weefsels en organen, uitgaande van embryonale stamcellen heeft in sommige gevallen de voorkeur boven het gebruik van proefdieren als model, vanwege een betere voorspellende waarde voor de mens¹⁹. Humane cellen - uitgaande van stamcellen - hebben ten opzichte van dierlijke cellen immers het voordeel dat deze de extrapolatie naar de mens vergemakkelijken. Verder biedt dit grote voordelen met betrekking tot de beschikbaarheid: uitgaande van pluripotente cellen, kan een oneindige voorraad worden aangelegd van verschillende typen cellen. Het gebruik van embryonale stamcellen voor onderzoek is internationaal aan strenge regels gebonden. Perfectionering van technologieën die cellen kunstmatig onsterfelijk zouden kunnen maken, zonder dat afwijkingen in het chromosoom ontstaan, zou dit mogelijk kunnen ondervangen.²⁰

De experts vatten deze beweging samen met de slogan 'minder fokken, betere technieken'. Ook de combinatie met biomarkeronderzoek²¹ wordt kansrijk geacht. Hierin kan Nederland zich een goede positie verwerven.

¹⁶ Carcinogenese: het proces van transformatie van normale cellen tot tumorcellen.

¹⁷ Cel- en weefselkweekmethoden zijn technieken waarbij cellen of weefsels *in vitro* worden gebruikt voor onderzoek. Daarbij kan het gaan om celsystemen die een laag beslaan (*mono layer cultures*), celsystemen met meerdere typen cellen, celsystemen die in 3D structuren groeien en om weefsel *slices*.

¹⁸ De daarmee samenhangende lagere complexiteit is overigens tegelijkertijd het belangrijkste nadeel van weefselkweekmethoden. Vaak worden weefselkweekmethoden dan ook niet ingezet als volledige vervanging, maar gebruikt in teststrategieën.

¹⁹ Dit is een tweetrapsraket: 1) *in vitro* modellen als (humane) stamcellen hebben bepaalde voordelen boven diermodellen 2) het gebruik van cellijnen gebaseerd op stamcellen hebben bepaalde voordelen boven gewone cellijnen.

²⁰ Als gevolg van de strenge wetgeving zijn al veel pogingen gedaan om pluripotente cellen op alternatieve manieren te verkrijgen. Zo kan met uit dode embryo's levende cellen halen, of met behulp van biopsie – zonder het embryo te doden – embryonale stamcellen uit levende embryo's extraheren. Verder kunnen onbevuchte eicellen gestimuleerd worden zich te delen. Het meest veelbelovend is de ontwikkeling van zogenaamde *induced pluripotent stemcells*, waarbij gewone lichaamcellen worden teruggebracht tot een pluripotente staat. Aan deze technieken kleven echter ook de nodige ethische dilemma's.

²¹ Bij de opsporing en behandeling van verschillende vormen van kanker wordt steeds vaker gebruik gemaakt van *biomarkers*. *Biomarkers* zijn 'meetbare' veranderingen in het lichaam, die aangeven dat er iets aan de hand is, zoals een ziekte of een tumor. Dankzij onderzoek worden steeds meer *biomarkers* ontdekt, die op verschillende manieren een rol kunnen spelen. Deze hebben meestal betrekking op het DNA. Met betrekking tot biomarkeronderzoek werd ook opgemerkt dat hiermee een brug kan worden geslagen tussen het fundamenteel onderzoek en het toegepaste onderzoek in het kader van vroege diagnostiek (translationeel onderzoek). Er is bovendien sprake van innovatieve bedrijvigheid op dit vlak in Nederland.

Ten behoeve van de verbetering die kan worden gemaakt, is het belangrijk dat kennis en onderzoek van verschillende disciplines wordt geïntegreerd en dat er ruimte wordt gemaakt voor innovatie. Met andere woorden: op dit vlak moet nieuwe kennis worden gegenereerd en gedeeld vanuit de kliniek naar de proefdierkunde, in het bijzonder met betrekking tot de ontwikkeling van apparatuur en technologie voor toepassing in het biomedisch onderzoek. Zo is het nu nog lastig om homogene culturen te maken, om celculturen uit stamcellen stabiel te houden, om mogelijke mutaties te voorkomen en om volledig volwassen gedifferentieerde cellen te maken²².

Ook moet men zich realiseren dat er weer andere wettelijk kaders van toepassing zijn (bijvoorbeeld met betrekking tot kloneren en dergelijke) die nieuwe ethische dilemma's met zich brengen die buiten het bestek vallen van deze programmeringsstudie.

Genomics en andere –omics

Zoals reeds aangegeven in deel 1 van de programmeringsstudie en in de wetenschappelijke trendanalyse die hier mede aan ten grondslag ligt, kent het - omicsonderzoek²³ vele toepassingen die van invloed kunnen zijn op het proefdiergebruik. Binnen het fundamenteel onderzoek naar kanker worden vooral genomics toegepast om cellulaire processen in kaart te brengen en cellulair mechanistisch onderzoek te doen, binnen het medisch onderzoek voor de diagnostiek en voor de bestudering van pathofysiologische processen, binnen de microbiologie om de interactie te bestuderen tussen micro-organisme en gastheer, en binnen het farmacologisch onderzoek met betrekking tot de interactie tussen (potentiële) geneesmiddelen en cellulaire processen, binnen het toxicologisch en farmacologisch onderzoek om mechanismen achter effectiviteit of toxiciteit vast te stellen of om vroege biomarkers hiervoor te identificeren. Sommige experts geven aan dat genomicsonderzoek – al dan niet tijdelijk - zal leiden tot een verhoging in het proefdiergebruik en van bepaalde soorten proefdieren, anderen geven aan dat meer kennis over werkingsmechanismen uiteindelijk zal leiden tot meer mogelijkheden voor vervanging, vermindering en verfijning.

De reden dat genomics genoemd worden in het hoofdstuk fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten, is dat in dit domein evident ontwikkelingen gaande zijn die het proefdiergebruik kunnen reduceren, of de opbrengst aan kennis per dier kunnen vergroten, zodat er sprake is van 'relatieve reductie'²⁴. Maar ook voor verfijning bieden genomics mogelijkheden. Zo zou van de mogelijkheid gebruik kunnen worden gemaakt om vroege biomarkers te ontwikkelen, die duiden op verhoogde expressie van kankergenen of juist *down regulatie* van DNA herstelgenen. Ook bieden biomarkers de mogelijkheid om met microdoseringen te werken, waardoor het ongerief kan worden beperkt. En er kan mechanistische informatie worden verkregen over pijn en pijnperceptie, relevant in het kader van verfijning.

Door middel van *comparative genomics* kan een gerichtere selectie van het meest relevante diermodel plaatsvinden voor een specifieke onderzoeksvraag (vermindering en/of verfijning), als screeningsmethode in een tiered testing

²² Er is tot op heden één toxiciteitstest met embryonale stamcellen gevalideerd door ECVAM, dit betreft evenwel stamcellen van muizen.

²³ Genomics slaat specifiek op genen (chromosomaal DNA) en de transcriptie daarvan. Wordt er naar andere typen moleculen gekeken, dan spreekt men van andere –omics technologie, bijvoorbeeld proteomics in het geval van eiwitten.

²⁴ Uiteraard is er alleen sprake van 'relatieve reductie', als de hoeveelheid relevante kennis over werkingsmechanismen en veiligheid van de mens die door middel van dierexperimenteel onderzoek is verkregen, is toegenomen ten opzichte van het proefdiergebruik. Het is immers niet de bedoeling het biomedisch onderzoek als zodanig te begrenzen, maar wel het gebruik van proefdieren.

approach, en als vroege en gevoelige biomarker²⁵. Ook zijn er mogelijkheden om de dierexperimentele opzet te verbeteren of controlegroepen te laten vervallen (vermindering), door middel van verkregen informatie over werkingsmechanismen.

Hoewel genomics op zichzelf geen vervangend alternatief zijn voor dierproeven, is de combinatie met *in vitro* methoden kansrijk, omdat het belang van deze *in vitro* methoden hierdoor kan toenemen. Dit komt doordat cellulaire mechanismen zichtbaar worden gemaakt en op die manier extrapolatie een breder fundament geven.

Vermindering en verfijning

Naar vermindering en – met name – verfijning van dierproeven, die vooralsnog nodig worden geacht in het bevestigend onderzoek, gaat naar de mening van de professionals in dit vakgebied te weinig aandacht uit.

Er is in dit kader behoefte aan de ontwikkeling van verfijnde experimentele technieken en humane eindpunten in relatie tot relevante wetenschappelijke eindpunten²⁶. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat hier geen apart dierexperimenteel onderzoek voor moet worden opgezet, maar dat het moet worden geïntegreerd in lopend onderzoek. Daarnaast dient ingezet te worden op de ontwikkeling van *real time monitoring*-technieken en niet-invasieve meetmethoden, zoals bioluminescentie, PET, MRI, SPECT, fNMR etc²⁷. Door deze technieken is het bijvoorbeeld mogelijk de ontwikkeling en eventuele uitzaaiingen van tumoren of de verspreiding van ziektekiemen in de tijd bij hetzelfde dier te volgen. Omdat veel van deze methoden buiten het dier om meten, kunnen ze voorzien in een reductie van het aantal dieren en kunnen ook worden gebruikt bij de bepaling van humane eindpunten. Overigens moet wel worden opgemerkt dat dit onderzoekers vaak voor de afweging stelt tussen minder dieren met meer ongerief, of meer dieren met minder ongerief.

3.2 Integrale benadering

De experts bevelen een genuanceerde integrale benadering aan. Vervanging zou al bij de opzet van een onderzoek aan de orde moeten zijn, dus op hoog abstractieniveau, terwijl vermindering en verfijning in beeld komen als men besloten heeft een dierexperiment te gaan doen.

Men verwacht in dit opzicht op termijn (2020 en verder) veel van de systeembioïologie, hoewel sommige experts hier ook sceptisch over zijn. Door de eerder genoemde innovatieve ontwikkelingen op het gebied van weefselkweken, computationele benaderingen en genomics technieken, zijn we in staat om de bouwstenen van biologische systemen te bestuderen; in het bijzonder genen, eiwitten en metabolieten, maar ook neurale netwerken, signaaltransductie etc. Het op een geïntegreerde manier bestuderen van al deze elementen en het bestuderen van de dynamische interactie daartussen wordt ook wel aangeduid als systeembioïologie. Dit draagt bij uitstek een multidisciplinair karakter, waarbij samenwerking is vereist tussen biologen, chemici, natuurkundigen, wiskundigen, informatici en medici. Hoewel het vakgebied nog in de kinderschoenen staat – bij resultaten wordt veelal verwezen

²⁵ Ook en vooral relevant in het kader van het veiligheidsonderzoek aan de hand van officiële testrichtlijnen.

²⁶ Humane eindpunten zijn de eerste indicatie in een [dierexperiment](#) van (mogelijke) [pijn](#) en/of ongerief dat, binnen de context van de te behalen [wetenschappelijke](#) eindpunten, gebruikt kan worden voor het humaan doden van het [dier](#) of het wegnemen of verlichten van de pijnlijke en/of stressvolle procedures (bron: Prof. Dr. C.F.M. Hendriksen). Humane eindpunten kunnen worden toegepast op basis van [morele](#) en wetenschappelijke overwegingen

²⁷ Overigens hoeft men bepaald niet vanaf nul te beginnen; er wordt bijvoorbeeld al veel gedaan op het gebied van (*biophotonic*) *imaging* – een techniek die door het NKI is geïntroduceerd in Nederland.

naar een beperkte integratie van technieken en datasets op het terrein van vroege biomarkers en ziekteprocessen – mag verwacht worden dat systeembioologie dierexperimenteel onderzoek zal beperken en in de verre toekomst zelfs voorkómen. De multidisciplinaire samenwerking op basis van de holistische visie die nodig is voor deze ontwikkeling, is echter al op korte termijn nastrevenswaardig in het kader van de integrale benadering van de 3V's.

Vervanging

Vervanging zou gebaat kunnen zijn bij een betere afstemming van het stamcelonderzoek²⁸. Door bijvoorbeeld gebruik te maken van één stamcelbank, zou de kwaliteit en de vergelijkbaarheid van dit onderzoek verbeterd kunnen worden. Het Nederlands Kanker Instituut (NKI) werd genoemd als mogelijk coördinatiepunt vanwege zijn natuurlijke autoriteit op dit vlak.

3.3 Internationale context

Met betrekking tot de 3V's is niet voor niets het domein 'fundamenteel onderzoek naar kanker en overige ziekten' aangemerkt als kansrijk voor de ontwikkeling van 3V-alternatieven. Nederland behoort tot de mondiale top in de wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap op dit gebied. Dit maakt het bij uitstek uitdagend en kansrijk om toonaangevende studies te doen naar 3V-alternatieven en hierover te publiceren.

Aanvullend hierop zijn er in het kader van vermindering en verfijning in omringende landen innovatieve ontwikkelingen gaande in het validerend onderzoek. Nederland zou er goed aan doen, hier meer nota van te nemen, teneinde het streven naar 3V-alternatieven te versterken. Dit gezien de uitspraak dat het kankeronderzoek vooralsnog niet zonder dierexperimenten kan.

3.4 Fundamenteel onderzoek

Het fundamenteel onderzoek naar kanker is vooral gericht op het ontrafelen van mechanismen achter de tumorgene onttaarding van cellen, en in relatie hiermee de processen die ten grondslag liggen aan tumorgroei, vascularisatie en kwaadaardigheid. Het bestuderen van moleculaire, genetische en celmetabolische mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontregeling van DNA-reparatiemechanismen²⁹ gebeurt al heel veel *in vitro*.

Met betrekking tot het bevorderen van onderzoek naar kanker met vervangende alternatieven – in het bijzonder weefselkweken uitgaande van humane stamcellen – is behoefte aan een coördinerend overlegorgaan waarin de nodige afstemming kan plaatsvinden.

Fundamenteel onderzoek dat gericht is op processen die aan tumorgroei zijn gerelateerd, zoals vascularisatie is deels gebaseerd op *in vitro* modellen, maar noodzakelijkerwijs ook deels op *in vivo* studies. Vascularisatie is vooralsnog niet helemaal na te bootsen in een *in vitro model*.

Daarnaast worden transgene diermodellen gebruikt, die een vraagstuk op zichzelf vormen doordat hieraan een groot aantal dieren is gerelateerd die niet geschikt zijn en voorafgaand aan het experiment worden gedood.

²⁸ Hierbij moet worden aangetekend dat stamcelonderzoek ook gepaard gaat met dierexperimenteel onderzoek; er is dus geen sprake van 1 op 1 vervanging door een proefdier vrije methode.

²⁹ Onder normale omstandigheden wordt eventuele DNA-schade hersteld of wordt een cel tot geprogrammeerde celdood (apoptose) aangezet. Als deze DNA-reparatiemechanismen niet werken, kan er gemakkelijk tumorgroei ontstaan.

3.5 Kennisbehoefte

Ontwikkeling tiered testing approach voor kankeronderzoek

Apparatuur en technologie-ontwikkeling

Verkenning van stamcelonderzoek

Internationale ontwikkelingen vermindering en verfijning

Ontwikkeling humane eindpunten en niet invasieve meetmethoden

Systeembioogie in het kader van multidisciplinaire samenwerking

(Gen)omics en biomarkers

4 Fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen

De so what?-vraag in het biomedisch onderzoek

4.1 Inleiding

Ook in het fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen kunnen we vooralsnog niet zonder dierexperimenten naar de mening van de experts. Men stelt dat er dan te weinig nieuwe geneesmiddelen kunnen worden ontwikkeld, onder meer omdat de veiligheid van de patiënt onvoldoende kan worden onderbouwd. Er blijft in dit gebied dus zeker aandacht nodig voor gerichte ontwikkeling van 3V-alternatieven.

Een gunstige ontwikkeling is evenwel dat dierexperimenten in afnemende mate als de 'gouden standaard' gelden, en alleen nog maar worden verricht bij complexe vraagstellingen waarbij men de effecten van het product in het gehele diermodel wil bestuderen. Dat is te danken aan het feit dat tegenwoordig een groot scala aan proefdiervrije modellen voorhanden is, variërend van weefselkweek tot computermodellen of fysisch-chemische methoden. Deze proefdiervrije methoden lenen zich soms voor het beantwoorden van deelaspecten van de overkoepelende onderzoeksvraag. Daarnaast echter heeft veel onderzoek naar geneesmiddelen een specifieke en gerichte vraagstelling, waarvoor het vaak makkelijker is een vervangend alternatief te ontwikkelen dan voor onderzoek met een open vraagstelling.

Men verwacht ook veel van technische innovatie waarin de mens centraal staat, omdat de beperkingen van diermodellen wel degelijk worden ingezien. Het wordt belangrijk gevonden dat regelgevers en industrie in een vroeg stadium worden betrokken bij deze ontwikkelingen.³⁰

Het fundamenteel onderzoek naar het ontstaan en de ontwikkeling van ziekten wijst vaak de weg naar mogelijke nieuwe drug targets, maar ook mogelijkheden voor preventie en (vroeg) diagnostiek. De academie ontwikkelt maar zelden zelf geneesmiddelen, maar het is wel een 'aanjager' voor funderend onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen, dat strikt genomen niet fundamenteel van aard is. In dit hoofdstuk over fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen wordt het totaal aan biomedisch wetenschappelijk onderzoek bedoeld dat bijdraagt aan de ontwikkeling van geneesmiddelen, diagnostica en biomedische apparatuur.

In dit fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen zouden nog meer 3V-alternatieven ingezet kunnen worden dan nu het geval is, aldus de geconsulteerde experts. Men gaat in dit domein nog van de gebaande paden uit, en borduurt bij het beantwoorden van de wetenschappelijke vraag voort op eerder gedaan dierexperimenteel onderzoek. Op zichzelf is dit begrijpelijk als er wordt gewerkt aan de ontwikkeling van een geneesmiddel, wat ook in de préklinische fase een gereguleerde aangelegenheid is. Maar in het voorstadium hiervan zouden -niet alleen het gebied van vervanging, maar zeker op het gebied van vermindering en verfijning - meer creativiteit en multidisciplinaire samenwerking kunnen worden betracht.

³⁰ Het is wel de bedoeling dat vervolgens van de nieuwste inzichten gebruik wordt gemaakt, door de beschikbare informatie hierover toegankelijk te maken en onderzoekers te verplichten hier gebruik van te maken, bijvoorbeeld door middel van een systematic review en/of permanente nascholing (zie hoofdstuk optimalisatie van het onderzoeksklimaat).

Maatschappelijke afweging

Het gaat hierbij bovendien niet alleen om de kwestie of de wetenschappelijke vraag zonder dierproef of met een vervangend alternatief zou kunnen worden beantwoord, maar of de beoogde opbrengst van de studie opweegt tegen de ethische prijs van het gebruik van proefdieren.

De 'so what?-vraag' wordt te weinig gesteld in het biomedisch onderzoek: wat gaat er mis als we deze studie niet zouden doen? Wat is uiteindelijk de toegevoegde waarde voor de patiënt en wat is de kwaliteit van de argumentatie? Deze maatschappelijke afweging – die niets hoeft af te doen aan de academische vrijheid en professionele autonomie van de onderzoeker – moet meer door gaan klinken in het fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen met behulp van proefdieren.

In dit verband achten de experts het noodzakelijk dat de geneeskunde nog veel meer dan nu het geval is wordt betrokken bij de onderzoeksprogrammering in het fundamentele domein. De UMC's vormen de aangewezen partij hierin een actieve rol te spelen.

In dit verband merken experts ook op dat er onvoldoende terugkoppeling is over de opbrengst van verbeterd dierexperimenteel onderzoek en onderzoek met proefdiervrije methoden.

Neurofarmaca als voedingsbodem

Een gunstige voedingsbodem voor de gewenste paradigma shift is wellicht het domein van de neurofarmaca (klinisch, farmaceutisch en experimenteel). In dit domein stellen de wetenschappers op inhoudelijke gronden steeds meer vraagtekens bij het proefdier als model voor de mens. Dat pleit ervoor bij bepaalde wetenschappelijke vraagstellingen – bijvoorbeeld bij onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen depressie of gedragsstoornissen – het dierexperimenteel onderzoek weg te laten omdat hiermee nauwelijks nuttige informatie wordt verkregen, en onder strikte condities direct de overstap te maken naar klinische studies in de mens³¹.

Een nieuwe ontwikkeling in dit verband is microdosering, waarbij een zodanig lage dosering van een stof wordt toegediend (microgrammen) dat er geen bijwerkingen worden verwacht. Er wordt gebruik gemaakt van zeer gevoelige meetmethoden zoals massaspectrometrie. Hierbij wordt ook informatie verkregen over de kinetiek van de stof in de mens bij een zeer lage dosering, die te vertalen is naar de kinetiek van dezelfde stof in een therapeutische dosering. Een goede voorspelling van de concentraties in plasma en organen in een vroeg stadium van de ontwikkeling van een geneesmiddel is belangrijk voor het bepalen van de optimale dosering, waarbij sprake is van goede werkzaamheid zonder nadelige bijwerkingen. De huidige proefdiermodellen blijken in veel gevallen geen goede voorspelling te kunnen geven van de kinetische processen in de mens. Hierdoor is er vraag naar betere, proefdiervrije modellen (bijvoorbeeld een combinatie van microdosering studies met *in vitro* methoden die de kinetische processen in de mens voorspellen).

Kansrijk voor de ontwikkeling van 3V-methoden in het domein van de neurofarmaca is ook de samenwerking met disciplines zoals genetica, (neuro)imaging en (computational) modelling.

³¹ Natuurlijk kan dit alleen als overtuigend kan worden aangetoond dat de veiligheid van de proefpersonen hiermee niet in het geding is, bijvoorbeeld omdat de blootstelling uiterst gering is. Een complicerende factor is dat hierbij sprake is van een ander wettelijk kader, dat wil zeggen van het mensgebonden onderzoek. Richtlijnen voor de toepassing van microdosering zijn te vinden in een position paper van de EMA.

Vanuit dit domein kan vervolgens een voorbeeldwerking uitgaan naar andere domeinen van het fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen.

Biologische producten

Een andere inhoudelijke 'trigger' om de gewenste mentaliteitsverandering teweeg te brengen, zou gevormd kunnen worden door de biologische producten. Dit zijn producten die onder laboratoriumomstandigheden geproduceerd worden door of uit levende organismen (eencelligen, planten of dieren), eventueel gebruik makend van biotechnologie. Producten die tot deze categorie behoren zijn: vaccins, hormoonpreparaten, rDNA-producten, sera, monoclonale antilichamen, antistoffen, bloedproducten etc.

Vooral het belang van vaccins in onze maatschappij neemt toe. Ten eerste dragen ze in belangrijke mate bij aan een kosten-effectieve gezondheidszorg, ten tweede staan ze in de belangstelling vanwege besmettelijke *emerging diseases* - zoals Q-koorts en SARS, mede ten gevolge van toegenomen reisverkeer en klimaatverandering - en ten derde kunnen ze de problematiek van antibioticaresistentie helpen beperken.

Er is dus veel technische innovatie nodig - en gaande - op dit vlak, inclusief de ontwikkeling van vaccins voor nieuwe toepassingen, bijvoorbeeld vaccins tegen kanker, tegen roken, als voorbehoedsmiddel etc.

In de R&D-fase³² - waarvan preklinisch onderzoek overigens ook deel uitmaakt - worden proefdieren vooral gebruikt voor het opzetten van een geschikt proefdiermodel, voor de beoordeling van de immunogeniciteit van het verzwakte, danwel geïnactiveerde micro-organisme, voor mogelijke restvirulentie en voor de keuze van een adjuvant³³. Experts geven aan dat de belangrijkste trends op het gebied van proefdiergebruik voor vaccindoeleinden in de R&D-fase zich zullen voordoen op het gebied van de ontwikkeling van nieuwe en nieuwe generatie vaccins en het gebruik van 3V-methoden (zowel voor R&D, als voor productie en vrijgiftecontrole).

Daarbij mogen deze ontwikkelingen zich verheugen in een warme maatschappelijke belangstelling, waardoor ze zich bij uitstek lenen voor het leggen van de gewenste verbinding tussen wetenschap en maatschappij. Dierexperimenteel onderzoek zal namelijk voorlopig noodzakelijk blijven ten behoeve van vaccinontwikkeling, vooral ten behoeve van de bestudering van complexe immunologische reacties. Vermindering en verfijning van het onderzoek – ook in combinatie - is echter heel goed mogelijk.

4.2 Integrale benadering

De integrale benadering houdt in dit domein in, dat al in de fase van onderzoeksplanning wordt nagedacht over de beantwoording van de wetenschappelijke vraag zonder, of met zo min mogelijk proefdieren. Als er geen vervangende alternatieven voorhanden zijn, kan de vraag mogelijk worden bijgesteld op basis van de ethische afweging, waarbij vermindering en verfijning

³² Naast de R&D-fase – relevant voor fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen – kennen we de zogenaamde preklinische fase, de productiefase en de vrijgifte. In het verleden werden voor de productie grote aantallen proefdieren gebruikt, maar tegenwoordig vindt vermeerdering vooral plaats in cellijnen, of bebroede kippeneieren. Voor wat betreft het proefdiergebruik zijn in de vrijgiftecontrole vooral het onderzoek naar veiligheid en werkzaamheid van belang (zie ook hoofdstuk toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, waaronder sera en vaccins).

³³ Een adjuvant is een stof die wordt toegevoegd aan een vaccin om de immuunrespons te moduleren. Aspecten die naast de feitelijke werking centraal staan bij de ontwikkeling van deze adjuvantia zijn de mogelijke bijwerkingen. Met het onderzoek hiernaar zijn dierproeven gemoeid. Aangezien er behoefte bestaat aan nieuwe soorten adjuvantia, is er ook behoefte aan *in vitro* modellen voor het ophelderen van werkingsmechanismen.

in beeld komen. Ook kan de behoefte aan een vervangend alternatief beter gearticuleerd worden richting belanghebbenden en aldus de ontwikkeling en/of de implementatie ervan in gang zetten.

De integrale benadering houdt tevens in dat er al in de ontwikkelingsfase van een 3V-methode wordt nagedacht over (regulatoire) acceptatie en implementatie verderop in het traject, anders moet verplicht dierexperimenteel onderzoek alsnog worden uitgevoerd in de aanloop naar het op de markt brengen van een medisch product.

Sponsors van fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen – inclusief het fundamenteel onderzoek naar het ontstaan en de ontwikkeling van ziekten - zoals ZonMw, NWO en gezondheidsfondsen, zouden gezamenlijk 3V-bevorderende financieringsvoorwaarden kunnen hanteren.

Verbinding met de geneeskunde

De geneeskunde zou beter moeten worden betrokken bij het fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen, aldus de experts³⁴. De vraag 'wat heeft de patiënt hier aan?' of nog beter 'aan welke nieuwe geneesmiddelen is nu werkelijk behoefte?' zou veel nadrukkelijker moeten worden gesteld. Dat zou namelijk een betere doorstroom van kennis naar het toegepaste onderzoek tot gevolg hebben. En investeringen in translationeel onderzoek zouden beter tot hun recht komen. Dit zou met name gunstig kunnen uitwerken op de eerder genoemde strategische benadering van alternatieven voor dierproeven (de eerder aangehaalde paradigmashift).

De universitair medische centra hebben hier een belangrijke rol in gekregen en zouden hun invloed nog meer mogen doen gelden, naar het oordeel van de experts. Een analyse van de impact van de geneeskunde op het biomedisch onderzoek zou nader inzicht kunnen verschaffen in de wijze waarop dit het beste kan gebeuren.

Kennelijk laat men zich bij de onderzoeksprogrammering in het fundamentele onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen niet alleen leiden door de medische noden van toekomstige patiënten, maar tevens door overwegingen van andere aard, zoals het in stand houden van een bepaalde onderzoekslijn, die op zichzelf van grote waarde kan zijn. Wetenschappelijke groepen kennen een programmatische ontwikkeling. Met het verwerven van voldoende expertise in een wetenschappelijk vakgebied en het opbouwen van een track record zijn jaren gemoed. De steven kan dus niet plotseling worden gewend. Zonder krachtige hefboom kan derhalve onvoldoende verandering worden bewerkstelligd. De *so what?*-vraag kan zo'n hefboom zijn³⁵.

4.3 Internationale context

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is een uitgesproken internationale aangelegenheid, aangejaagd door het bedrijfsleven dat wereldwijd gebaat is bij ontwikkeling van nieuwe producten. Zodoende wordt de benodigde kennis vrijwel zonder uitzondering ontwikkeld in een internationale context. Daarnaast is het medisch onderzoek in de zich ontwikkelende landen, zoals Brazilië, China en India, sterk in ontwikkeling, waardoor de industriële research zich aan het verplaatsen is naar die landen. Dit kan grote consequenties hebben voor het gebruik van 3V-methoden, en overigens ook voor de aansluiting op de medische noden in Europa.

³⁴ Hierbij moet wel worden aagetekend dat de geneeskunde geen geneesmiddelen ontwikkelt, dat doet over het algemeen het bedrijfsleven, uitzonderingen als de Bill Gates Foundation daargelaten.

³⁵ Ook in welomschreven gevallen waarbij men meteen mensgeboden onderzoek zou kunnen doen zonder voorafgaand dierexperimenteel onderzoek, omdat dit weinig toegevoegde waarde heeft.

Hoewel de attitude van onderzoekers lastig is te beïnvloeden binnen een internationale context – elk land heeft zijn eigen onderzoekscultuur en als er teveel drempels worden opgeworpen, verplaatst het dierexperimenteel onderzoek zich simpelweg - kan het gebruik van nieuwe 3V-methodieken wel in meer landen tegelijk worden bevorderd, bijvoorbeeld door het bedrijfsleven. Het bedrijfsleven heeft immers belang bij de ontwikkeling van deze methodieken, want dierexperimenteel onderzoek is duur en in sommige landen ethisch discutabel. Daarnaast is er ook uit oogpunt van productontwikkeling behoefte aan goede onderzoeksmodellen voor biologische geneesmiddelen. Diermodellen zijn hiervoor eigenlijk minder geschikt, vanwege het humane karakter van deze middelen.

Daarom verdient het aanbeveling de research agenda's internationaal op elkaar af te stemmen en het bedrijfsleven hierbij actief te betrekken, naast overheden, wetenschappers en maatschappelijke groeperingen.

Hierbij is de verbinding met het toegepaste onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen van essentieel belang. De motivatie van het bedrijfsleven om hierin te investeren is namelijk het verbeteren van de concurrentiekracht. Het is dus essentieel dat nieuwe kennis – gegenereerd door fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen – daadwerkelijk wordt toegepast en tot waarde wordt gebracht.

Ook activiteiten die ertoe leiden dat nieuwe kennis beter wordt benut, bijvoorbeeld het delen van relevante data en onderzoeksresultaten met belanghebbenden, zullen bijdragen aan een betere concurrentiekracht en - in het kielzog - de ontwikkeling van 3V-alternatieven (zie ook het hoofdstuk toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, waaronder sera en vaccins).

4.4 Kennisbehoefte

Onderzoek naar de voorspellende waarde van dierproeven

3V-bevorderende financieringsvoorwaarden

Inzicht in betere verbinding tussen de geneeskunde en biomedisch onderzoek (bijvoorbeeld impactanalyse)

Neurofarmacologisch onderzoek met 3V-methoden

Ontwikkeling biologische producten met 3V-methoden

5 Toegepast onderzoek naar de risicobeoordeling van chemische stoffen

Meer dan de som der delen

5.1 Inleiding

Het toegepast onderzoek naar de risicobeoordeling van chemische stoffen wordt in deel 2 kortweg vervat in de term 'vernieuwing risk assessment'. In dit kennisdomein bruist het van de initiatieven op het gebied van alternatieven voor dierproeven, met de nadruk op vervanging en vermindering, aangedreven door betrekkelijk nieuwe wetgeving zoals REACH, de cosmeticarichtlijn – die de toepassing van dierproeven verbiedt vanaf 2013 - en de ontwikkelingen van nieuwe technologieën zoals nanotechnologie.

In de regelgeving met betrekking tot REACH worden diverse mogelijkheden geboden voor de toepassing van 3V-alternatieven en worden dierproeven alleen toegestaan als er geen vervangende en verminderende alternatieven zijn.

Nanomaterialen vormen een inspirerende uitdaging op dit vlak, er wordt in diverse gremia hard nagedacht hoe het benodigde onderzoek kan worden uitgevoerd met de nieuwste generatie 3V-alternatieven. Diermodellen zijn in dit innovatieve vakgebied verre van de 'gouden standaard'.

Verder is het goed te beseffen dat de risicobeoordeling van chemische stoffen zich uitstrekt binnen verscheidene wettelijke kaders op het gebied van (product)veiligheid. Denk hierbij aan (inter)nationale regelgeving met betrekking tot pesticiden, biociden, additieven, verpakkingsmaterialen, classificatie en etikettering etc. Dit maakt het streven naar de acceptatie en toepassing van 3V-alternatieven binnen wettelijke kaders tot een complexe aangelegenheid.

De huidige generatie toxicologen en belanghebbenden buigt zich dus collectief over de vraag hoe het anders kan en komt met inspirerende ideeën. Uit de USA is de visie Toxicology in the 21th Century overgewaaid, die hieraan in belangrijke mate bijdraagt. In Nederland heeft ongeveer dezelfde visie postgevat onder de vlag van ASAT: Assuring Safety without Animal Testing³⁶.

Hierbij is niet zozeer de vraag óf er alternatieven zijn, maar welke combinaties van alternatieven er zijn, welke met voorrang zouden moeten ontwikkeld en hoe ze moeten worden toegepast om de risico's van chemische stoffen voor mens en milieu optimaal in te kunnen schatten (dat wil zeggen met een optimale balans tussen (on)zekerheid en aantallen nog nodige dierexperimenten).

De kennisbehoefte spitst zich in dit domein sterk toe op kennisoverdracht, afstemming en implementatie. Tijdens de expertmeeting werd het bundelen van de krachten – samengevat in de slogan 'meer dan de som der delen' - het belangrijkste geacht. Dit betreft zowel het sluiten van de keten van ontwikkeling tot en met toepassing, inclusief regulatoire acceptatie en implementatie, als het vergroten van de gezamenlijke invloed van Nederlandse experts en beoordelaars op de internationale regelgeving. Maar 'meer dan de som der delen' kent ook een inhoudelijke betekenis: vooral combinaties van 3V-alternatieven hebben de toekomst.

³⁶ Zie voor een toelichting van 'Toxicology in the 21th century' (TOX 21) en ASAT deel 1 van de programmeringsstudie.

Combineren en interpreteren

Voor 3V-alternatieven binnen de toxicologie bestaat een grote belangstelling. Tot nu zijn er wetenschappelijk gevalideerde tests voor huidirritatie, fototoxiciteit, huidabsorptie, genotoxiciteit/mutageniteit en embryotoxiciteit. Met uitzondering van embryotoxiciteit zijn deze tests regulatorisch geïmplementeerd. Problemen zijn er bij het volledig vervangen van testen voor acute en chronische toxiciteit, sensibilisatie, carcinogeniteit en reproductietoxicologie omdat deze lastig te modelleren zijn (de systeemtoxiciteit komt tot uiting in het hele organisme).

Hiervoor kunnen wel strategieën worden ontwikkeld waarbij het aantal dieren sterk kan worden gereduceerd, hetgeen vooral van belang is voor de korte en middellange termijn. Op de lange termijn zou vervanging of reductie tot nul het streven moeten zijn.

Inhoudelijk komt het neer op het bevorderen van het gebruik van zoveel mogelijk bestaande humane data – bijvoorbeeld verkregen uit epidemiologische studies en *health assessment monitoring* op de werkplek - en proefdiergegevens, afkomstig uit onderzoek in het verleden. Dit slim combineren en interpreteren van gegevens op basis waarvan voorspellende uitspraken kunnen worden gedaan, wordt ook wel de *integrated testing strategy* (ITS)³⁷ genoemd.

Een aansprekend voorbeeld van deze nieuwe teststrategie – of beter gezegd strategieën – is het achterhalen van toxicologische *pathways*, bij voorkeur in combinatie met mathematische modellen die de *in vivo* kinetiek beschrijven, in jargon *Physiological-based Pharmacokinetic* (PBPK)³⁸.

De koppeling van kinetiek en dynamiek - in dit geval toxiciteit - is één van de hoofdthema's in de paradigmaverschuiving in het toxicologische onderzoek waarbij groot belang wordt toegekend aan mechanistische kennis over toxicologische *pathways*. Door de mechanismen in de mens te achterhalen hoopt men meer informatie te kunnen halen uit *in vitro* tests en zo het gebruik van *in vivo* studies sterk te verminderen.

Hierbij is overigens nog een lange weg te gaan, want het daadwerkelijk weglaten van *in vivo* studies vereist een ander 'veiligheidsdenken' bij zowel de regelgevers als de industrie. Ook intermediaire spelers zoals kennisinstellingen hebben hier een rol in.

Het impliceert overigens dat ook in dit gebied eenzijdig streven naar vervangende alternatieven voorlopig nog te beperkt is. Juist de toepassing van een combinatie van innovatieve 3V-methoden – ook methoden die vermindering en verfijning inhouden - is belangrijk om in de toekomst reductie tot nul te bewerkstelligen. Het idee is dat dierexperimenteel onderzoek dan niet meer hoeft te worden vervangen, maar langzamerhand door alle ketenpartners niet nodig meer wordt geacht ten behoeve van de risicobeoordeling. Dat is althans de gedachte achter Tox 21 en ASAT.

Modellen en databases

Uiteraard is het voor een goede risicobeoordeling belangrijk dat er tevens goed onderbouwde toxicodynamische en/of *mode of action* modellen voorhanden zijn. Dit veronderstelt tevens dat gebruik wordt gemaakt van de *state of the art* inzichten op het gebied van modellering en datamanagement, dus er zal met

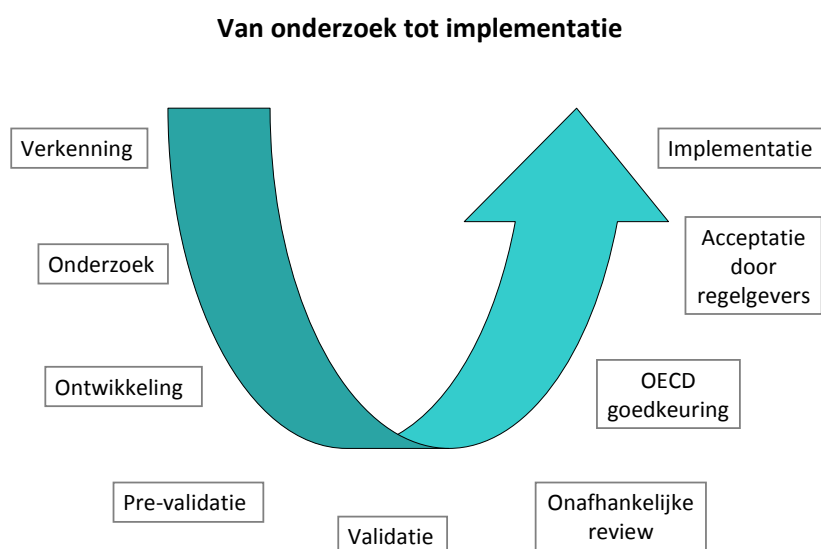
³⁷ Zie voor een uitgebreide uitleg van ITS de programmeringsstudie alternatieven voor dierproeven deel 1

³⁸ PBPK richt zich op de mathematische modellering van de lotgevallen van een stof in het lichaam. Hierbij worden gegevens over opname van de stof, distributie, omzetting en uitscheiding geïntegreerd in wiskundige rekenmodellen. Er wordt gebruik gemaakt van informatie die verkregen is op basis van de fysisch-chemische eigenschappen van een stof, fysiologische parameters zoals bloedstroom, bloeddruk, verdeling bloed tussen de organen alsmede van informatie over blootstelling op celniveau, *target* weefsels en toxiciteit.

betrekking tot de ontwikkeling van kennis zeker verbinding moeten worden gelegd met vakgebieden zoals informatie- en communicatietechnologie. Er is behoefte aan systematische databases die het antwoord kunnen genereren op gerichte vragen binnen een bepaald toepassingsgebied. Problemen doen zich voor met betrekking tot de kwaliteit van de data input in de bestaande databases, het ontbreken van modelstoffen met een robuuste relatie tussen moleculaire structuur en toxiciteit en informatie over mogelijke biotransformatie. Verder moet ook van meet af aan rekening worden gehouden met criteria die van belang zijn voor een bepaald toepassingsgebied. Zo kunnen criteria voor classificatie en etikettering leiden tot andere vereisten dan de vragen ten behoeve van de risicobeoordeling.

5.2 *Integrale benadering*

In deel 1 is de keten als volgt gevisualiseerd:



In de praktijk blijkt - en dat geldt voor regelgevend onderzoek in zijn algemeenheid - het lastig deze keten te 'sluiten' dat wil zeggen de overgang van de ene naar volgende fase goed te regelen.

Zowel in deel 1 van de programmeringsstudie als in het rapport *Knelpunten bij de ontwikkeling van gevalideerde testen, databases en beoordelingsstrategieën op basis van alternatieven voor dierproeven* van het RIVM wordt geconcludeerd dat de diverse partijen die zich met de verschillende onderdelen bezighouden gedurende het hele proces onvoldoende met elkaar samenwerken.

Kennelijk realiseren partners in het begin van de keten zich onvoldoende dat er geen behoefte is aan een gevalideerde 3V-strategie/methode zonder toepassingsmogelijkheden in het regelgevende kader. Aan de andere kant kan mag men aan het einde van de keten niet verwachten dat er op afroep betrouwbare *in vitro* testen zullen worden afgeleverd, vooral niet voor complexe eindpunten zoals carcinogeniteit en reproductietoxiciteit.

Overigens is het ook niet zo verwonderlijk dat de keten lastig te sluiten is, aangezien het wijzigen van wettelijke kaders een complexe, internationale aangelegenheid is, waarbij vele buitenlandse organisaties betrokken zijn en waarbij rekening moet worden gehouden met uiteenlopende belangen, culturele normen en waarden, wensen en vragen.

Ketenpartners zullen elkaar derhalve beter moeten weten te vinden en zich gezamenlijk verantwoordelijk moeten gaan voelen voor de toepassing van nieuwe 3V-inzichten. Uiteraard moet er dan goed zicht zijn op de behoefte,

acceptatie en mogelijkheden voor implementatie in wet- en regelgeving. Nogmaals wordt benadrukt dat deze aspecten – onder meer de acceptatie van risico's en de wijze waarop deze acceptatie is 'versleuteld' in regelgeving – per toepassingsgebied moeten worden bezien.

Begrip en afstemming

Er is in met betrekking tot de vernieuwing van de *risk assessment* evenwel veel te bereiken met meer wederzijds begrip en afstemming tussen partijen en coördinatie van de gehele keten. De experts stellen voor om – naast de vele activiteiten die de overheid ontplooit op dit vlak – de behoeften van het bedrijfsleven te inventariseren en beter te incorporeren in het 3V-onderzoek, aangezien de industrie een belangrijke bijdrage zou kunnen zijn leveren aan de ontwikkeling en toepassing van alternatieven binnen de huidige wettelijke kaders. Belangrijke spelers zijn de OESO, de Europese Commissie³⁹ en de ECHA⁴⁰.

Kennisinstellingen die zich bezighouden met risicobeoordeling en datamanagement, zoals TNO, het RIKILT, universiteiten en het RIVM kunnen hierin een intermediaire rol vervullen, ieder vanuit een eigen rol. Belangrijk is ook dat deze spelers actief participeren in de discussie over veiligheid: wat willen we precies weten over de mens om zijn veiligheid te kunnen beoordelen en hoe komen we daar?

Transparantie versus bescherming van data

Wil men stimuleren dat er gezamenlijke, al dan niet publiek-private initiatieven worden ontplooid, dan is het tevens noodzakelijk om aandacht te besteden aan het thema transparantie versus bescherming van data.

In een omvangrijke studie van het RIVM naar het nut en de noodzaak van bijna 500 tweede generatiestudies die de afgelopen drie decennia wereldwijd zijn uitgevoerd in het kader van de risico-evaluatie van chemische stoffen⁴¹, bleek transparantie – naast gezamenlijke capacity building van experts en beoordelaars - een cruciale succesfactor te zijn bij het delen van de omvangrijke hoeveelheid data van verschillende instellingen. Hieronder moet worden verstaan dat het belangrijk is om goed te regelen dat alle ketenpartners vrijelijk gegevens kunnen delen.

In de afgelopen jaren zijn er zowel in OESO- als in EU-verband initiatieven genomen om tot deze uitwisseling te komen. De meest belangrijke belemmerende factor is geïdentificeerd als de moeite die private partijen om moverende redenen hebben, om gegevens met derden te delen ten behoeve van onderzoek. De overheid kan hier een positieve rol in spelen door te bevorderen dat gegevens onder bepaalde condities beschikbaar worden gemaakt voor 3V-onderzoek.

³⁹ Waaronder het Joint Research Centre, in het bijzonder het Institute of Health and Consumer Protection.

⁴⁰ Het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA) is opgericht op 1 juni 2007 en vormt het hart van het nieuwe regelgevingssysteem voor chemische stoffen in de Europese Unie dat is uiteengezet in de REACH-verordening. Het speelt ook een belangrijke rol in de nieuwe verordening betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels (CLP-verordening). Deze wetgevingsbesluiten zijn rechtstreeks van toepassing in alle lidstaten. Naast de REACH- en de CLP-verordening heeft de Commissie een nieuwe verordening betreffende het op de markt brengen en het gebruik van biociden voorgesteld. Volgens de voorgestelde verordening zou ECHA aanvullende taken krijgen en met name de beoordeling van werkzame stoffen in biociden en van autorisatieaanvragen voor biociden overnemen vanaf 2013.

⁴¹ Het gebruik van proefdieren bij het onderzoek naar de schadelijkheid van chemische stoffen op de vruchtbaarheid kan wereldwijd met 40% naar beneden als een nieuwe testrichtlijn van de OESO wordt toegepast. Het gaat om vervanging van een richtlijn die voorschrijft dat twee generaties nakomelingen worden betrokken in het onderzoek. De nieuwe richtlijn is op 17 november 2010 aangenomen door de OESO Joint Meeting in Parijs. De studie die aan de basis ligt van dit besluit werd uitgevoerd door het RIVM in samenwerking met onder meer Amerikaanse, Canadese, Duitse en Engelse zusterinstituten.

Monitoring

De experts benadrukken voor nieuwe geneesmiddelen, novel foods en consumentenproducten voorts de mogelijkheden van (post introductie) monitoring, in eerste instantie náást het verplichte veiligheidsonderzoek ten behoeve van de risicobeoordeling voorafgaand aan de introductie van een product. Door goed te volgen welke positieve én negatieve effecten er optreden bij gebruik van een bepaald product door grote groepen mensen, kan waardevolle informatie worden verkregen om achteraf de waarde van de gebruikte teststrategie in te kunnen schatten. Dit kan door middel van onderzoek onder gebruikerspopulaties, maar ook door het registreren van meldingen van ongewenste effecten (zoals de registratie van bijwerkingen bij vaccinaties). Wellicht kan door middel van gedegen retrospectief onderzoek worden aannemelijk worden gemaakt dat een bepaalde mate van onzekerheid acceptabel blijkt te zijn.

De experts vroegen zich in dit verband tevens af of – aanvullend hierop - resultaten van gezondheidsonderzoek naar aanleiding van incidenten met chemische stoffen ook door deze bril konden worden bekeken. Men pleitte ervoor zoveel mogelijk kennis met betrekking tot de effecten van humane blootstelling aan stoffen te ontsluiten, teneinde de risicobeoordeling op termijn meer te kunnen baseren op humane data en kennis van mechanismen in de mens. Dit kan zowel de risicobeoordeling en de risicoacceptatie, als het streven naar de toepassing van 3V-alternatieven ten goede komen.

5.3 *Internationale context*

De experts achten het mogelijk de invloed van Nederland op de regelgeving te verstevigen, door een gezamenlijk standpunt in te nemen met betrekking tot 3V-alternatieven, en met één mond te spreken in diverse regulatoire gremia op het gebied van chemische stoffen, consumentenveiligheid en voedselveiligheid. De gewenste paradigmashift moet hierbij de inzet zijn.

Experts die namens de overheid zitting hebben in deze gremia, zouden de opdracht mee moeten krijgen om - indien voorhanden - te allen tijde het gebruik van alternatieve teststrategieën⁴² en –methoden te bepleiten als daar een wetenschappelijke basis voor is verkregen. Vanzelfsprekend is het daarbij niet de bedoeling in hun professionele verantwoordelijkheid te treden, maar wel om gedeelde overtuigingen door betere samenwerking effectiever over het voetlicht te brengen.

Kijkend naar het toepassingsgebied risk assessment zijn de volgende internationale organisaties relevant: ECVAM, ICCVAM, JACVAM, OECD, ECOPA, EPAA, ECHA, EFSA, SCCP⁴³, EPA⁴⁴, FDA en IHCP⁴⁵. Verder verdient het aanbeveling ook kennis en kunde uit te wisselen met andere afstemmingskaders, bijvoorbeeld in het kader van de beoordeling van geneesmiddelen en medische producten⁴⁶.

⁴² De focus zou hierbij moeten liggen op eindpunten en toxicokinetiek (hoeveel van de stof wordt überhaupt opgenomen in het lichaam?).

⁴³ SCCP: Scientific Committee on Consumer Products van de Europese Commissie, DG Health and Consumers

⁴⁴ EPA: US Environmental Protection Agency

⁴⁵ Zie ook de bijlage 'Ketens en Kaders' in de programmeringsstudie deel 1

⁴⁶ Zie ook hoofdstuk 'toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, waaronder sera en vaccins'.

5.4 *Kennisbehoefte*

Evaluatie (regulatoir verplichte) testen

Ontwikkeling geïntegreerde teststrategieën in Europees verband, inclusief modellen

Case studies met betrekking tot de toepassing van nieuwe 3V-methoden

Retrospectief onderzoek met de mens als onderzoeksobject op basis van informatie over mate en frequentie van blootstelling

Overzicht van 3V-methoden in het bedrijfsleven (private initiatieven)

6 Toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, waaronder sera en vaccins

Vergeleken met de mens

6.1 Inleiding

De scheiding tussen fundamenteel onderzoek naar de ontwikkeling van geneesmiddelen en het toegepast onderzoek naar de kwaliteitsbewaking van geneesmiddelen, in het bijzonder sera en vaccins, is arbitrair. Deze wordt in de programmeringsstudie alleen gemaakt ten behoeve van de integrale benadering. In de afzonderlijke domeinen zijn namelijk andere partijen betrokken, en naarmate het onderzoek meer te maken heeft met het op de markt brengen van geneesmiddelen – aan het einde van de keten – spelen wettelijke kaders een grotere rol. Dit brengt een andere kennisbehoefte met zich mee.

Het is evenwel goed om in het achterhoofd te houden, dat gegevens die al dan niet worden verkregen met dierexperimenteel onderzoek, door de gehele keten van ontwikkeling van een geneesmiddel tot en met de introductie op de markt een rol spelen. Het ontwikkelen en toepassen van 3V-alternatieven aan het einde van de keten heeft dus consequenties voor het gebruik aan het begin en andersom.

Een bijzonder kansrijke mogelijkheid voor 3V-methoden in het toegepast onderzoek ligt in de zogenaamde vrijgiftecontrole van geproduceerde vaccins. Deze vrijgiftecontrole is mede zo kansrijk voor de toepassing van 3V-alternatieven, doordat het afgelopen decennium een groot aantal 3V-methoden in de wettelijk verplichte vrijgifte is geïntroduceerd. In enkele gevallen heeft dit geleid tot het niet langer verplicht stellen van uitvoering van een controletest. Dit zijn inspirerende *best practices*⁴⁷. Verwacht mag worden dat de implementatie van 3V-methoden, zij het geleidelijk, door zal zetten. Met een uitgebreid kennisniveau op het gebied van vaccins, zowel humaan als veterinaire, Nederland heeft bij uitstek de infrastructuur om aan de ontwikkeling van 3V-methoden te werken.

Consistency benadering vaccins

Een ontwikkeling die de komende jaren zeker een vlucht zal nemen is de *consistency* benadering met betrekking tot de wettelijk verplichte vrijgifte van vaccins. Hierbij wordt de kwaliteit van een partij gerelateerd aan een bewezen veilige en werkzame partij.

Tot op heden gaat de wettelijk verplichte vrijgifte van een nieuw geproduceerde partij vaccin uit van de uniekheid van het product. Daarom wordt een uitgebreide controle van het eindproduct op veiligheid en werkzaamheid noodzakelijk geacht. Omdat een belangrijk deel van dit onderzoek op diermodellen is gebaseerd, is het proefdiergebruik voor de eindcontrole omvangrijk. Daarnaast gaat het vaak om belastende testen.

⁴⁷ Een dergelijke ontwikkeling in de goede richting heeft zich overigens ook voorgedaan in de vrijgiftecontrole van hormoonpreparaten. Deze controles zijn inmiddels voor een aanzienlijk deel vervangen door fysisch-chemische methoden zoals capillair iso-electroforese. De besparing in het proefdiergebruik die is bereikt door de vrijgiftetest voor onderzoek op werkzaamheid van het Follikel Stimulerend Hormoon – een rattenmodel – te vervangen door een fysisch-chemische methoden, is aanzienlijk.

In de consistency benadering staat het aantonen van consistentie in de productie en het productieproces centraal. Daarbij wordt de kwaliteit van een partij vaccin gerelateerd aan een voorgaande partij die op basis van onderzoek bewezen veilig en werkzaam is (aangeduid als 'referentie'). Hiervoor kan een productiecharge worden gebruikt die ook gebruikt is bij de klinische studies die ten grondslag hebben gelegen aan de registratie van het vaccin of een praktisch gebruikte partij waarvan retrospectief kan worden aangetoond dat het een veilig en werkzaam product is, onder meer op basis van resultaten in het doeldier (bij humane vaccins: de mens). Voor het onderzoek op de 'referentie' zijn naast diertesten en klinische studies in het doeldier ook testen gebruikt die het product kunnen karakteriseren. Deze laatste testen bestaan vooral uit (proefdier vrije) fysisch-chemische en immuno-chemische technieken. Vrijgifte controle van geproduceerde partijen vaccin zal bestaan uit het aantonen van deze partijen voor wat betreft de karakteristieken niet afwijken van de uitvoerig geteste 'referentie'. Op basis van deze benadering blijft proefdiergebruik beperkt tot de 'referentie' partij vaccin.

Deze consistency benadering wordt inmiddels al toegepast bij de nieuwe generatie vaccins. Ook voor de klassieke vaccins wordt deze benadering realistisch naar de mening van experts, te beginnen met humane vaccins. De productie van deze vaccins is namelijk gestandaardiseerd, er vindt al een uitvoerige in-process controle plaats en er zijn kwaliteitssystemen van toepassing, zoals Good Manufacturing Practice (GMP) en quality assurance (QA). Implementatie van de consistency benadering in de vrijgifte controle zal tot een aanzienlijke daling leiden in het proefdiergebruik. Het streven naar acceptatie door regelgevende autoriteiten op internationaal niveau dient daarom te worden geïntensiveerd⁴⁸. Verder dient geïnvesteerd te worden in de gevoeligheid van de meetapparatuur en de toepasbaarheid voor complexe moleculen (onder meer door een verbeterde databewerking).

Wijsheid achteraf

Aangezien de werkzaamheid van een vaccin, maar bovenal de veiligheid van de patiënt een groot goed is, is er naast enthousiasme met betrekking tot innovatie, ook sprake van huiver om alternatieve testmethoden toe te staan binnen wettelijke kaders. Het is bovendien niet verwonderlijk dat men voorzichtig opereert aangezien de toepassing van geneesmiddelen, in het bijzonder vaccins, ook onderdeel van een kritisch maatschappelijk debat over veiligheid van (jonge) patiënten.

Regelgevers hebben het imago behoudend te zijn, hetgeen gevoed wordt door aansprekende voorbeelden van jarenlange inspanningen om 3V-alternatieve methoden geaccepteerd te krijgen⁴⁹.

Volgens experts wordt 'het beleid' als een belangrijke vertragende factor gezien voor vermindering van het aantal dierproeven. Men komt binnen internationale regelgevende instanties – zoals de ICH en de EMA - traag tot consensus, onder andere door cultuurverschillen. Daar komt bij dat producten eerder worden goedgekeurd als zeer grondig is getest op de veiligheid. Bij de ontwikkeling van kansrijke nieuwe producten – bijvoorbeeld met toepassing van nanotechnologie – worden dan meer *in vivo* studies gedaan dan wetenschappelijk en mogelijk

⁴⁸ Dit geldt overigens niet alleen voor vaccins, dezelfde redenering gaat ook op voor bepaalde hormonale producten.

⁴⁹ Overigens wordt in de maatschappelijke trendanalyse die dateert van begin 2010 gesignaleerd, dat ook de publieke opinie zich plotseling tegen de inzet van – met name vervangende - 3V-alternatieven kan keren op het moment dat één of meer patiënten gezondheidsschade ondervinden door een ernstige bijwerking van een geneesmiddel dat is toegelaten tot de markt. Dit verklaart voor een deel de gepercipieerde behoudendheid van de regelgevers met betrekking tot alternatieve veiligheidstesten.

ook wettelijk gezien noodzakelijk zou zijn. Het adagium is in deze gevallen: bij twijfel wel doen.

Daarom stellen de experts voor te investeren in retrospectief onderzoek – hadden we achteraf gezien met een alternatief toegekund of hadden we het onderzoek in zijn geheel niet hoeven te doen? – en pilotprojecten te starten om aldus parallel ervaring op te doen met alternatieve testmethoden. Hierover zou overleg op gang moeten worden gebracht tussen beleid, bedrijfsleven en wetenschap. Pilotprojecten zouden extra waardevol zijn op gebieden waarvoor nog geen (regulatoir) geaccepteerde alternatieven voorhanden zijn. Vervolgens zouden risicoevaluaties moeten worden uitgevoerd met het aldus verkregen vergelijkingsmateriaal. Wellicht maakt dit de overstap naar een innovatieve 3V-methode gemakkelijker, omdat er een gedegen wetenschappelijke onderbouwing aan ten grondslag ligt.

6.2 Integrale benadering

Een strakke coördinatie van het onderzoek en het datamanagement in het kader van het verkrijgen van waardevol 'vergelijkingsmateriaal' wordt van groot belang geacht. Het bedrijfsleven is wellicht bereid in vergelijkend onderzoek te investeren, maar heeft er vervolgens belang bij dat de resultaten daadwerkelijk worden benut binnen het kader van de regelgeving op het gebied van de toelating van geneesmiddelen en medische producten. Actieve betrokkenheid van de regelgevers en experts die uiteindelijk een gezaghebbende uitspraak zullen moeten doen, is dus van meet af aan gewenst.

Vertegenwoordigers uit het bedrijfsleven geven voorts aan dat veel goodwill kan worden gewonnen door het proces van regulatoire acceptatie en implementatie te verhelderen; dit wordt thans nog teveel gepercipieerd als een 'black box'. Men begrijpt niet waarom het voor sommige 3V-methoden jaren tot decennia duurt voordat deze worden geaccepteerd, terwijl andere binnen wettelijke kaders relatief snel in gebruik genomen worden. Men is ook onvoldoende bekend met de overwegingen die hierbij een rol spelen.

Een integrale benadering wordt dus tevens bevorderd door goede communicatie met belanghebbenden over het proces van regulatoire acceptatie en implementatie. In deel 1 van de programmeringsstudie is een hoofdstuk 'ketens en kaders' opgenomen waarin men kan vinden welke nationale spelers hierbij een rol spelen. Zonder volledig te willen zijn kunnen in elk geval het CBG, het NVI, RIVM (regelgevers en experts), Nefarma en TI Pharma worden genoemd als belangrijke spelers in het kader van de ontwikkeling van humane geneesmiddelen.

6.3 Internationale context

Met betrekking tot de internationale context wordt gesteld dat het nodig is de invloed van Nederland op de (Europese) regelgeving te verstevigen.

Internationale organisaties⁵⁰ die een rol spelen in de regulatoire acceptatie en implementatie op het vlak van geneesmiddelen, inclusief sera en vaccins zijn: EMA, de Europese Farmacopee/EDQM, ECVAM, ICCVAM, JACVAM, ICH, IHCP, EPAA, FDA en de USDA.

⁵⁰ Zie ook 'ketens en kaders per toepassingsgebied' in deel 1 van de programmeringsstudie.

6.4 *Kennisbehoefte*

Periodieke evaluatie regulatorisch verplichte testen

Bevordering technische innovatie teneinde meer kennis over de mens te verwerven

Vraaggestuurde ontwikkeling van alternatieven waaraan specifieke behoefte bestaat

Data sharing

Consistency benadering:
vergroten kennis van het product en gebruik van analytische meetmethoden

Bijlage I: geraadpleegde experts deel 1 en deel 2

Begeleidingscommissie Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven

Bert van Zutphen, UU (voorzitter)
Cees Smit, Stichting Informatie Dierproeven
Marja Zuidgeest, Stichting Proefdiervrij
Lex van der Eb, Crucell
Ruurd Stolp, GD Deventer
Rob Buré, WUR
Bernice Bovenkerk, UU
Gerard Mulder, CBG
Peter Bertens, Nefarma
Huib Pols, Erasmus MC
Herman Koëter, Organge Hous Partnership
Marianne Kuil, Dierenbescherming
Louise Perbal, ministerie van OCW
Eli van der Heide, ministerie van OCW
Coenraad Hendriksen, UU

Deelnemers Expert Meeting 'Van denken naar doen'

Arnoud Akkermans, RIVM
Jeffrey Bajramovic, Biomedical Primate Research Centre (BPRC)
Jos Bessems, RIVM
Janna de Boer, ZonMw
Marjolein van Boxel, NKCA
Conchita Callant, Agentschap NL
Sophie Deleu, NKCA
Rob Diemel, ZonMw
Lex van der Eb, Crucell
Birte van Elk, CBG
Robert van Gorcom, WUR
Geny Groothuis, RUG
Coenraad Hendriksen, UU
Merel Ritskes-Hoitinga, UMCN
Marloes Kooijman, UU
Paul Krimpenfort, NKI
Cyrille Krul, TNO
Marianne Kuil, Dierenbescherming
Henk van Loveren, Maastricht University
Mirjam Luijten, RIVM
Peter van Meer, UU
Erica van Oort, ZonMw
Urmila Gangaram Panday, ZonMw
Ad Peijnenburg, WUR
Ingrid Hartgers-Pools, ministerie van VWS
Jan-Bas Prins, LUMC
Emiel Rorije, RIVM
Bart Sangster, Stichting ASAT Foundation
Rob Stierum, TNO
Wieke Tas, ministerie van VWS

Kees Tensen, LUMC
Pieter Verboost, MSD
Geert Westerhuis, ZonMw
Christiaan Wittevrongel, Stichting Proefdiervrij
Jos Zandvliet, ZonMw
Marja Zuidgeest, Stichting Proefdiervrij
Bert van Zutphen, UU

Acknowledgements deel 1 en/of deel 2

Janine Ezendam, RIVM
Betty Hakkert, RIVM
Cyrille Krul, TNO
Antoon Opperhuizen, RIVM
Jan van der Valk, NKCA
Bas Blaauboer, UU

Uitvoerders deel 1 en deel 2

Jos Bessems, RIVM
Marjolein van Boxel, NKCA
Sophie Deleu, NKCA
Coenraad Hendriksen, UU
Danielle Lankveld, RIVM
Rob Vandebriel, RIVM

Contact

Sophie Deleu, NKCA

Bijlage II: geraadpleegde literatuur deel 1 en deel 2

Kabinetvisie Alternatieven voor Dierproeven 2008

Rapport Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven

Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven

Universiteit Utrecht

Coenraad Hendriksen en Rixt Komduur

Maatschappelijke Trendanalyse Dierproeven 2009

Deel A en B

Athena Institute for Research on Communication and Innovation in Health and Life Sciences

Faculteit Aard- en Levenswetenschappen

Vrije Universiteit Amsterdam

Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – deel 1

Samen vervangen, verminderen en verfijnen

Briefrapport 380001001/2010

S.A.M. Deleu et al.

Knelpunten bij de ontwikkeling, validatie en implementatie van Alternatieven voor Dierproeven

Rapport 340720005/2011

R.J. Vandebriel, A. Opperhuizen

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

Bijlage III: Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven – deel 1



RIVM Briefrapport 380001001/2010

Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven - Deel 1

Samen vervangen, verminderen en verfijnen

S.A.M. Deleu
Ing. M.M.F. van Boxel
Dr. D.P.K.Lankveld
Dr. ir.R.J.Vandebriel
Dr.ir. J.G.M.Bessem

Contact:
Drs. S.A.M. Deleu
VGC/NKCA
sophie.deleu@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ZonMw met medefinanciering door de ministeries van EZ, LNV, OCW, VROM en VWS, in het kader van project 380001 NKCA.

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, Tel 030- 274 91 11 www.rivm.nl

© RIVM 2010

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.



Inhoud

Samenvatting	4
1 Inleiding	7
2 Ontwikkelingen in wetenschap en maatschappij	10
2.1 Proefdiergebruik in perspectief	10
2.2 De inzet van alternatieven	10
2.3 Trendanalyse dierproeven	11
2.3.1 Wetenschappelijke trends	11
2.3.2 Maatschappelijke trends	13
3 Prioritering kennisbehoefte	17
3.1 Geïntegreerde kennis	17
3.2 Inventarisatie kennisbehoefte	17
3.3 Prioriteringsschema	22
4 Kennisagenda alternatieven voor dierproeven	26
4.1 Aanbevelingen afkomstig uit het prioriteringsschema	26
4.2 De uitgangspositie	26
4.3 Kansrijke onderzoeksgebieden	27
4.4 Minder kansrijke onderzoeksgebieden	28
5 Internationale context alternatieven voor dierproeven	29
5.1 Introductie	29
5.2 Ontwikkeling van 3V-alternatieven	30
5.3 Validatie van 3V-alternatieven	30
5.4 Acceptatie van 3V-alternatieven	31
5.5 Regulatorische implementatie van 3V-alternatieven	33
6 Aanscherping integrale benadering	34
6.1 Ketenverantwoordelijkheid	34
6.2 Van ontwikkeling naar toepassing: de keten	35
6.3 Sturen aan de voorkant	36
6.4 Leren achteraf	37
6.5 Organisatie van vernieuwing	38
6.6 Checklist integrale benadering	39
7 Stimuleren van onderzoek naar 3V-alternatieven	40
7.1 Analyse van het onderzoeksklimaat	40
7.2 Aanbevelingen voor het stimuleren van onderzoek naar 3V-alternatieven	41
Bijlage 1 – Aanpak programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven	43
Bijlage 2 – Inventarisatie lopend en afgerond onderzoek naar 3V-alternatieven	46
Bijlage 3 – Ketens en kaders 3V-alternatieven per toepassingsgebied	54

Samenvatting

Om ziekteprocessen en milieueffecten beter te kunnen begrijpen, worden al decennialang dierproeven verricht. Het gebruik van een dier als model is gericht op het waarnemen van effecten, waarna de bevindingen worden vertaald naar de mens, andere dieren of naar het milieu. Deze werkwijze kent beperkingen, aangezien de beoogde vertaalslag maar ten dele gemaakt kan worden. Tot voor kort was het gebruik van de beschikbare diermodellen echter de enige en beste wijze waarop voorspellende uitspraken konden worden gedaan.

Maar de maatschappelijke acceptatie van het gebruik van proefdieren is sterk afgenomen, en tegenover de vraag naar uitsluiting van veiligheidsrisico's voor mens en milieu staat thans de luide roep om methoden die het gebruik van proefdieren vervangen, verminderen en/of verfijnen (3V-alternatieven).

Context

De nieuwe generatie 3V-methoden is volop in ontwikkeling en geeft vaak zelfs meer inzicht in basale mechanismen van ziekteprocessen en milieueffecten dan diermodellen. Aangezien bij deze methoden vaak humane cellen en celcomponenten worden gebruikt, en reeds beschikbare gegevens over ziekteprocessen en effecten beter worden gecombineerd, hebben de 3V-methoden meestal een betere voorspellende waarde. Met het streven naar nieuwe 3V-methoden beperken we dus het proefdiergebruik, waarbij we tegelijkertijd een verbeterde inschatting kunnen maken van de risico's voor mens en milieu door middel van biomedisch en veiligheidsonderzoek.

De gedachte dat het streven naar nieuwe, breed toepasbare 3V-methoden een mes is dat aan twee kanten snijdt, heeft niet alleen in Nederland postgevat. Het is bijvoorbeeld ook de kernboodschap van *Toxicity Testing in the 21st Century*, een toonaangevende visie van de *National Research Council* van de Verenigde Staten. Nederland speelt in Europa een leidende rol in deze discussie, gefundeerd op een sterke onderzoekstraditie op het gebied van de ontwikkeling van 3V-methoden. Helaas blijft (inter)nationale acceptatie en implementatie van 3V-methoden hierbij achter, waardoor sommige kansrijke ontwikkelingen onvoldoende worden verzilverd.

Hoewel de benodigde (inter)nationale infrastructuur aanwezig lijkt te zijn, bestaat er onvoldoende interactie tussen het fundamenteel onderzoek en het toegepast onderzoek. Verder wordt er van meet af aan te weinig geïnvesteerd in (regulatoire) implementatie, waardoor de maatschappelijke behoefte aan 3V-methoden ten behoeve van risk assessment en veiligheidsonderzoek onvoldoende doorklinkt in de wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap en het bedrijfsleven en vice versa.



Beoordelingskader

Daadwerkelijke beperking van het proefdiergebruik is niet te bereiken door een uitsluitend generieke bevordering van 3V-methoden, daarvoor zijn de toepassingsgebieden te divers. De Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven - waarvan dit rapport deel 1 vormt - wordt uitgevoerd door het Nationaal Kennis Centrum Alternatieven voor Dierproeven (NKCA) en geeft antwoord op de vraag op welke gebieden de doorstroom van kennis van fundamenteel naar toegepast onderzoek zou moeten worden verbeterd om kansrijke, innovatieve 3V-methoden van ontwikkeling naar toepassing te brengen.

Daartoe is een beoordelingskader ontwikkeld, het prioriteringsschema, aan de hand waarvan onderzoeksprojecten beter kunnen worden gericht op de vermindering, verfijning en vervanging van proefdiergebruik. De beoogde focus is aangebracht door middel van een set criteria in de categorieën *omvang van het probleem*, *slagingskans* en *impact op proefdiergebruik*. Het schema kan worden gebruikt bij prioritering van onderzoeksactiviteiten door de overheid, het professionele veld, het bedrijfsleven en maatschappelijke belanghebbenden, waarbij optimaal wordt aangesloten bij internationale ontwikkelingen.

Het thans lopende onderzoek op het gebied van 3V-methoden in beschouwing genomen, is het stimuleren van 3V-alternatieven in het *fundamenteel onderzoek* vooral kansrijk op het gebied van de ontwikkeling van humane geneesmiddelen, fundamentele studies naar kanker en andere ziekten bij de mens. Binnen het *toegepast onderzoek* zijn vooral de kwaliteitsbewaking van humane geneesmiddelen en biologische producten - waaronder sera en vaccins - en de risicobeoordeling van mogelijk schadelijke stoffen kansrijke gebieden.

Aanbevelingen

Verbetering van de doorstroom van kennis op prioritaire gebieden vraagt een interactieve, ketengerichte benadering, te beginnen met het bewust maken van een nieuwe generatie onderzoekers, tot en met het inpassen van 3V-methoden in de verticale (inter)nationale wet- en regelgeving. Daarbij is de inwerkingtreding van de horizontale Europese wetgeving op het gebied van dierproeven (86/609/EEC) een stevige stok achter de deur.

De programmeringsstudie biedt de nodige bouwstenen om te kunnen komen tot aanbevelingen voor een ketengerichte benadering. Het is raadzaam hierover een dialoog te voeren met het vierspan beleid, onderzoek, maatschappij en bedrijfsleven. Op de uitkomsten hiervan kan een actieplan worden gebaseerd.

Daarnaast worden aanbevelingen gedaan voor faciliterende regie door het NKCA en een strakkere organisatie van de ketengerichte benadering.

De programmeringsstudie biedt tevens inzicht in de ketens en wettelijke kaders per toepassingsgebied, zodat duidelijk wordt op welke gebieden (inter)nationale afstemming wenselijk en/of noodzakelijk is om de 3V-alternatieven tot implementatie te brengen.

Met de focus op toepassing van 3V-methoden wordt allerm minst beweerd dat de ontwikkeling van innovatieve 3V-methoden moet worden veronachtzaamd. De ketengerichte benadering vraagt namelijk om actieve input vanuit de 'kraamkamer van de 3V-methoden': het fundamenteel onderzoek. Daarnaast kan de noodzakelijke verbinding tussen verschillende toepassingsdomeinen van 3V-methoden het beste worden gelegd in de ontwikkelingsfase, omdat hier meer ruimte is voor verkennende gedachtevorming en -uitwisseling, dan in het stadium van de implementatie.

In dit fundamentele domein is derhalve een gerichte financiële prikkel noodzakelijk om innovatief, multidisciplinair onderzoek te faciliteren op de gebieden die als kansrijk zijn aangemerkt. Verder moet beter verbinding worden gelegd met (inter)nationale stimuleringsactiviteiten op het terrein van nieuwe technieken, zoals omics, life sciences en nieuwe instrumenten in de gezondheidszorg.

Jonge, ambitieuze onderzoekers moeten worden uitgedaagd over de grenzen van hun eigen discipline samenwerking te zoeken, daartoe aangezet door de wetenschappelijke uitdaging om meer te weten te komen over ziekteprocessen en milieueffecten enerzijds en de bevordering van een gewenste attitude ten aanzien van proefdiergebruik anderzijds. Daarom worden in de programmeringsstudie tevens generieke aanbevelingen gedaan met betrekking tot onderwijs en aanscherping van de ethische toets van onderzoeksvoorstellen. Ook openheid en deelname aan het ethische, maatschappelijke debat over het gebruik van proefdieren is van wezenlijk belang.



1 Inleiding

Het stimuleren van 3V-alternatieven voor dierproeven – vervanging, vermindering en verfijning – moet meer prioriteit krijgen, met als doel dat deze alternatieven de komende tientallen jaren daadwerkelijk worden toegepast. Dat is de beoogde respons op de politieke vragen over de mate waarin de juiste inspanningen worden gepleegd om 3V-alternatieven te ontwikkelen en te implementeren. De problematiek rondom dierproeven is echter complex, door de vele invalshoeken en uiteenlopende belangen. Er is behoefte aan een evenwichtige discussie met een maximum aan openheid met betrekking tot het gebruik van proefdieren, het nut en de noodzaak van dierproeven en de mogelijke toepassing van alternatieven. Daarnaast is het noodzakelijk de discussie te focussen op de daadwerkelijke behoefte aan 3V-alternatieven.

In het verleden heeft de vraag “is het mogelijk dierproeven te verminderen, te verfijnen en te vervangen?” geleid tot kansrijke, wetenschappelijk onderbouwde en in een aantal gevallen gevalideerde alternatieven. Tegenwoordig vragen we ons echter ook af hoe dit proces van ontwikkeling tot implementatie van alternatieven versterkt en versneld kan worden. We hebben de maatschappelijke verantwoordelijkheid om de gecreëerde mogelijkheden verder uit te werken en daadwerkelijk te benutten om zo het proefdiergebruik zoveel mogelijk te beperken. De overheid speelt hierin een belangrijke rol, evenals onderzoekers, het bedrijfsleven en de samenleving. Voor het beantwoorden van de vraag hoe de ontwikkeling en implementatie van 3V-alternatieven geoptimaliseerd kunnen worden heeft ZonMw het NKCA de opdracht gegeven een programmeringsstudie uit te voeren.

De Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven moet inzicht geven in de behoefte aan en beschikbaarheid van geïntegreerde kennis over 3V-alternatieven, de mogelijkheden voor onderzoek, ontwikkeling en implementatie en op welke mogelijkheden bij voorrang moet worden ingezet door belanghebbenden, waaronder de overheid.

De studie gaat onder meer in op de volgende aspecten van het stimuleren van 3V-alternatieven:

1. de prioriteiten in lopende en toekomstige activiteiten op het gebied van onderzoek, ontwikkeling en implementatie, in de vorm van een kennisagenda, met de nadruk op de vertaalslag van (fundamenteel) onderzoek naar toepassing
2. voorstellen om het ontwikkeltraject van alternatieven meer integraal, dus van ontwikkeling naar toepassing, te benaderen
3. de internationale context (met name gericht op acceptatie, implementatie en toepassing)
4. voorstellen voor het stimuleren van onderzoek naar 3V-alternatieven

In deel 1 van de programmeringsstudie - Samen vervangen verminderen en verfijnen - wordt onderscheid gemaakt naar de verschillende domeinen waarin proefdiergebruik plaatsvindt en waarin gestreefd wordt naar de inzet van 3V-alternatieven. Globaal is een grove tweedeling aan te brengen.

1. Onderzoek met een fundamenteel karakter

Dit kenmerkt zich door een grote diversiteit en verscheidenheid in specialisaties binnen de disciplines, een grote diversiteit aan onderzoeksmodellen en een beperkt routinematig karakter. Dit domein kan ook gezien worden als een 'kraamkamer' van 3V-alternatieven, hoewel vervangende methoden niet altijd meteen in verband worden gebracht met reductie van proefdiergebruik, maar met wetenschappelijke vooruitgang (innovatie).

2. Toegepast onderzoek, al dan niet op een wettelijke basis

Dit onderzoek is meer routinematig van opzet en heeft gezien de wettelijke basis veelal een verplicht karakter. De maatschappelijke druk om binnen dit onderzoek 3V-alternatieven in te zetten is groot. Het bevorderen van de toepassing van 3V-alternatieven omvat in dit domein onder meer het wegnemen van drempels van regulatoire aard.

Aangezien 3V-alternatieven in beide onderzoekswerelden een ander traject afleggen van ontwikkeling naar toepassing, is er enerzijds aandacht nodig voor de specifieke aspecten van fundamenteel dan wel toegepast onderzoek. Anderzijds is er ook behoefte aan het delen van kennis tussen deze domeinen, juist omdat de verschillen ook mogelijkheden bieden voor nieuwe benaderingen. Willen we bijvoorbeeld de 'kraamkamer' goed benutten, dan zullen we moeten zorgen dat nieuwe ontwikkelingen vroegtijdig worden gesignaleerd en begeleid naar toepassing. Verder zal moeten worden bevorderd dat de inzet van 3V-alternatieven daadwerkelijk leidt tot de reductie van proefdiergebruik en niet slechts tot de toepassing van nieuwe 3V-methoden. Dit is een gezamenlijke maatschappelijke verantwoordelijkheid.

Leeswijzer

Het rapport Samen werk maken van 3V omvat deel 1 van de programmeringsstudie en bestaat uit acht hoofdstukken. Na de inleiding wordt in hoofdstuk 3 aandacht besteed aan de context van het gebruik van proefdieren en het streven naar 3V-alternatieven. Vervolgens wordt in hoofdstuk 4 uitleg gegeven over de wijze waarop prioriteiten zijn aangebracht in lopend en toekomstig onderzoek. Hoofdstuk 5 gaat in op de kennisagenda, die op basis van de inventarisatie van lopend onderzoek en het beoordelingsinstrument is samengesteld. In hoofdstuk 6 wordt de internationale context beschreven, waarin ook verwezen wordt naar de bijlage 'ketens en kaders per toepassingsgebied'. Daarna worden in hoofdstuk 7 aanbevelingen gedaan voor een ketengerichte benadering en in hoofdstuk 8 worden aanbevelingen gedaan voor het stimuleren van onderzoek naar 3V-alternatieven.



Aan het eind van het rapport zijn de volgende bijlagen opgenomen:

1. Aanpak van de Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven
2. Inventarisatie lopend en afgerond onderzoek naar 3V-alternatieven
3. Ketens en kaders 3V-alternatieven per toepassingsgebied

In deel 2 van de programmeringsstudie wordt het beschreven gedachtegoed nader uitgewerkt met het professionele veld en zullen de aanbevelingen concreter worden gemaakt in samenspraak met belanghebbenden.

2 Ontwikkelingen in wetenschap en maatschappij

2.1 Proefdiergebruik in perspectief

In de 25 lidstaten van de Europese Unie werden in 2005 12.1 miljoen dierproeven verricht. Wereldwijd werd dit aantal op 115 miljoen geschat. In Nederland zijn in 2008 578.123 dierproeven uitgevoerd (bron: Zo doende 2008). Hiervoor werden 560.903 dieren gebruikt. Grofweg de helft van de proeven (52,3%) werd verricht voor wetenschappelijk onderzoek. De overige proeven werden verricht voor de ontwikkeling, productie, controle of ijking van sera, vaccins, geneesmiddelen en medische producten voor mens en dier (37%), toxicologie (5,5%), onderwijs en training (3,6%) en diagnostiek (1,6%).

2.2 De inzet van alternatieven

De afweging van de toelaatbaarheid van een dierproef vindt in de beroepspraktijk van dierexperimentele onderzoekers plaats binnen de professionele gedragscode waarbij zorgvuldige omgang met dieren het leidende principe is. In de praktijk wordt deze omgang vormgegeven aan de hand van het 3V-principe. Aan de hand van dit principe wordt gestreefd naar de vervanging van dierproeven door proefdiervrije methoden, vermindering van het aantal dieren per proef en verfijning door optimalisatie van het welzijn van de dieren. De Wet op de Dierproeven (Wod) verbiedt dierproeven, tenzij er geen 3V-alternatieven voorhanden zijn. In deze wet is onder meer een bepaling opgenomen die voorziet in een verplichte toetsing van voorgenomen dierproeven door zogenaamde dierexperimentencommissies (DEC). De toets omvat een ethische afweging van zowel het wetenschappelijke en maatschappelijke belang van de dierproef.

Bij de beoordeling van en advisering over onderzoeksplannen waarmee dierproeven zijn gemoeid, worden ondermeer de volgende knelpunten gesignaleerd:

- ***Maatschappelijk draagvlak***
De ethische toetsing van onderzoek naar lifestyle gerelateerde ziekten is problematisch omdat hetzelfde doel namelijk voorkomen en herstel van de lifestyle ziekte, ook zonder dieren maar via gedragsverandering zou kunnen worden bereikt. Burgers achten het om die reden niet verantwoord om proefdieren in te zetten. Overigens blijkt het volgens de laatste inzichten complexer te liggen. Er spelen bij lifestyle ziekten ook genetische en andere al dan niet aangeboren factoren mee, die slechts ten dele door gedrag te beïnvloeden zijn.



- ***Politiek draagvlak***
Doordat het niet duidelijk is of de Wod de veiligheidswetgeving kan overstemmen, is het vrijwel onmogelijk om wettelijk voorgeschreven dierexperimenteel protocolonderzoek af te wijzen, ook als dit onderzoek naar de mening van bijvoorbeeld een DEC niets toevoegt.
- ***Kennis van zaken***
Een DEC heeft soms moeite om vast te stellen of er voldoende valide mogelijkheden voor alternatieven zijn. Daardoor blijven opties liggen die zouden kunnen leiden tot het gebruik van minder dieren (vermindering) of minder ongerief (verfijning).
- ***Omgang met dilemma's***
Men heeft moeite met de afweging van proeven die ernstig ongerief kunnen veroorzaken. Andere moeilijke afwegingen betreffen het aantal dieren versus de diersoort en het aantal dieren versus het ongerief per dier (bijvoorbeeld het gebruik van vijftien hamsters versus vier honden).

2.3 Trendanalyse dierproeven

De programmeringsstudie alternatieven voor dierproeven bouwt onder meer voort op de trendanalyse dierproeven die is uitgevoerd in het kader van het programma Dierproeven Begrensd. Deze analyse omvat een wetenschappelijk deel en een maatschappelijk deel.

2.3.1 Wetenschappelijke trends

In de wetenschappelijke trendanalyse worden de volgende kernzinnen gebruikt om de ontwikkelingen en trends samen te vatten:

'Less animals, more data'

Er bestaat een duidelijke tendens om met behulp van innovatieve technieken de hoeveelheid informatie per dier te maximaliseren. Dit leidt tot de inzet van minder dieren en tot een multidisciplinair karakter van het dierexperimenteel onderzoek. Overigens wordt zo meer beslag gelegd op het individuele dier, waardoor een spanningsveld kan ontstaan tussen vermindering en verfijning. Deze ontwikkeling leidt in sommige gevallen tot welzijnsaantasting bij het individuele dier en zou in die gevallen dan ook ethisch verworpen kunnen worden.

'Happy animals make good science'

Omdat verschillen in ongerief en stress de onderzoeksresultaten onzeker maken, zijn gezondheid en welzijn van invloed op de kwaliteit van het onderzoek. Aspecten die hieraan bijdragen zijn bijvoorbeeld goede educatie, training en regelgeving met betrekking tot adequate verzorging, optimale huisvesting en welzijn. Ook toenemende aandacht voor pijnbestrijding en humane eindpunten vallen hieronder.

'Be humane but get the results'

Dit analogieprincipe¹ is de drijvende kracht achter de ontwikkeling van 3V-alternatieven. Het geeft tevens de uitdaging weer waarvoor de onderzoekswereld zich gesteld ziet, namelijk de maatschappelijke behoefte aan een optimale kwaliteit van leven – materieel en fysiek – zonder dat daarvoor belastende dierproeven nodig zijn.

'Only do what you need to know and if you do, try to understand'

Dit betreft de kritische evaluatie voor de experimentele opzet en bestaande diermodellen. De huidige ontwikkelingen die gericht zijn op het verkrijgen van informatie over achterliggende mechanismen in (patho)fysiologische processen zullen sterk doorzetten. Daarbij kan gedacht worden aan het gebruik van omics, genetisch gemodificeerde dieren, maar ook aan toenemend gebruik van vervangingsalternatieven zoals weefselkweek (stamcellen, tissue engineering) en fysisch-chemische methoden.

'Don't modify, but change'

Er is behoefte aan een fundamentele wijziging van onderzoeksstrategieën, in plaats van een marginale aanpassing. Uitgangspunt is dat de klassieke onderzoeksstrategie beperkingen kent en/of dat vervanging van testen door 3V-alternatieven een lange en moeizame weg is. Een radicale verandering van teststrategie zou zowel een effectieve manier zijn om de relevantie van het onderzoek te vergroten als een aantrekkelijke route om proefdiervrije methoden te implementeren. Voorbeelden zijn de consistency benadering² in het vaccinonderzoek, het 'Toxicology of the 21st Century' paradigma³ en ASAT⁴.

¹ De kern van het analogieprincipe is gelegen in het feit dat men ervan uitgaat dat handelingen die bij de mens als pijnlijk worden ervaren, door dieren ook als pijnlijk zullen worden ervaren.

² De consistency benadering houdt in dat niet meer alle vaccinbatches worden getest. Het testen wordt beperkt tot minder 'batches'. Alles wat bij deze resultaten aansluit wordt daarmee als gecontroleerd beschouwd. Hiermee wordt het aantal noodzakelijke dierproeven substantieel teruggebracht.



'Want more, but accept less'

Er is een trend waarneembaar naar toenemende diversiteit en beschikbaarheid van stoffen, geneesmiddelen en vaccins en de afnemende maatschappelijke acceptatie van negatieve effecten en bijwerkingen. Denk hierbij aan de problematiek van hormoonverstorende stoffen en genetisch gemodificeerde organismen en de neiging meer testen aan (wettelijk) voorgeschreven testprogramma's toe te voegen.

'Get more knowledge involved'

Het gebruik van innovatieve technologieën zoals omics en systeembioïologie houdt in dat het onderzoek multidisciplinair van karakter wordt. Daarnaast is er behoefte aan translationeel onderzoek, dat wil zeggen de vertaling van bevindingen in het laboratorium naar effecten in consument / patiënt en vice versa.

2.3.2 Maatschappelijke trends

De relatie van mensen tot dieren wordt gekenmerkt door ambivalentie. Aan de ene kant gebruiken mensen dieren voor uiteenlopende doeleinden ten dienste van de mens en aan de andere kant bouwen mensen met dieren intense affectieve relaties op die een instrumenteel gebruik in de weg staan. Deze tegenstelling is van grote invloed op het maatschappelijke krachtenveld dat speelt rond het thema proefdiergebruik en alternatieven voor dierproeven.

Genoemde tegenstelling is terug te vinden in drie soorten van dynamische, algemene tegenstellingen:

- Controle versus acceptatie
- Techniek versus natuur
- Individu versus samenleving

Proefdiergebruik

Als we willen voorspellen hoe het proefdiergebruik en de toepassing van 3V-alternatieven zich de komende jaren ontwikkelen, zullen we ons een voorstelling moeten maken van 'hoe de kwartjes zullen vallen'.

³ Het 'Toxicology of the 21st Century' paradigma gaat uit van de gedachte dat het mogelijk moet zijn om met de nieuwste inzichten op het gebied van moleculaire biologie en toxicologie, risicobeoordelingen van industriële chemische stoffen en pesticiden te baseren op testmethoden die niet meer zijn gebaseerd op dierproeven en die tegelijkertijd beter inzicht geven in gevaren en risico's voor mensen.

⁴ Het programma Assuring Safety without Animal Testing (ASAT) is gebaseerd op een nieuwe benadering van risico- en veiligheidsbeoordelingen van stoffen en geneesmiddelen zonder dierproeven.

Door een meerderheid van de samenleving worden tot op heden dierproeven geaccepteerd voor de veiligheid en werkzaamheid van medische producten. Onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van producten met een luxe of *nice to have* karakter met behulp van dierproeven zal op toenemende kritiek stuiten. Vergelijkbaar met de EU-regelingen op het gebied van cosmeticaproducten zal worden aangedrongen op regelgeving waarbij uitsluitend proefdiervrije alternatieven gebruikt mogen worden. Er wordt een toename van het proefdiergebruik voorspeld in onderzoek naar voedingsmiddelen, levensstijlgerelateerde, ouderdomsgerelateerde en infectieziekten. Diermodellen voor deze doeleinden worden ingezet voor mechanistisch en preklinisch onderzoek, geneesmiddelenontwikkeling en monitoring. Bij zowel het onderzoek naar mechanismen als het preklinische onderzoek zal het gebruik van genetisch gemodificeerde modellen toenemen doordat deze meer en nauwkeurigere wetenschappelijke informatie kunnen verschaffen. Tot op heden accepteert de meerderheid van de samenleving dierproeven in het kader van biomedisch onderzoek als noodzakelijk kwaad, ook als daarvoor dieren genetisch gemodificeerd worden. Echter, de inzet van proefdieren naar ziekten die door vermijdbaar, eigen gekozen gedrag ontstaan, zoals ziekten die gerelateerd zijn aan levensstijl en het gebruik van bepaalde voedingsmiddelen, krijgt kritiek. Een toekomstige toename van dierproefgebruik voor levensstijlgerelateerde ziekten zal waarschijnlijk een controverse oproepen.

Alternatieven voor dierproeven

Mogelijkheden om dierproeven te vervangen zullen de komende tien jaar toenemen. Naar verwachting zal het merendeel van de samenleving daarin de voorkeur geven aan vervangingsalternatieven mits deze goed voorspellend zijn voor de mens. Dit is echter een ambivalente gedachte. Mocht er tóch een ernstig neveneffect optreden dat niet is voorspeld door een alternatieve testmethode, dan zal de roep om controle en veiligheid sterk opkomen en zal mogelijk teruggegrepen worden naar het diermodel als 'gouden standaard'. In dit kader mag echter ter discussie worden gesteld of een dierproef wel een gouden standaard is. Ze geven een min of meer acceptabele zekerheid, maar ze zijn lang niet altijd gevalideerd voor de mens.

Hoewel er ook de komende tien jaar vanuit de wetenschap zal worden ingezet op het verfijnen van dierproeven zal dit nooit leiden tot volledige acceptatie van proefdiergebruik. Het pijnloos doden van een dier aan het einde van een proef blijft vanuit maatschappelijke opvattingen moeilijk te accepteren omdat het leven wordt genomen wanneer deze geen nut meer heeft voor onderzoek.

Maatschappelijke belemmeringen

In de praktijk blijkt niet op alle domeinen van onderzoek alternatieven te worden ingezet. Daarvoor is een aantal oorzaken aan te geven:



- Hoewel de benodigde (inter)nationale infrastructuur aanwezig lijkt te zijn, bestaat er onvoldoende interactie tussen het fundamenteel onderzoek en het toegepast onderzoek.
- De industrie loopt het bedrijfsrisico om voor een product dat met behulp van een 3V-methode is getest, geen (wereldwijde) markttoelating te krijgen. Historisch zijn diersmodellen de gouden standaard; een dossier van een product dat met een 3V-methode is getest vraagt nu nog een afwijkende evaluatie dat het moment van return of investment kostbaar kan uitstellen.
- Beoordelende instanties voor de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen en consumentenproducten (EMEA, EFSA, FDA, etc.) dragen een grote maatschappelijke verantwoordelijkheid en zullen vanwege de roep om controle en veiligheid door de maatschappij terughoudend zijn in de acceptatie van 3V-alternatieven.
- De industrie is in de meeste gevallen juridisch verantwoordelijk voor schadelijke gezondheidseffecten van het product dat zij op de markt brengt.
- Binnen de sterk geïnstitutionaliseerde cultuur van wetenschappelijk onderzoek zijn de financiële mogelijkheden om onderzoek naar 3V-alternatieven te doen gering. Publicaties over 3V-alternatieven worden niet door high impact tijdschriften geaccepteerd, terwijl onderzoeksinstituten juist hierop worden beoordeeld. Bovendien duurt het proces van ontwikkeling tot implementatie van een alternatief ongeveer tien jaar. Het vraagt dus een forse investering, die tot op heden niet of onvoldoende wordt opgebracht.

Opties

Mogelijke ontwikkelingen op het gebied van alternatieven voor dierproeven hangen af van een paradigmaverschuiving die dierproeven als gouden standaard relativeert.

Met innovatieve technologieën is het wellicht in de toekomst mogelijk de mens zelf als subject te gebruiken voor bijvoorbeeld geneesmiddelenonderzoek. Een andere mogelijke ontwikkeling is de afname van de Europese farmaceutische concurrentiekracht ten opzichte van bijvoorbeeld Azië, zeker wanneer tijdrovende en kostbare dierproeven niet tijdig genoeg worden vervangen door snellere en goedkopere alternatieve testmethoden.

Volgens de maatschappelijke trendanalyse zal het maatschappelijk debat zich de komende jaren vooral richten op het toenemend gebruik van meerdere diersoorten, jonge dieren en primaten.

- **Meerdere diersoorten**

Naar verwachting zullen meer verschillende diersoorten gebruikt gaan worden voor dierproeven.

Naast de gebruikelijke proefdiersoorten zullen ook steeds meer minivarkens en fretten worden gebruikt. Deze beweging vloeit voort uit de noodzaak om meer maatschappelijke verantwoording af te leggen en dus het gebruik van dieren beter te onderbouwen. Muizen- en rattenstudies worden daardoor vervangen door studies met betere diersmodellen voor specifieke doeleinden. Verder richt

men zich steeds meer op diersoorten die een lagere 'aibaarheidsfactor' hebben. Door toenemende aandacht voor de kwaliteit van ecosystemen worden steeds meer vissen ingezet voor onderzoek naar ecotoxiciteit. Uit de wetenschappelijke trendanalyse blijkt tevens dat vissen in toenemende mate worden ingezet voor fundamenteel onderzoek. Of het gebruik van deze diersoorten door de maatschappij als problematisch wordt ervaren hangt af van hun 'aibaarheid', het belang van de dierproeven die ermee gedaan worden, de wijze waarop de proeven zijn onderbouwd en de zorg voor dierenwelzijn.

- ***Meer jonge dieren***

Met de toenemende aandacht voor kinderen, gecombineerd met het groeiende besef dat kinderen geen 'kleine volwassenen' zijn maar tijdens snelle groeifasen extra gevoelig zijn voor toxicologische invloeden, wordt verwacht dat er een toename zal zijn van het gebruik van jonge dieren. Daarnaast is er groeiende interesse in fundamentele processen rond epigenetica, hetgeen ook onderzoek aan jonge dieren vraagt. Experimenten met jonge dieren zullen echter stuiten op verzet bij de burger, omdat zij een hoge 'aibaarheid' hebben.

- ***Meer primaten***

Door de vergrijzing en de daarmee gepaard gaande stijging van neurologische aandoeningen is er ook een groeiende belangstelling voor onderzoek ten behoeve van ouderen. Voor het benodigde hersenonderzoek, in het bijzonder naar cognitieve functiestoornissen, is er behoefte aan onderzoek met neurofysiologisch complexe diersoorten, zoals primaten. Primaten zijn weliswaar voor dit toepassingsgebied een beter diermodel dan een ander proefdier, maar tegelijkertijd wordt het gebruik van de primate als proefdier als problematisch ervaren op grond van zijn overeenkomsten met de mens.



3 Prioritering kennisbehoefte

3.1 Geïntegreerde kennis

Als we de vraag stellen “aan welke kennis over alternatieven voor dierproeven is behoefte?” of sterker nog “aan de ontwikkeling van welke kennis zou prioriteit moeten worden gegeven?” dan stellen we ons onmiddellijk voor de uitdaging het begrip ‘kennis’ nader te definiëren. Geen gemakkelijke opgave in een multidisciplinair en complex onderzoeksveld dat bovendien beïnvloed wordt door sterk uiteenlopende maatschappelijke opvattingen.

Er is niet alleen behoefte aan wetenschappelijke kennis verkregen door biomedisch onderzoek, ook niet alleen aan kennis op het gebied van regelgeving of risicobeoordeling, maar er is vooral behoefte aan kennis, waarin ‘weten’ en ‘handelen’ zijn geïntegreerd. Deze geïntegreerde kennis dient te worden gedeeld met alle belanghebbenden, zoals beleidsmakers, onderzoekers, mensen in het bedrijfsleven en de samenleving. Deze partijen kunnen gestructureerd samenwerken aan de opbouw en het onderhoud van deze kennis en er naar rato aan bijdragen. Hierop wordt nader ingegaan in hoofdstuk 7.

Het is verder belangrijk om voor ogen te houden dat kennis veranderlijk is, aangezien het een combinatie is van ervaring, waarde, contextuele informatie en vakkundig inzicht. Dit vormt het actuele kader waarmee nieuwe ervaringen en informatie geëvalueerd en geïntegreerd kunnen worden, met als doel gezamenlijk de juiste investeringen te plegen.

3.2 Inventarisatie kennisbehoefte

Er is behoefte aan een kader waarmee niet alleen lopende onderzoeksactiviteiten naar waarde kunnen worden geschat, maar ook nieuwe ontwikkelingen in onderzoek kunnen worden beoordeeld als bijzonder kansrijk of minder relevant voor de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven. Om te komen tot deze gewenste prioritering van onderzoeksgebieden voor het stimuleren van (verdere) 3V-ontwikkeling en 3V-toepassing is in samenwerking met de begeleidingscommissie en de interdepartementale werkgroep Alternatieven voor Dierproeven een aantal criteria opgesteld. Deze criteria zijn echter niet gelijksoortig. We zijn immers op zoek naar een combinatie van ervaring, waarden, contextuele informatie en vakinhoudelijk inzicht die samen de prioritering vormgeven. Sommige criteria worden vanuit ethisch, wetenschappelijk, politiek en/of praktisch oogpunt belangrijker gevonden dan andere. In samenspraak met de begeleidingscommissie en de interdepartementale werkgroep Alternatieven voor Dierproeven is aan deze criteria dan ook extra

weging toegekend. Het uiteindelijke doel is immers om op een zo effectief en efficiënt mogelijke manier het proefdiergebruik alsmede het ongerief bij individuele proefdieren zo ver mogelijk terug te dringen.

Om inzicht te geven in de algehele prioriteit van een onderzoeksgebied, wordt deze geanalyseerd aan de hand van prioriteringscriteria die onderverdeeld zijn in drie groepen, namelijk de omvang van het probleem, de slagingskans en de impact van 3V-ontwikkeling.

- **Omvang van het probleem:** hoe groot is de druk die het betreffende onderzoeksgebied legt op dierproeven en proefdieren? Hier wordt inzicht in verkregen door de prioriteringscriteria ‘aantal dieren’, ‘diersoort’ en ‘ongerief’ te combineren. Jaarlijks worden de cijfers met betrekking tot dierproeven en proefdieren door de VWA gepubliceerd in ‘Zo doende’.
 - o *Aantal dieren*
Ontwikkeling van 3V-alternatieven voor onderzoek waarin het proefdiergebruik hoog is heeft de voorkeur boven onderzoeksgebieden waarin het proefdiergebruik beperkt is. Aan dit criterium wordt met name vanuit ethisch oogpunt extra gewicht toegekend bij de prioritering van onderzoeksgebieden voor 3V-ontwikkeling.
 - o *Diersoort*
Aan de ontwikkeling van 3V-alternatieven voor neurofysiologisch complexe diersoorten moet meer prioriteit worden gegeven. Het gaat hierbij vooral om onderzoek met primaten. Het aanbrengen van een (verdere) rangorde in diersoorten is biologisch discutabel, maar volgt in grote lijnen (met enkele opvallende uitzonderingen zoals vlinders en inktvissen) de volgorde mens, mensaap, aap, overige zoogdieren, vogels, vissen, reptielen/amfibieën, insecten, nematoden, zoals de maatschappij deze ervaart.
 - o *Ongerief*
Ontwikkeling van 3V-alternatieven voor onderzoek met hoog ongerief heeft de voorkeur boven experimenten met gering ongerief. Ook aan dit criterium wordt met name vanuit ethisch oogpunt extra gewicht toegekend bij de prioritering van onderzoeksgebieden voor 3V-ontwikkeling.
- **Slagingskans:** hoe groot is de kans dat stimulering van 3V-ontwikkeling ook daadwerkelijk leidt tot bruikbare nieuwe 3V-methoden? Om hier inzicht in te krijgen worden de volgende prioriteringscriteria gecombineerd:
 - o *Technische mogelijkheden*
Onderzoeksgebieden waarvoor met een grote waarschijnlijkheid te voorspellen valt dat potentiële 3V-methoden wetenschappelijk gezien realiseerbaar zijn hebben de voorkeur. Het gaat hierbij om 3V-onderzoek waarvoor al wetenschappelijk voorwerk is gedaan. Aan dit



criterium wordt met name vanuit wetenschappelijk en praktisch oogpunt een extra weging toegekend bij de prioritering van onderzoeksgebieden voor 3V-ontwikkeling.

- ***Aanwezige relevante onderzoeksfocus***
Onderzoeksgebieden waarin voorrang gegeven wordt aan lopend 3V-onderzoek en die zich qua kennis en ervaring op het gebied van 3V-ontwikkeling positief onderscheiden krijgen meer prioriteit. Deze score is gebaseerd op de input vanuit de inventarisatie van het 3V-onderzoek. (Zie ook de bijlagen 'Aanpak Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven' en 'inventarisatie lopend en afgerond onderzoek naar 3V-alternatieven')
- ***Korte-termijn doelen***
Onderzoeksgebieden waarbinnen 3V-toepassing op kortere termijn kan worden gerealiseerd krijgen meer prioriteit.
- **Impact:** hoe groot is de spin-off van 3V-ontwikkeling in verhouding tot de investering die daarvoor moet worden geleverd? Een combinatie van de volgende prioriteringscriteria geeft meer inzicht:
 - ***Strategische benadering versus modelontwikkeling***
Hoge prioriteit zal worden gegeven aan benaderingen die radicaal afstand nemen van de klassieke onderzoeksstrategieën, de zogenaamde paradigmaverschuiving. Dit sluit aan bij de in paragraaf 3.3.1 besproken wetenschappelijke trend 'Don't modify, but change', waarbij een radicale verandering van teststrategie zowel een effectieve manier is om de relevantie van het onderzoek te vergroten als een aantrekkelijke route om proefdiervrije methoden te implementeren. Daarom wordt aan dit criterium een extra weging toegekend bij de prioritering van onderzoeksgebieden voor 3V-ontwikkeling.
 - ***Specifieke technieken***
Gebruik van specifieke technieken zoals omics, stamcelgebruik, fysisch-chemische methoden, e.d. krijgen de meeste prioriteit, omdat deze technieken een brede toepassing hebben in meerdere onderzoeksgebieden en dicht bij de menselijke (patho)fysiologie kunnen aansluiten.
 - ***Efficiëntie***
Onderzoeksgebieden waarin 3V-ontwikkelingen in relatie tot de kosten de grootste 3V spin-off genereren hebben de hoogste prioriteit. Deze spin-off is mede afhankelijk van factoren als aanwezige kennis van zaken en infrastructuur en zijn derhalve vooral geschikt om een verdieping aan te brengen in andere criteria. Met andere woorden: het gaat om de verhouding tussen het uitstralend effect en de inspanning die moet worden geleverd om alternatieven te ontwikkelen.

- *Internationale profilering*
Hoge prioriteit wordt gegeven aan 3V-onderzoek waarop Nederland zich al internationaal geprofileerd heeft en als gezaghebbend naar buiten kan treden. Deze profilering kan verder worden uitgebouwd om beter te kunnen meedingen in internationale onderzoeksrondes en bij te dragen aan innovatie en verandering.
- *Internationale spin-off*
3V-onderzoek met een grote internationale spin-off, zoals regelgevend onderzoek, krijgt de hoogste prioriteit.



Fundamenteel/fundamenteel onderzoek Humaan	Omvang probleem		Stapsgelaten		Impact				
	aantal dieren	diersoort	technische mogelijkheden	aanwezige relevante onderzoeks-focus	strategische benadering versaus model-ontwikkeling	specifieke technieken	efficiënte	inter-nationale profilering	inter-nationale spin-off
Waarheidsfactor	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2
Farmacologisch en immunologisch onderzoek ontwikkeling van biologische producten ontwikkeling van geneesmiddelen	*	*							
Biologisch onderzoek	*	*							
Medisch onderzoek	*	*							
Kanker onderzoek hart- en vaatziekten geesteziekten of ziekten aan zenuwstelsel overige ziekten andere lichamelijke kenmerken	*	*							
Veestofdiar	*	*							
Farmacologisch en immunologisch onderzoek ontwikkeling van biologische producten ontwikkeling van geneesmiddelen	*	*							
Biologisch onderzoek	*	*							
Medisch onderzoek het gedrag van dieren ziekten bij dieren	*	*							
Overig	*	*							
veelbiologisch onderzoek	*	*							
Topselasse onderzoek									
Kwaliteitsbeoordeling biologische producten geneesmiddelen Veestofdiar biologische producten biologische producten	*	*							
Risicobeoordeling biologische producten geneesmiddelen overige mogelijk schadelijke stoffen	*	*							
Biopreparaat Productieparadijs in het onderzoek gevoerd bij realisering van criteria	*	*							
	klein	alleen laagere diersoorten	niet realiseerbaar	geen focus	één-op-één model	niet gebruikt	grote inspanning voor klein effect	niet aanwezig	grote inter-nationale spin-off
	groot	alleen hogere diersoorten	realiseerbaar	goede focus	voldoegend	gebruikt	kleine inspanning voor effect	aanwezig	grote inter-nationale spin-off

*gegevens uit 'Zodurende 2008'

3.3 Prioriteringsschema

In bijgevoegd schema, dat in feite het beoordelingskader vormt, is uitgegaan van de onderzoeksgebieden zoals deze worden gehanteerd in 'Zo doende'. Er is een duidelijk onderscheid aangebracht tussen fundamenteel en toegepast onderzoek en tussen humaan en veterinair gericht onderzoek. Per onderzoeksgebied is door middel van een kleurcode (rood, oranje, groen) een waardering toegekend voor elk van de prioriteringscriteria. Enkele kleurcodes zijn gebaseerd op de gegevens zoals deze zijn gepubliceerd in 'Zo doende 2008' (aangeduid met een *). De overige kleurcodes zijn toegekend door een panel van experts⁵ werkzaam in het veld van de ontwikkeling van 3V-alternatieven en dierproeven. Onderaan de tabel worden de verschillende kleurcodes toegelicht. Aan enkele criteria (aantal dieren, ongerief, wetenschappelijke mogelijkheden en strategische benadering) is extra gewicht toegekend bij de prioritering van onderzoeksgebieden voor 3V-ontwikkeling. Daarnaast zijn de prioriteringscriteria onderverdeeld in drie groepen, namelijk 'omvang van het probleem', 'slagingskans' en 'impact'. De drie rechterkolommen geven de gemiddelde kleurcode per groep weer.

Voor de rood gekleurde onderzoeksgebieden in het prioriteringsschema is de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven bijzonder kansrijk. De oranje gekleurde onderzoeksgebieden zijn in dit kader minder kansrijk. De groen gekleurde onderzoeksgebieden zijn minder relevant als het gaat om de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven. Het wil niet zeggen dat binnen de oranje en groen gekleurde onderzoeksgebieden geen 3V-ontwikkeling wenselijk en/of realiseerbaar is, ze hoeven alleen niet met voorrang te worden gestimuleerd.

Na toekenning van een kleurcode aan elk criterium en een extra weging van de eerder genoemde criteria is de gemiddelde kleurcode per groep en onderzoeksgebied als volgt:

Fundamenteel onderzoek

Humaan

o Farmacologisch en immunologisch onderzoek

Ontwikkeling van biologische producten (waaronder sera en vaccins): de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven in dit onderzoeksgebied is volgens het beoordelingsschema minder kansrijk, ondanks het gebruik van grotere/bijzondere diersoorten, de aanwezige relevante onderzoeksfocus en de internationale profilering en -spin-off.

⁵ De prioriteringscriteria zijn opgesteld in samenspraak met de begeleidingscommissie, de interdepartementale werkgroep Alternatieven voor Dierproeven en diverse belanghebbenden.



Ontwikkeling van geneesmiddelen: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied bijzonder kansrijk en relevant. De omvang van het probleem is groot, vanwege het grote aantal gebruikte proefdieren, van verschillende diersoorten en het ongerief waarmee dergelijk onderzoek gepaard gaat. Daarnaast is de slagingskans goed. De technische mogelijkheden zijn aanwezig en bovendien kent dit onderzoeksgebied een voor 3V-ontwikkeling relevante onderzoeksfocus. De impact van 3V-ontwikkeling zal redelijk zijn, vooral dankzij de potentieel grote internationale spin-off.

○ *Biologisch onderzoek*

Biologisch onderzoek: de toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk

○ *Medisch onderzoek*

Kankeronderzoek: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied kansrijk en relevant, vanwege met name het relatief grote aantal gebruikte dieren, de mate van ongerief waaraan deze dieren worden blootgesteld, de redelijke tot goede slagingskans en de verwachte impact.

Hart- en vaatziekten: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk. De relatief hoge mate van ongerief waaraan de gebruikte proefdieren worden blootgesteld vraagt echter om specifieke aandacht.

Geestesziekten of ziekten aan zenuwstelsel: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk.

Overige ziekten: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied kansrijk en relevant, met name vanwege het relatief grote aantal dieren dat wordt gebruikt en de mate van ongerief waarmee het onderzoek gepaard gaat. De slagingskans en de impact van 3V-ontwikkeling zijn redelijk tot groot.

Andere lichamelijke kenmerken: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk en relevant, vooral omdat dergelijk onderzoek in het algemeen minder dieren en minder neurofysiologisch complexe diersoorten vergt dan veel ander fundamenteel medisch onderzoek.

Veterinair

○ *Farmacologisch en immunologisch onderzoek*

Ontwikkeling van biologische producten (waaronder sera en vaccins): de toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk, al zou de stimulering van 3V-ontwikkeling in relatie tot de hiervoor benodigde investering een grote spin-off opleveren en dus erg efficiënt zijn.

Ontwikkeling van geneesmiddelen: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk. Voor dit type onderzoek worden in het algemeen geen grote aantallen proefdieren gebruikt, maar de slagingskans van 3V-ontwikkeling is wel redelijk groot vanwege de binnen dit onderzoeksgebied aanwezige technische mogelijkheden.

o *Biologisch onderzoek*

Biologisch onderzoek: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk. De internationale profilering door 3V-ontwikkeling in dit onderzoeksgebied zal beperkt zijn.

o *Medisch onderzoek*

het gedrag van dieren: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk. In dergelijk onderzoek wordt vaak gewerkt volgens de één op één benadering en in verhouding tot de spin-off zal voor 3V-ontwikkeling een redelijk grote investering benodigd zijn. Vanwege het doel van dit type onderzoek zijn er bovendien zeer beperkte mogelijkheden voor de vervanging van dierproeven.

Ziekten bij dieren: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk.

Overig

Veldbiologisch onderzoek: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk. Ook het veldbiologisch onderzoek is een bijzonder gebied in het kader van 3V-ontwikkeling. Ook hier wordt vaak gewerkt volgens de één op één benadering en zou in verhouding tot de spin-off een redelijk grote investering nodig zijn. Er zijn zeer beperkte mogelijkheden voor de vervanging van dierproeven.

Toegepast onderzoek

Kwaliteitsbewaking

o *Humaan*

Biologische producten (waaronder sera en vaccins): de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied kansrijk en relevant. 3V-ontwikkeling heeft vooral vanwege de in dit gebied aanwezige relevante onderzoeksfocus een redelijke tot goede kans van slagen. Bovendien is met name de internationale impact (internationale profilering en internationale spin-off) van de ontwikkeling van proefdiervervangende, -verminderende en -verfijnende methoden groot.

Geneesmiddelen: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied bijzonder kansrijk en relevant, vanwege het relatief grote aantal proefdieren dat hierbij wordt gebruikt (zij het met in het algemeen beperkt ongerief). De slagingskans van 3V-ontwikkeling is redelijk tot goed te noemen door de aanwezige technische mogelijkheden en de aanwezige



relevante onderzoeksfocus. Daarnaast maakt ook de internationale spin-off dit tot een belangrijk gebied van aandacht voor 3V-ontwikkeling.

○ *Veterinair*

Biologische producten (waaronder sera en vaccins): de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk, al verdienen de in dergelijk onderzoek in verhouding vrij grote aantallen gebruikte proefdieren extra aandacht.

Geneesmiddelen: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk en relevant, met name vanwege het gebruik van relatief kleine aantallen dieren van neurofysiologisch minder complexe diersoorten in experimenten met in het algemeen relatief gering ongerief.

Risicobeoordeling

- **Biologische producten (waaronder sera en vaccins):** de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk, al kent dit gebied een goede relevante onderzoeksfocus met betrekking tot de vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven en is de impact van 3V-ontwikkeling, vooral op internationaal niveau, redelijk tot goed te noemen.
- **Geneesmiddelen:** de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk, al vergt dergelijk onderzoek relatief grote aantallen proefdieren, is de voor 3V-ontwikkeling relevante onderzoeksfocus aanwezig en is de impact door met name de internationale profilering en -spin-off goed.
- **Overige mogelijk schadelijke stoffen:** de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied kansrijk en relevant. Dit onderzoeksgebied kent niet een zeer groot aantal gebruikte dieren, maar het ongerief en de gebruikte diersoorten maken het gebied toch tot een aandachtsgebied voor 3V-ontwikkeling. De impact van 3V-ontwikkeling in dit onderzoeksgebied is redelijk tot groot te noemen, met name door de internationale profilering en de internationale spin-off. De slagingskans van 3V-methoden is ook aanzienlijk, omdat er een goede relevante onderzoeksfocus aanwezig is, al zijn door de regelgevende context pas op lange termijn resultaten te verwachten.

Diagnostiek: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk en relevant, al kunnen in voorkomende gevallen relatief snel en efficiënt 3V-methoden tot toepassing worden gebracht, waarbij de internationale spin-off aanzienlijk kan zijn.

Proefdieregebruik in het onderwijs: de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven is voor dit onderzoeksgebied minder kansrijk. Toch kunnen hier vaak snel en eenvoudig 3V-methoden worden ontwikkeld en tot toepassing gebracht die belangrijke zijn bij de attitudevorming van studenten, de toekomstige onderzoekers en (dieren)artsen.

4 Kennisagenda alternatieven voor dierproeven

4.1 Aanbevelingen afkomstig uit het prioriteringsschema

Uit het prioriteringsschema blijkt dat de uiteindelijke toepassing van 3V-alternatieven vooral kansrijk is in de onderzoeksgebieden gericht op de mens. Binnen het *fundamenteel onderzoek* is het vooral kansrijk voor wat betreft de ontwikkeling van geneesmiddelen, het kankeronderzoek en onderzoek naar overige ziekten en binnen het *toegepast onderzoek* voor de kwaliteitsbewaking van biologische producten (waaronder sera en vaccins) en geneesmiddelen en de risicobeoordeling van overige mogelijk schadelijke stoffen.

Het prioriteringsschema is gebaseerd op de criteria zoals gedefinieerd in paragraaf 4.2. In meer algemene zin is het daarnaast van belang dat gezamenlijk invulling wordt gegeven aan het begrip transparantie en dat de ethische dilemma's binnen het dierexperimenteel onderzoek en 3V-ontwikkeling zichtbaar en bespreekbaar gemaakt worden. Een belangrijk dilemma is dat de groeiende maatschappelijke behoefte aan veiligheid en gezondheid tegelijkertijd aanleiding geeft tot meer dierexperimenteel onderzoek, hetgeen haaks staat op de groeiende weerstand tegen dierproeven. Attitudevorming en een paradigmaverschuiving in de onderzoekswereld zijn van groot belang voor een effectieve 3V-ontwikkeling en -toepassing. Het is derhalve noodzakelijk om kennis vanuit de verschillende disciplines samen te voegen en om samen te werken vanaf ontwikkeling tot daadwerkelijke toepassing. Het humane onderzoeksgebied als aandachtsveld voor 3V-ontwikkeling impliceert dat steeds meer onderzoek wordt verricht aan de mens of met menselijk materiaal en dat het gebruik van proefdieren en de bijbehorende extrapolatieproblematiek wordt omzeild.

Wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen zullen niet-invasief onderzoek aan de mens en/of met menselijk materiaal steeds beter mogelijk maken. Er zijn in dit kader echter belangrijke logistieke, communicatieve en regelgevende randvoorwaarden die optimalisatie vereisen.

4.2 De uitgangspositie

Binnen het programma 'Dierproeven Begrensd' heeft ZonMw jarenlang voorzien in de uitvoering van 3V-onderzoek. De afgelopen jaren is vooral veel gedaan aan de ontwikkeling en validatie van *in vitro*-methoden (vervanging) voor toepassing in met name de humane geneeskunde, namelijk de ontwikkeling en controle van vaccins, het ziektenonderzoek en de toxicologie. Ook op het gebied van



verfijning en vermindering hebben belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden, zoals het gebruik van humane eindpunten, verbetering van (standaard) biotechnieken en gebruik van 3V-alternatieven in het onderwijs.

Naast ZonMw wordt het 3V-onderzoek in Nederland ook door andere instanties gefinancierd, zoals het 'Netherlands Toxicogenomics Centre' en de (farmaceutische) industrie. Ook werken Nederlandse onderzoeksgroepen mee in Europese projecten in het kader van de Kaderprogramma's (Framework Programmes). Vooral REACH heeft geleid tot een groeiende aandacht voor de ontwikkeling van 3V-alternatieven.

Ook onderzoek dat niet primair gericht is op ontwikkeling van 3V-alternatieven kan als spin-off van wetenschappelijke innovaties en door effectiever en efficiënter werken waardevolle resultaten opleveren. Deze ontwikkelingen worden in eerste instantie veelal niet herkend en erkend als 3V-alternatief. In bijlage 2 wordt een overzicht gegeven van het onderzoek naar 3V-alternatieven in Nederland, waarbij de projecten zijn ingedeeld per onderzoeksdomein. Dit overzicht is niet volledig, maar wordt wel representatief geacht door deskundigen.

4.3 Kansrijke onderzoeksgebieden

Het prioriteringsschema laat zien dat stimulering van 3V-alternatieven het meest kansrijk is voor de volgende onderzoeksgebieden:

- de ontwikkeling van geneesmiddelen voor humaan gebruik
- onderzoek naar kanker bij de mens
- onderzoek naar overige ziekten bij de mens
- kwaliteitsbewaking van biologische producten en geneesmiddelen voor humaan gebruik
- de risicobeoordeling van andere mogelijk schadelijke stoffen dan biologische producten en geneesmiddelen

Op deze gebieden moeten onderzoeksprojecten in gang worden gezet die meerdere jaren beslaan, en waarvoor met een redelijke mate van zekerheid ook verderop in het traject van ontwikkeling naar toepassing nog financiering kan worden gevonden. Het accent moet worden gelegd op innovatieve onderzoeksmethoden, zoals bio-informatica, omics, systeem biologie en andere specifieke technieken gericht op moleculair niveau. Op deze innovatieve gebieden vraagt men veel van het onderzoek en het bedrijfsleven. Het is dan niet meer dan redelijk te verwachten dat toepassing mogelijk wordt gemaakt door intermediaire spelers zoals de (inter)nationale overheid. Voorwaarde is wel dat de spelers die deze toepassing moeten faciliteren en accepteren, al in het ontwikkelingsstadium van 3V-alternatieven worden betrokken bij de onderzoeksprogrammering. Internationale afstemming en samenwerking is op

deze vlakken een absolute must, gezien de grote investeringen en langjarige implementatietrajecten die hiermee zijn gemoeid. Door een gecoördineerde ketenbenadering op 3V-ontwikkeling los te laten, waarbij alle relevante actoren zijn betrokken vanaf ontwikkeling tot en met (regulatoire) implementatie, moet het evenwel mogelijk zijn om 3V-alternatieven in deze gebieden op afzienbare termijn tot toepassing te brengen. Zie voor de aanbevelingen hieromtrent hoofdstuk 7.

4.4 Minder kansrijke onderzoeksgebieden

Het prioriteringsschema laat zien dat stimulering van 3V-ontwikkeling minder kansrijk is voor:

- alle overige humane onderzoeksgebieden
- de veterinaire onderzoeksgebieden
- diagnostiek
- proefdiergebruik in het onderwijs

Het feit dat deze onderzoeks- en toepassingsgebieden als minder kansrijk worden aangemerkt wil overigens niet zeggen dat er geen aandacht aan hoeft te worden besteed. Op korte termijn - en vaak met relatief weinig moeite – is veel te bereiken op het gebied van verfijning van het dierexperimenteel onderzoek in alle onderzoeksgebieden.

Structurele aandacht voor attitudevorming in het onderwijs draagt hieraan bij en zal ook op lange termijn effect hebben. In ons land zijn de laatste decennia veel activiteiten ontplooid om het proefdiergebruik binnen het onderwijs terug te brengen. Het betreft een klein aandeel van het totale proefdiergebruik, maar dit bevindt zich wel in een domein waar bewustwording en attitudevorming van de toekomstige (dieren)artsen en onderzoekers van extra groot belang zijn. Steeds meer wordt gebruik gemaakt van andere lesmethoden, audiovisuele middelen en computermodellen.

Ook kan aanscherping van de ethische toets van onderzoeksvoorstellen op belangrijke wijze uiting geven aan het 3V-principe. In het algemeen is openheid ten aanzien van proefdiergebruik en 3V-alternatieven een belangrijk aandachtspunt. In verband hiermee is het van groot belang dat ook retrospectief onderzoek wordt gestimuleerd, waarbij de waarde van het uitgevoerde onderzoek wordt bepaald en openbaar gemaakt.



5 Internationale context alternatieven voor dierproeven

5.1 Introductie

Het behoeft geen uitleg dat de ontwikkeling maar vooral ook de validatie en implementatie van 3V-alternatieven geen exclusieve Nederlandse aangelegenheid zijn. De internationale arena van ontwikkeling, validatie, acceptatie en regulatoire implementatie van 3V-alternatieven is zeer complex. Veel implementatietrajecten duren lang omdat niet alle belanghebbenden tijdig bij de 3V-ontwikkeling worden betrokken. Daarnaast is openheid van data van belang voor alle spelers die betrokken zijn bij 3V-ontwikkeling.

Internationale afstemming en samenwerking vanaf ontwikkeling tot en met toepassing is een absolute must op de onderzoeksgebieden die als prioritair zijn aangemerkt, vanwege de grote investeringen die hiermee zijn gemoeid – onder meer van het bedrijfsleven - en de mogelijk lange looptijd van (regulatoire) implementatietrajecten. Tegelijkertijd hebben de weging van criteria als internationale profilering en spin off aanleiding gegeven tot het aanmerken van juist deze onderzoeksgebieden als kansrijk. Men mag dus verwachten dat de internationale afstemming en samenwerking met buitenlandse onderzoeksgroepen en instellingen juist op deze gebieden waardevolle vruchten zal afwerpen.

Om het geheel echter in perspectief te plaatsen: van de proefdieren die jaarlijks in Nederland worden gebruikt, wordt slechts 8% ingezet voor het wettelijk vereiste veiligheidsonderzoek aan chemische stoffen (ongeveer 30.000 dieren per jaar). Dit onderzoek betreft biologische producten, geneesmiddelen en overige chemische stoffen zoals basischemicaliën, pesticiden, biociden, voedingsadditieven, verpakkingsmaterialen en drinkwaterleidingen. 15% wordt gebruikt voor het vereiste werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek voor geneesmiddelen, vaccins en medische hulpmiddelen (ongeveer 75.000 dieren per jaar). Eventuele aanpassing van wet- en regelgeving op het gebied van veiligheid van producten heeft dus betrekking op ongeveer een kwart van het proefdiergebruik, maar heeft naar verwachting wel een brede maatschappelijke impact.

5.2 Ontwikkeling van 3V-alternatieven

Om te beginnen is het fundamenteel onderzoek - de 'kraamkamer' van de 3V-alternatieven, waar de innovatie plaatsvindt – een mondiale activiteit. Wereldwijd worden wetenschappelijke vindingen gedaan en gepubliceerd in peer reviewed journals. Voor Nederland is het van belang dat we tijdig op de hoogte zijn van deze vindingen en dat deze beschikbaar en toegankelijk zijn voor alle belanghebbenden. Hiervoor is het van groot belang dat in ons land onderzoeksgroepen deel uitmaken van deze mondiale activiteiten op prioritaire onderzoeksgebieden.

Het NKCA stelt zich ten doel deze kennisoverdracht en -benutting te faciliteren en werkt samen met vele (inter)nationale 3V-centra, alsmede onderzoeksgroepen die zich bezighouden met kansrijke nieuwe biomedische ontwikkelingen met een 3V-oogmerk, waaronder het Netherlands Toxicogenomics Centre (NTC) en het Top Institute Pharma (TiPharma).

Belangrijk is dat vooral die kennis beschikbaar wordt gemaakt, die nodig is voor de toepassing in de praktijk, dat wil zeggen in het bedrijfsleven, bij kennisinstellingen, medische centra en in het onderwijs. Kennis delen en co-creatie moeten evenwel georganiseerd worden om momentum te pakken en te onderhouden. Het verdient daarom aanbeveling om onderzoekers, mondiale trekkers, regelgevers en industrie beter te betrekken bij de eventuele subsidieverstrekking, ook in het fundamentele domein. Dit zou ook de maatschappelijke impact van het fundamenteel onderzoek op dit vlak ten goede komen (zie hoofdstuk 8).

5.3 Validatie van 3V-alternatieven

Voor wat betreft het toegepaste (wettelijk verplichte) onderzoek geldt dat validatie door diverse partijen kan worden uitgevoerd, waaronder lidstaten zelf, de OECD, de industrie, ECVAM (EU), ICCVAM (VS) en JACVAM (Japan). De laatste drie zijn in principe grote spelers voor de ontwikkeling van *in vitro* testen.

Verder is het goed om te realiseren dat ECVAM, ICCVAM en JACVAM zich bezighouden met de technische validatie en niet met de toepassing binnen wettelijke kaders. Een technisch valide methode wordt dus niet zonder meer overgenomen in een testrichtlijn. Hiervoor wordt heel nauwkeurig gekeken naar de relevantie in het toepassingsgebied. Met betrekking tot de validatie zelf is de belangrijkste eis dat deze volledig transparant is uitgevoerd. Het streven naar implementatie van 3V-alternatieven is dus niet alleen streven naar validatie, maar ook naar acceptatie in internationale kringen.



5.4 Acceptatie van 3V-alternatieven

Producenten van voedingsmiddelen, medische en consumentenproducten en ook chemische stoffen brengen hun producten meestal in verscheidene landen op de markt en betrekken ook hun grondstoffen vanuit verschillende landen. Zonder uitzondering is hierop internationale wetgeving van toepassing met betrekking tot (de beoordeling van) de effectiviteit en de veiligheid van patiënten, consumenten en de bescherming van het milieu, inclusief het gebruik van proefdieren. Deze internationale wetgeving wordt over een groeiend aantal landen geharmoniseerd en geïmplementeerd in hun nationale wetgeving, zo ook in Nederland.

Met de acceptatie van 3V-alternatieven in internationale kringen zijn onder meer de volgende aspecten gemeend:

- Acceptatie van risico's
De mate waarin allerlei mogelijke risico's voor patiënten, consumenten en milieu zijn afgedekt, verschilt per wetgevingskader en zelfs daarbinnen. Voor stoffen waaraan mensen moedwillig direct of indirect worden blootgesteld (geneesmiddelen, voedingsadditieven, gewasbeschermingsmiddelen, biociden) gelden bijvoorbeeld zwaardere eisen dan voor stoffen waarvoor de blootstelling niet intentioneel is (REACH-chemicaliën, verpakkingsmaterialen, stoffen in drinkwaterleidingen). En binnen het kader van de geneesmiddelen geldt bijvoorbeeld dat voor producten ten behoeve van levensbedreigende ziekten meer risico's – negatieve bijwerkingen – worden geaccepteerd dan voor aandoeningen, waarvoor het middel erger is dan de kwaal.
- Historisch gebruik van proefdieren
Het internationale systeem is gebaseerd op internationaal geaccepteerde testen waar proefdiergebruik historisch gezien de gouden standaard is. Dat deze testen internationaal geaccepteerd zijn is op zichzelf een goede zaak, maar het nadeel is dat vernieuwingen soms buitengewoon moeilijk te realiseren zijn. Een doorbraak op dit vlak is de cosmeticawetgeving, waarbij binnen de EU vanaf 2013 een totaal handelsverbod geldt op stoffen die met behulp van dierproeven zijn getest.
- Expliciete mogelijkheden voor inzet 3V-alternatieven
In de meeste wetgevingskaders wordt slechts gesteld dat de producten veilig in gebruik moeten zijn, zonder verder in te gaan op de manier waarop dat moet worden beoordeeld. Daarom vindt men hier nauwelijks verwijzingen naar dierproeven en alternatieven. Dit geldt bijvoorbeeld voor wetgeving ten aanzien van biociden en voedingsmiddelenadditieven, verpakkingsmaterialen en stoffen in drinkwaterleidingen. De Europese wetgeving REACH, voor de toxiciteitsanalyse van basischemicaliën, biedt explicietere mogelijkheden om alternatieven in te zetten, evenals de geneesmiddelenwetgeving en sinds kort ook de nieuwe EU-verordening

Gewasbeschermingsmiddelen. Bij eventuele herziening van regelgeving verdient het aanbeveling hier aandacht aan te besteden.

- Testrichtlijnen

Wet- en regelgeving schrijft voor welke eindpunten bekeken moeten worden om de veiligheid van stoffen en producten te kunnen beoordelen. Denk hierbij aan gevaren of bijwerkingen zoals explosiviteit, brandbaarheid, huidirritatie, toxiciteit na herhaalde blootstelling, carcinogeniteit etc. Hoe deze gevaren bestudeerd moeten worden is beschreven in richtlijnen, zoals OECD-testrichtlijnen, ICH Guidelines en de Europese Farmacopee.

De ervaring heeft geleerd dat het voor de implementatie van 3V-alternatieven van groot belang is dat op het gebied van veiligheidsonderzoek en -testen wordt samengewerkt. Het gezamenlijk plannen van testen, analyseren van de resultaten, delen van resultaten etc. voorkomt onnodig herhalen van dierproeven. Dit speelt zowel tussen overheden, tussen overheid en bedrijfsleven, als tussen bedrijven. Belanghebbenden zullen gezamenlijk naar transparantie moeten streven.

- Integrated testing strategies

Integrated testing strategies – kortweg ITS - betreft in principe elke vorm van testen en beoordelen waarbij afgeweken wordt van de wettelijk vereiste en dichtgetimmerde volgorde van het uitvoeren van toxiciteitstesten ten behoeve van een beter gebruik van middelen en proefdieren, gecombineerd met een betere voorspellende waarde voor de mens. De mogelijkheden van ITS voor 3V-alternatieven zijn veelbelovend. De ontwikkeling van ITS is nastrevenswaardig, vooral in internationaal verband, omdat van meet af aan aspecten van acceptatie en regulatoire implementatie kunnen worden meegewogen. De gedachtegang is globaal als volgt:

1. Is de blootstelling zodanig dat er sprake is van een veiligheidsrisico?
2. Zijn er voldoende beschikbare gegevens aanwezig om een uitspraak te kunnen doen over veiligheid of het risico (humane en bestaande proefdierdata)?
3. Zijn er computermodellen beschikbaar waarmee een voorspelling kan worden gedaan?
4. Zijn er proefdiervrije methoden beschikbaar om aan de gewenste informatie te komen?
5. Indien een proefdiervrije studie absoluut noodzakelijk is, dient deze met optimale toepassing van vermindering en verfijning te worden uitgevoerd.

- Beschikbaarheid gegevens en databases

Onder meer ten behoeve van ITS is het uniform invoeren en opslaan van gegevens van groot belang. Dit komt alleen goed van de grond als hierover vooraf goede afspraken zijn gemaakt. Databases van hoge kwaliteit en gebaseerd op geavanceerde datamodellen zijn een voorwaarde om gegevens optimaal te benutten voor 3V-alternatieven, van ontwikkeling tot toepassing. Verder moeten van meet af aan afspraken worden gemaakt over de toegang tot de opgeslagen gegevens. Ook internationaal wordt steeds meer gebruik gemaakt van humane gegevens, welke verkregen



kunnen zijn uit onderzoek met humaan weefsel, cellen of cellijnen en uit humane blootstellingsstudies. Onderzoeksgebieden die hieronder vallen zijn epidemiologie, epigenetica, microdosering, kinetiek, biomarkers van blootstelling, effecten en gevoeligheid en het combineren van gegevens uit deze afzonderlijke wetenschappelijke disciplines, zoals in het translationeel onderzoek.

5.5 Regulatorische implementatie van 3V-alternatieven

Implementatie in wet- en regelgeving volgt meestal pas na internationale acceptatie. Dit proces kan lang duren omdat regelgeving, zeker Europees geharmoniseerde regelgeving, niet zomaar aangepast wordt.

Er zijn diverse organisaties actief op het vlak van 3V-alternatieven, zoals EPAA (European Platform for Alternative Approaches), ILSI-HESI (International Life Sciences Institute – Health and Environmental Sciences Institute), EMA (European Medicines Agency), ECHA (European Chemicals Agency: uitvoerder van REACH), ECOPA (European Consensus Platform for Alternatives), COLIPA (European Cosmetics Association), EFSA (European Food Safety Authority), OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) en BIAC (Business and Industry Advisory Committee of the OECD)

Voor de implementatie van 3V-alternatieven is het van groot belang dat deze organisaties al bij het stadium van ontwikkeling worden betrokken. De overheid heeft in dit kader een rol in het versterken van de onderlinge communicatie. Maar ook onderzoekers en kennisinstellingen hebben een belangrijke intermediaire functie. Daarnaast moet inzicht verkregen worden in de rol en onderlinge verhoudingen van de organisaties die actief zijn op het gebied van 3V-alternatieven. Een eerste aanzet om de discussie over ketenverantwoordelijkheid te definiëren en werkbaar te maken is te vinden in bijlage 3 'ketens en kaders per toepassingsgebied'.

6 Aanscherping integrale benadering

6.1 Ketenverantwoordelijkheid

Kernwoord bij de integrale benadering van het totale 3V-ontwikkelingsproces (van ontwikkeling tot en met implementatie) is 'ketenverantwoordelijkheid'. De gemeenschappelijke verantwoordelijkheid van overheid, onderzoek, bedrijfsleven en samenleving is:

- openheid over nut en noodzaak van dierproeven en 3V-alternatieven
- het stimuleren en gebruiken van de paradigmaverschuiving
- het zo snel mogelijk toepassen van valide 3V-alternatieven
- het beëindigen van het ontwikkelingsproces van 3V-alternatieven die niet zullen leiden tot implementatie en toepassing

De ketenverantwoordelijkheid veronderstelt:

- Ketenpartners kennen hun verantwoordelijkheid
 Hiervoor moeten op nationaal niveau heldere kaders worden afgesproken, verbindingen gelegd en samenwerking versterkt, waardoor zaken beter op elkaar kunnen worden afgestemd. In de Kabinetsvisie zijn de contouren van een nieuwe organisatiestructuur met betrekking tot alternatieven voor dierproeven benoemd en inmiddels gerealiseerd. De visie is kaderstellend en geeft richting aan de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de gehele keten. De individuele rollen en verantwoordelijkheden zullen evenwel nog nader moeten worden geëxpliciteerd. In bijlage 3 wordt hiertoe al wel een aanzet gegeven.
- Ketenpartners willen hun verantwoordelijkheid nemen
 Dit vraagt een open en constructieve attitude van de samenwerkende partners, waaronder de bereidwilligheid om gezamenlijk te investeren in gewenste ontwikkelingen en om eventueel historisch gegroeide routines en aannames te verlaten. Het vraagt ook om een hechte verbinding tussen overheid, onderzoek, bedrijfsleven en samenleving.
- Ketenpartners gedragen zich hiernaar
 Weten wat je moet doen en hiertoe bereid zijn, biedt nog niet de garantie dat je het goede doet en zeker niet dat je het goede goed doet. Om te weten wat het effect is van het handelen – doen én laten - van één schakel uit de keten, zal er gerichte informatie en feedback moeten komen uit de keten van ontwikkeling naar uiteindelijke toepassing. Schakels die zich met ontwikkeling bezighouden, zullen zich van meet af aan op de hoogte moeten stellen van de aspecten van toepassing, gefaciliteerd door diverse intermediaire schakels die medeverantwoordelijkheid dragen.



Dit is geen vrijblijvende aangelegenheid. Er moeten prikkels worden ingebouwd om het gewenste gedrag te stimuleren, maar ook negatieve consequenties moeten voelbaar worden gemaakt.

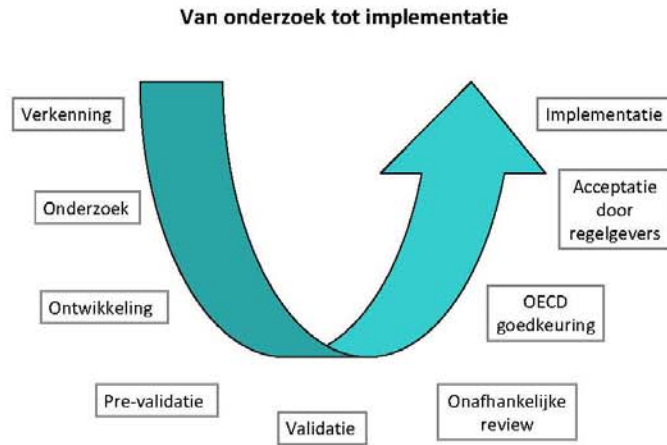
Als het om toepassing van alternatieven gaat, is het de praktijk die telt. Het ontwikkelen van deze ‘normen voor goed gedrag’ vraagt om een open dialoog tussen overheid, onderzoek, bedrijfsleven en maatschappelijke groeperingen.

6.2 Van ontwikkeling naar toepassing: de keten

Als we het hebben over ‘de keten’, waar hebben we het dan over in de context van 3V-alternatieven? In feite is er niet sprake van één keten, maar van meerdere ketens in verschillende onderzoeksdominen en toepassingsgebieden. Dit maakt het zo lastig om met elkaar samen te werken aan één einddoel – toepassing – of zelfs om met elkaar in gesprek te komen. Ketenpartners hebben vaak tegengestelde belangen, uiteenlopende achtergronden en spreken vaak een verschillende taal. Termen zoals ‘validatie’ en ‘implementatie’ roepen daardoor bij diverse spelers verschillende beelden en associaties op.

Ook is men verdeeld over wat als belangrijk of urgent beoordeeld moet worden. Zo is er veel kritiek op het proefdiergebruik in het kader van wettelijke verplichtingen. Dit omvat 23% van het proefdiergebruik. Met evenveel recht van spreken zouden we dus kunnen zeggen dat éérs naar 3V-alternatieven gestreefd moet worden in het contingent proefdiergebruik dat niet verplicht is, omdat dit het overgrote deel omvat en de dierexperimentele onderzoeker geen dwang vanuit de wet heeft. Bij de afweging volstaat het dus niet om alleen naar aantallen proefdieren of gebruikte diersoorten te kijken. Daarom is in deze programmeringsstudie veel aandacht besteed aan de ontwikkeling van een beoordelingskader, waarin aspecten als slagingskans en impact worden meegewogen (zie hoofdstuk 4). Toch is er wel een ‘grootste gemene keten’ te onderscheiden, al zijn niet alle schakels van toepassing op elk 3V-alternatief. Er zal vrijwel altijd sprake zijn van een verkenning, research and development, independent review (al dan niet via peer reviewed journals) en implementatie.

Als het gaat om de producten die op de markt moeten worden gebracht (voedingsmiddelen, farmaca, consumentenproducten) dan zijn ook de stappen (pre)validatie, goedkeuring door regelgevende instanties en daadwerkelijke ‘vervanging’ in wet- en regelgeving van belang.



In alle gevallen is echter gestructureerde feedback uit de keten van groot belang. Degenen die zich met implementatie bezighouden, moeten standaard worden betrokken bij de voorafgaande processtappen. Met andere woorden: om de ‘kraamkamer van 3V-alternatieven’ – te weten het fundamenteel onderzoek – beter te kunnen benutten, moeten de gebruikers op de hoogte worden gesteld van deze nieuwe 3V-ontwikkelingen en actief participeren in alle bovengenoemde processtappen. Intermediaire spelers dienen daarbij behulpzaam te zijn. Gaat het om de toelating van medische en consumentenproducten op de markt, dan is de overheid een invloedrijke intermediaire speler. In het fundamenteel onderzoek dragen onderzoekers zelf de grootste verantwoordelijkheid, met de intermediaire spelers die hierop een grote invloed kunnen uitoefenen (subsidieverstrekkers, opdrachtgevers, peer reviewers etc.).

6.3 Sturen aan de voorkant

De integrale benadering is het meest succesvol als we kansrijke ontwikkelingen – met het oog op toepassing van 3V-alternatieven – snel in de gaten hebben. In het verleden zijn te veel 3V-alternatieven voortvarend ontwikkeld, maar ergens in de keten blijven steken. Daadwerkelijke toepassing is motiverend voor alle partijen. Daarom is een beoordeling van de vraag om en potentiële toepasbaarheid van alternatieven in een vroeg stadium essentieel voor het welslagen van de integrale benadering. Er moet daarnaast meer verkeer worden georganiseerd tussen onderzoek en praktijk. Dit kan door



verhoudingsgewijs meer te investeren in zogenaamd translationeel onderzoek, dat wil zeggen in het overbruggen van de kloof tussen fundamenteel onderzoek en de zorg voor patiënt en consument. Daarvan profiteren zowel patiënt/consument als 3V-alternatieven, omdat nieuwe veilige producten en behandelmethoden op basis van 3V-methoden zo snel mogelijk beschikbaar komen. Dit ‘sturen aan de voorkant’ door middel van een vroegtijdige beoordeling van de potentiële toepasbaarheid van 3V-alternatieven en investering in translationeel onderzoek, is zowel van belang voor de korte- als voor de lange-termijn kennisontwikkeling. Het heeft de meeste impact op de prioritaire onderzoeksgebieden in het toegepast onderzoek, te weten de kwaliteitsbewaking van humane geneesmiddelen en biologische producten (waaronder sera en vaccins), en de risicobeoordeling van mogelijk schadelijke stoffen.

6.4 Leren achteraf

Van bijna even groot belang als de vroegtijdige onderkenning van kansrijke ontwikkelingen, is het achteraf leren van successen en mislukkingen. Degenen die zich met markttoelating in de ruime zin van het woord bezighouden, inclusief de spelers die producten op de markt brengen, hebben een schat aan waardevolle informatie die kan dienen voor vernieuwing van het toelatingsproces.

Toetsing of het verantwoord is een dierproef uit te voeren, vindt tot nu toe veelal vooraf plaats door een DEC, zonder betrokkenheid van (risico)beoordelaars. Slechts zelden wordt achteraf structureel bekeken of de proef voldoende heeft opgeleverd en of we ‘met de kennis van nu’ met een 3V-alternatief hadden toegekund.

Projecten en activiteiten die gericht zijn op het verzamelen van informatie uit het verleden over nut en noodzaak van dierproeven – met toepassing als doel - dienen zeker een plaats te hebben in de (onderzoeks)programmering. Belangrijk is ook dat de resultaten van evaluerend onderzoek actief toegankelijk worden gemaakt voor onderzoekers en andere belanghebbenden. Hierbij zou het niet alleen om ‘positieve’ maar ook om ‘negatieve’ resultaten moeten gaan.

Dit vraagt wel actief beleid, want het is in de wetenschappelijke onderzoekswereld ongebruikelijk om te publiceren over aspecten van 3V-alternatieven die niet met de ontwikkeling zelf van doen hebben. Er is met andere woorden geen markt voor evaluatie in de onderzoeksgemeenschap. Deze meer toegepaste, evaluerende onderzoeksprojecten zullen dus bij voorkeur door de overheid moeten worden gestimuleerd en gefaciliteerd, bijvoorbeeld in het kader van maatschappelijk verantwoord ondernemen.

6.5 Organisatie van vernieuwing

Daadwerkelijke vernieuwing gaat niet vanzelf. Het rendement van nieuwe ideeën is vaak te laag omdat er op weg naar de toepassing allerlei hobbels van irrationele aard zijn. Negatieve ervaringen uit het verleden, de sociale context waarin een idee wordt gelanceerd, andere prioriteiten, verkeerde timing, ze kunnen allemaal parten spelen. De toepassing van nieuwe 3V-alternatieven zal dus beter moeten worden begeleid, als we het rendement van 3V-ontwikkelingen willen verhogen.

Om ontwikkelingen daadwerkelijk naar toepassing te helpen is het nodig een groep gezaghebbende intermediairen te hebben die de rol van ambassadeur op zich willen nemen en van hieruit een motorfunctie willen vervullen. Ontwikkelaars weten toepassers soms nog wel te vinden en andersom, maar vergeten dat er meer stakeholders zijn, die een idee kunnen maken of breken. De intermediaire spelers kunnen toepassing van kansrijke 3V-alternatieven faciliteren, bijvoorbeeld omdat ze het een waardevolle investering vinden ofwel omdat het op hun pad ligt als regelgever of omdat het past in de missie van de belangenbehartigers van dieren. In feite behoort een dergelijke groep gezaghebbende intermediairen een afspiegeling te zijn van het vertrouwde vierspan: overheid, onderzoek, bedrijfsleven en samenleving.

De participatie van deze intermediairen is essentieel in 3V-projecten, zeker als ze een lange adem vragen. Onderweg naar implementatie moeten vele (inter)nationale hordes worden genomen, hetgeen over het algemeen veel wijsheid en ervaring vergt.



6.6 Checklist integrale benadering

Samen met de kennisagenda, die ingaat op de noodzaak bepaalde inhoudelijke ontwikkelingen te stimuleren, is het gezien bovengenoemde aanbevelingen verstandig elk onderzoeks- en of projectvoorstel op het gebied van 3V-ontwikkeling dat gericht is op daadwerkelijk toepassing te checken op de volgende aspecten:

- Past het voorstel in de nog te formuleren kennisagenda en actieplan alternatieven voor dierproeven, op basis van de kennisbehoefte?
- Wordt het project ondersteund door het NKCA in de rol van kenniscoördinator?
- Draagt het project bij aan interactie tussen beleid, onderzoek, bedrijfsleven en samenleving.
- Is er sprake van gestructureerde feedback uit de keten van ontwikkeling naar toepassing en zo ja, welke (intermediaire) spelers zijn derhalve betrokken en op welke wijze?
- Zijn bij het schrijven van het projectvoorstel alle actoren van de keten betrokken?
- Is aannemelijk gemaakt dat dit 3V-alternatief uiteindelijk zal worden toegepast, en zo ja door wie, in welk domein, op welke termijn en op welke wijze?
- Is het proces van implementatie beschreven en zo ja, wie zijn hierbij betrokken en op welke wijze?
- Is voorzien in een kritische evaluatie achteraf en zo ja, door wie en op welke wijze?
- Hoe worden de resultaten bekend gemaakt aan de opdrachtgever(s), het professionele veld en de samenleving?

Deze checklist kan allereerst worden gehanteerd door de betrokken departementen die onderzoek naar 3V-alternatieven financieren of op andere wijze faciliteren, maar ook door andere publieke en private partijen, zoals vertegenwoordigers van kennisinstellingen en dierenbelangenorganisaties die in een begeleidingscommissie zitting hebben. Ook onderzoekers zelf kunnen er hun voordeel mee doen bij het maken van een projectplan. Het NKCA kan bij het toepassen van de checklist desgewenst ondersteuning bieden.

7 Stimuleren van onderzoek naar 3V-alternatieven

7.1 Analyse van het onderzoeksklimaat

Zoals gesteld in hoofdstuk 6 met betrekking tot de internationale context vindt het merendeel van de dierproeven plaats in het fundamenteel onderzoek. Omdat het fundamenteel onderzoek minder sterk wordt beïnvloed door aanpassingen in de wet- en regelgeving dan het toegepast onderzoek, draagt de wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap zelf een grote verantwoordelijkheid voor het streven naar 3V-alternatieven. De aanbevelingen met betrekking tot het stimuleren van een gunstig onderzoeksklimaat hebben vooral betrekking op het fundamenteel onderzoek naar 3V-alternatieven, al zijn ze ook van toepassing op toegepast onderzoek.

Binnen de verschillende disciplines van het fundamenteel onderzoek hebben we echter te maken met een grote diversiteit aan onderzoeksspecialisaties. Er is bovendien een grote verscheidenheid aan onderzoeksmodellen die maar beperkt routinematig kunnen worden ingezet. Het streven naar ontwikkeling en toepassing van 3V-alternatieven in het fundamenteel onderzoek is derhalve geen eenvoudige zaak, maar vraagt wel structurele aandacht. Het fundamenteel onderzoek is immers het onderzoeksgebied waar de ontwikkeling van 3V-alternatieven plaatsvindt. Deze ontwikkelingen⁶ worden echter meestal niet vanzelfsprekend in relatie gebracht met 3V-alternatieven maar beschouwd als inherent aan de wetenschappelijke vooruitgang.

Met de verbetering van het onderzoeksklimaat wordt gestreefd naar:

- Ontwikkeling van nieuwe paradigma's en overstijgende concepten.
Dierproeven kennen een sterke, eeuwenlange traditie. Vervangingsmodellen en nieuwe test- en onderzoeksstrategieën kennen een veel kortere geschiedenis en zijn derhalve minder vanzelfsprekend. Er moet dus van de gebaande paden worden afgeweken, wat van onderzoekers de nodige moed en doorzettingsvermogen vraagt.
- Meer multidisciplinaire samenwerking tussen onderzoekers op het vlak van 3V-ontwikkeling en –toepassing in een gezamenlijk streven naar wetenschappelijke vooruitgang.
Hier liggen kansen. Ontwikkelingen gaan namelijk door en vervangingsmodellen worden complexer. Beperkingen die gelden voor dierproeven zullen minder gelden voor alternatieven: ze

⁶ Met name de 3V-alternatieven waarbij sprake is van volledige vervanging worden lang niet altijd in verband gebracht met 3V-ontwikkeling, aangezien men er in die gevallen niet aan denkt een diemodel te gebruiken om een wetenschappelijke vraag te beantwoorden. Bij vermindering en verfijning is men zich vanzelfsprekend bewuster van de impact op proefdiergebruik.



produceren informatie over mechanismen en kunnen een grotere voorspellende waarde hebben voor de mens, zijn ethisch minder discutabel en zijn kostenefficiënter.

De ontwikkeling van nieuwe paradigma's door de wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap is lastig te beïnvloeden of af te dwingen, maar interdisciplinaire samenwerking kan de kans op paradigma-ontwikkeling vergroten. Verbetering van het onderzoeksklimaat moet in de context van 3V-alternatieven dus vooral gezocht worden in het smeden van dwarsverbanden en het zorgen dat wetenschappers met elkaar samenwerken.

Het smeden van dwarsverbanden betekent evenwel dat tegen de autonome stroom van specialisatie in geroeid moet worden. Specialistische onderzoeksresultaten zijn gemakkelijker te publiceren in *high impact journals* en men oogst er over het algemeen internationaal meer roem mee dan met multidisciplinair onderzoek met een toegepast karakter. Dit zijn wereldwijde, harde afrekenregels binnen de wetenschappelijke onderzoeksgemeenschap.

Verder is er altijd sprake van een communicatieprobleem als men vanuit verschillende disciplines aan een vraagstuk werkt. Men komt van verschillende opleidingen en onderzoeksscholen en kent andere tradities. Dit zijn hardnekkige obstakels. Er zal dus een krachtige impuls moeten worden gegeven in de academische wereld in het kader van de ontwikkeling en toepassing van 3V-alternatieven.

7.2 Aanbevelingen voor het stimuleren van onderzoek naar 3V-alternatieven

Met betrekking tot de stimulering van de ontwikkeling van 3V-alternatieven wordt een aantal aanbevelingen gedaan.

Op het gebied van financiering zijn dit:

- Een financiële prikkel voor het stimuleren van multidisciplinair, innovatief onderzoek gericht op het ontwikkelen van 3V-alternatieven, met name op de genoemde kansrijke gebieden. Partijen die bij de financiering van dit onderzoek betrokken zijn⁷, zouden hiertoe de handen ineen moeten slaan.
- Een bepaald percentage van het budget dat door de overheid aan biomedisch onderzoek wordt verstrekt aanwenden voor 3V-ontwikkeling en/of toepassing⁸.

⁷ Denk hierbij aan het bedrijfsleven, de (inter)nationale overheid en fondsenverwerpers.

⁸ Bij volledige vervanging hoeft het niet altijd te gaan om de ontwikkeling van een 3V-methode, maar zou wel de voorwaarde kunnen worden gesteld dat een mogelijke impact op proefdiergebruik aannemelijk wordt gemaakt (zie checklist integrale benadering).

- Het bedrijfsleven dat biomedisch onderzoek uitvoert in de vorm van contract research belonen voor het (mede) mogelijk maken van 3V-ontwikkeling en/of toepassing. Bijvoorbeeld door een perspectief van regulatoire implementatie te bieden. Dit vraagt wel een goede meerjarenplanning en samenwerking tussen beleidsmakers, bedrijfsleven en andere belanghebbenden.

Maar financiële prikkels alleen zijn niet genoeg. Er moet ook gewerkt worden aan attitudevorming. Het streven naar 3V-alternatieven is moeilijker dan de traditionele, geaccepteerde opzet kiezen op basis van dierproeven. Onderzoekers moeten hun nek durven uitsteken. Op dit vlak worden de volgende aanbevelingen gedaan:

- Besteed in het wetenschappelijk onderwijs in de life sciences structureel aandacht aan de gewenste attitude met betrekking tot dierproeven en 3V-alternatieven (breder dan alleen in het proefdierkundig onderwijs).
- Geef de alternatievenexperts in de DEC's voldoende bagage, in de vorm van structurele nascholing en informatievoorziening en geef ze qua kennis de positie om onderzoekers te wijzen op de mogelijke (en bij Wod verplichte) 3V-aanpassingen in hun onderzoeksvoorstel. Stimuleer op dit vlak ook de samenwerking met wetenschappelijke toetsingscommissies.
- Laat onderzoekers actief deelnemen aan het maatschappelijk debat over nut en noodzaak van dierproeven en het streven naar 3V-alternatieven. Zo zullen ze zich meer bewust zijn van de maatschappelijke impact van hun handelen. Dit sluit aan bij het gedachtegoed van de Code Openheid Dierproeven.⁹
- Streef ernaar – naast de wetenschappelijke impact - de maatschappelijke impact van publicaties op het gebied van 3V-alternatieven meetbaar en zichtbaar te maken. Het zou in de onderzoeksgemeenschap een pré moeten zijn om een wetenschappelijke vraagstelling met 3V-alternatieven te beantwoorden. De Handreiking Evaluatie van maatschappelijke relevantie van wetenschappelijk onderzoek¹⁰ kan hierbij behulpzaam zijn.

⁹ De Koninklijke Nederlandse Akademie voor Wetenschappen KNAW, de Vereniging van Universiteiten VSNU, en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra NFU hebben de Code Openheid Dierproeven opgesteld, met het doel om door zelfregulatie tot een niet vrijblijvende openheid en dialoog over dierproeven te komen. Zij geven daarmee concreet invulling aan de breed onderschreven opvatting in de maatschappij dat openheid over wetenschappelijk onderzoek met dieren wenselijk en noodzakelijk is. De opstellers van de code gaan ervan uit dat dierproeven in het fundamenteel en toegepast wetenschappelijk onderzoek op dit moment onvermijdelijk zijn en dat met betrekking tot de besluitvorming rond dierproeven en de uitvoering daarvan de grootst mogelijke zorgvuldigheid moet worden betracht. De maatschappelijke discussie rond het belang van dierproeven en dierenwelzijn is niet meer uitsluitend een zaak van de overheid (regels, wetten, toezicht, handhaving) en de uitvoerende instellingen en bedrijven, maar van alle maatschappelijke belanghebbenden en belangstellenden.

¹⁰ De evaluatie van de maatschappelijke relevantie van onderzoek is sterk in ontwikkeling. In aansluiting op de ontwikkeling van de meest recente protocollen is door een aantal organisaties die zich bezighouden met de kwaliteitszorg van onderzoek het ERiC-project gestart: Evaluating Research in Context. ERiC is een samenwerkingsverband van HBO-raad, KNAW, NWO, VSNU en de afdeling Science System Assessment van het Rathenau Instituut.



Bijlage 1 – Aanpak programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven

In de uitvoering van de programmeringsstudie AvD zijn zes fasen te onderscheiden:

1. Voorbereiding
2. Inventarisatie
3. Inzicht geven in en prioritering van de kennisbehoefte
4. Aanscherpen van de integrale benadering van 3V ontwikkeling
5. Schetsen van de internationale context
6. Verbeteren van het onderzoeksklimaat naar 3V-alternatieven

Deze zes fasen zijn thans allemaal doorlopen en het rapport dat er nu ligt beschrijft de huidige stand van zaken, de probleemstelling en de mogelijke oplossingsrichtingen op hoofdlijnen (deel 1 van de Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven). Hierbij is de opdracht om aanbevelingen te doen met betrekking tot een integrale benadering, de internationale context en een verbetering van het klimaat voor zowel fundamenteel als toegepast onderzoek in acht genomen. In deel 2 van de programmeringsstudie zullen de aanbevelingen in samenspraak met belanghebbenden concreter worden gemaakt en wordt toegewerkt naar een actieplan.

1. Voorbereiding

Het doel van de Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven was inzicht te geven in de behoefte aan en beschikbaarheid van geïntegreerde kennis over 3V-alternatieven, de mogelijkheden voor onderzoek, ontwikkeling en implementatie en op welke mogelijkheden bij voorrang moet worden ingezet door belanghebbenden, waaronder de overheid. In de voorbereidingsfase zijn het terrein van de studie en de voor de studie relevante begrippen afgebakend. Tegelijkertijd met de voorbereiding zijn de wetenschappelijke en maatschappelijke trendanalyses in het kader van het programma Dierproeven Begrensd opgestart en uiteindelijk begin 2010 opgeleverd. Deze twee rapporten – samen De Trendanalyse Dierproeven – vormden een stevige inhoudelijke basis voor de programmeringsstudie.

2. Inventarisatie

De inventarisatie heeft aan het licht gebracht welke 3V-alternatieven beschikbaar zijn of spoedig beschikbaar komen. Hiertoe is een digitale enquête gehouden onder alle instellingen en onderzoeksgroepen in Nederland die betrokken zijn bij dierexperimenteel onderzoek, waaronder universiteiten, hbo-instellingen en (farmaceutische) bedrijven. De enquête bevatte vragen over de aard van het onderzoek binnen de instelling en de 3V-ontwikkelingen die daarbij plaats vonden en vinden.

De respons op deze enquête geeft in combinatie met de overzichten van door ZonMw gefaciliteerd 3V-onderzoek en de Nederlandse onderzoeksprojecten in het kader van de Europese kaderprogramma's een inzichtelijk beeld van alternatievenonderzoek in Nederland. De resultaten zijn in hoofdstuk 6 samengebracht met de resultaten van het op prioriteringscriteria gebaseerde beoordelingskader. In bijlage 2 is een overzicht van de in Nederland uitgevoerde 3V-alternatievenonderzoeken opgenomen. Deze onderzoeken zijn ingedeeld per onderzoeksdomein. Volledigheid is niet nagestreefd en ook niet haalbaar, maar het wordt als representatief beschouwd voor het 3V-onderzoek in Nederland.

3. Inzicht geven in en prioritering van de kennisbehoefte

Op basis van de resultaten van de inventarisatie is de kennisbehoefte in het veld in beeld gebracht. Dit vormt het zwaartepunt van de studie.

Hiertoe zijn de volgende vragen gesteld:

- Aan welke kennis op het vlak van onderzoek, ontwikkeling en implementatie bestaat behoefte en bij wie?
- Aan welke kennis bestaat de meeste behoefte?
- Welke stappen moeten worden gezet om deze kennis te verwerven?
- Tot wiens verantwoordelijkheid behoort het om deze stappen uit te voeren (overheid, wetenschap, bedrijfsleven)?

4. Aanscherpen van de integrale benadering van 3V-ontwikkeling

Op basis van de wetenschappelijke en maatschappelijke trendanalyse zijn de probleemstellingen in kaart gebracht. Met deskundigen, waaronder de auteurs van de trendanalyses Prof.dr. Coenraad Hendriksen en Prof.dr. Tj. De Cock Buning, is overleg gevoerd over mogelijke oplossingen. Vervolgens is de begeleidingscommissie van de programmeringsstudie, alsmede enkele professionals in het veld gevraagd om hierop te reflecteren. Zij hebben een set aanbevelingen geformuleerd. Indien de aanbevelingen op hoofdlijnen worden onderschreven door het beleid, is nadere uitwerking echter gewenst.

5. Schetsen van de internationale context

De internationale context is in beeld gebracht door voort te bouwen op een eerdere studie die is uitgevoerd door het Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (NCA)¹¹ met betrekking tot knelpunten en kansen in het gehele traject van (voor) ontwikkeling tot de uiteindelijke toepassing van een 3V-alternatief. Ook is gebruik gemaakt van een nog lopende studie bij het RIVM op dit vlak inzake knelpunten en drempels met betrekking tot validatie van 3V-methoden.



Het accent voor het schetsen van de internationale context is gelegd op het belang van toegepast en translationeel onderzoek, harmonisatie van regelgeving, wederzijdse erkenning van testresultaten en het beschikken over kwalitatief goede, toegankelijke gegevens.

Met betrekking tot zowel de integrale benadering als de internationale context is een overzicht gemaakt van ketens en (wettelijke) kaders per toepassingsdom ein van 3V-methoden.

6. Verbeteren van het onderzoeksklimaat naar 3V-alternatieven

Op basis van de kennisagenda zijn aanbevelingen opgesteld voor een verbetering van het onderzoeksklimaat. Hierbij is vooral de nadruk gelegd op het belang van het ontwikkelen van 3V-methoden door het fundamenteel onderzoek, het stimuleren van samenwerking tussen fundamenteel en toegepast onderzoek en het bevorderen van de gewenste attitude bij (jonge) onderzoekers.

¹¹ Onderzoek 'factoren die het succes van 3V-onderzoek bepalen' door Anne Nagtegaal, Van Hall Larenstein, Leeuwarden.

Bijlage 2 – Inventarisatie lopend en afgerond onderzoek naar 3V-alternatieven



onderend / fundamenteel onderzoek

Humaan

Farmacologisch en immunologisch onderzoek

ontwikkeling van biologische producten

Bepaling van antigeengehalte als in vitro potentietoets voor geïnactiveerde NDV-vaccins
Het combineren van serologische methoden voor de bepaling van difterie en tetanus antistoffen in het werkzaamheidsonderzoek van difterie- en tetanus vaccins

In vitro-model voor immunomodulatie door RSV en RSV vaccins

Ontwikkeling van in vitro immunoreponsmodellen voor het bestuderen van immuniteit van vaccins (antigens)

Ontwikkeling serologische modellen als alternatief voor de letale challenge test in het vaccinwerkzaamheidsonderzoek (tetanus, difterie en kinkhoestvaccin)

Ontwikkeling van een integraal in vitro testsysteem voor geneesmiddelmetabolisme en toxiciteit in de lever, long, darm en nier van de mens

ontwikkeling van geneesmiddelen

Validatie en ontwikkeling van kweeksystemen met humane keratinocyten als in vitro modellen voor grootschalige farmacologische screening

Van proefdiër tot celtests: een concrete invulling voor screening van steroidale stoffen

Cardiomyocytes uit humane stamcellen als alternatief voor hondencellen voor geneesmiddelenontwikkeling en veiligheidsonderzoek

Cardiomyocytes uit humane stamcellen: een nieuwe innovatieve tool voor 'anti-arrhythmic safety pharmacologie'

Een cel(tijn)systeem voor de evaluatie van (nieuwe) anti-epileptica: speciaal geschikt voor momenteel farmacoresistente patiënten

Prevalidatie van precision-cut leverslices van mens en rat als model voor leverfibrose en voor het testen van geneesmiddelen tegen fibrose

Biologisch onderzoek

biologisch onderzoek

Medisch onderzoek

kanker onderzoek

Het gebruik van tumorferoiden i.p.v. tumordragende ratten voor de studie naar tumor infiltratie door cellen van het afweersysteem

De invloed van vet en vezel op het ontstaan van colonkanker: Relatie tussen preneoplastische en neoplastische veranderingen

Grote synthetische laag antistof bibliotheken als bron voor nieuwe therapeutica: selectie en productie van recombinante humane antistoffen voor tumortherapie

	Ontwikkeling van een methode voor geconditioneerd invriezen van in vivo menselijke prostaat tumormodellen (PC-xenografts)
	Ontwikkeling en validatie van luciferase gemerkte tumormodellen voor toepassing als proefdiervriendelijker therapie-effectiviteitstesten binnen de oncologie
	Een in vitro huidmodel dat vroege UV-geïnduceerde carcinogene veranderingen zichtbaar maakt
	Validatie van een in vitro limiting dilution type assay voor de frequentie-analyse van de lange termijn leukemie voor het AML-SCID muizen model
	Ontwikkeling en toepassing van in vitro geproduceerde extracellulaire matrices ten behoeve van het tumorbiologisch onderzoek
	Ontwikkeling van gevaldeerde organotypische in vitro modellen voor betere therapie van huidkanker
	Ontwikkeling van een humaan in vitro model voor onderzoek naar metastasen van prostaatkanker in bot
	Validatie van in vitro systemen voor het maag-darm kanaal van de mens voor bestudering van voeding gerelateerde mutageniteit en antimutageniteit
	Ontwikkeling van een in vitro huidkanker model
	Geprefundeerde varkensoor coronairvaten als test laboratorium voor de interventie cardiologie
	Regulatie van het cardiovasculaire systeem
	Kwantificatie van cardiale en arteriële parameters die bijdragen bij hypertensie
	Van atherothrombose en hemostase tot bloeding: implementatie van een humaan alternatief voor proefdiergebruik
	Nieuwe initiatieven van de Nederlandse Hersenbank
	Postmorten in vitro tracing in het centraal zenuwcentrum
	Humane neuronale cellijn als alternatief voor transgene Alzheimer muizen
	Spheroid mini-hersenen cultures als alternatief in onderzoek naar demyeliniserende aandoeningen
	Een in vitro model voor ischemie-reperfusie schade
	Ontwikkeling en validatie van een in vitro model voor reumatoïde artritis.
	Verfijning van arthritisonderzoek: reductie van ongerief bij arthrosen
	Ontwikkeling van een in vitro model ter evaluatie van interventies bij sepsis
	Pathofysiologie van chronische longschade bij prematuren bestudeerd met 3D-celkweek als alternatief voor dierproeven.
	Modellsysteem voor target identificatie in OA kraakbeenpathologie
	Verfijning en validatie van computersimulatiemodellen voor preklinische analyses van groei en adaptieve botremodellering rond orthopedische implantaten
	Validatie van een 3D-simulatiemodel voor orthodontische tandverplaatsing
	Ontwikkeling van in vitro assays om te voorspellen of alloantigeen specifieke tolerantie geïnduceerd wordt door blokkering van de constimulatie signalen.

hart- en vaatziekten

geestesziekten of ziekten aan zenuwstelsel

overige ziekten

andere lichamelijke kenmerken

Humaan fundamenteel onderzoek



Ontwikkeling van een geavanceerd in vitro kweekstelsel voor humane darmepitheelcellen voor vermeerdering van enteropathogene virussen.

Functioneel celkweekmodel van de humane bloed-hersenbarrière (BHB).

Expressie en modulatie van GABA(A)-receptoren in een niet-dierlijk expressiesysteem

Ontwikkeling van een humaan in vitro model voor onderzoek naar de regulatie van botresorptie en botvorming

Validatie van humane vena saphena orgaancultures als modelsysteem voor neointima vorming/hyperplasie

Validatie van een model voor een ex vivo orgaan cultuur van de intervertebrale disc onder dynamic loading condities

Veterinair Farmacologisch en immunologisch onderzoek

ontwikkeling van biologische producten

ontwikkeling van geneesmiddelen

Biologisch onderzoek

biologisch onderzoek

Medisch onderzoek

het gedrag van dieren

ziekten bij dieren

Veterinair fundamenteel onderzoek

Overig

veldbiologisch onderzoek

Toegepast onderzoek

Kwaliteitsbewaking

humaan

biologische producten

Ontwikkeling van een geavanceerd in vitro kweekstelsel voor humane darmepitheelcellen voor vermeerdering van enteropathogene virussen.

Functioneel celkweekmodel van de humane bloed-hersenbarrière (BHB).

Expressie en modulatie van GABA(A)-receptoren in een niet-dierlijk expressiesysteem

Ontwikkeling van een humaan in vitro model voor onderzoek naar de regulatie van botresorptie en botvorming

Validatie van humane vena saphena orgaancultures als modelsysteem voor neointima vorming/hyperplasie

Validatie van een model voor een ex vivo orgaan cultuur van de intervertebrale disc onder dynamic loading condities

Ontwikkeling van kandidaat referentiepreparaten voor de Europese Pharmacopee van cavia en konijn Clostridium tetanus antioxine sera voor werkzaamheidsonderzoek van tetanusvaccins voor veterinair gebruik

Ontwikkeling van cellijnen geschikt voor het testen van eventuele immunomodulerende eigenschappen van in de aquacultuur gebruikte medicijnen

Ontwikkeling en optimalisatie van een in vitro kweek- en transfectiesysteem voor de primaten malaria parasiet (Plasmodium knowlesi)

Ontwikkeling en evaluatie van methoden voor de algehele anesthesie van de rat

Het gebruik van fysisch-chemische and immunochemische assays voor het bestuderen van antigeen-adjutant interacties voor de kwaliteitscontrole van difterie and tetanus vaccins

Ontwikkeling van en fysisch-chemische methode ter vervanging van de in-vivo bioactiviteitsbepaling van recombinant Follikel Stimulerend Hormoon (recFSH)

De ontwikkeling en validatie van in vitro biochemische en immunochemische methoden voor de in proces controle en

eindcontrole van vaccins

Analyse van 3V-mogelijkheden in de ontwikkeling, pre-klinische testen, productie en controle van vaccins
 Ontwikkeling van het in vitro cAMP model als alternatief voor de Histamine Sensitisatie (HS) test in de partijwijze controle van acellulair kinkhoestvaccin
 Vervanging van proefdiergebruik in vaccincontrole door de consistency benadering

geneesmiddelen

veterinair

biologische producten

geneesmiddelen

Risicobeoordeling

biologische producten

geneesmiddelen

overige mogelijk schadelijke stoffen

Vermindering en verfijning van proefdiergebruik in toxiciteitstudies volgens OECD richtlijnen: aantal dosisgroepen, dosisroepomvang, eindpunten en data analyse

Ontwikkeling van een in vitro systeem voor het testen van effect en toxiciteit van anti-inflammatoire en anti-fibrotic geneesmiddelen in de humane lever

LIINTOP - optimalisatie van in vitro lever- en darmmodellen voor onderzoek naar farmacokinetiek en farmacodynamiek (EU-FP6)

Validatiestudies van alternatieve modellen voor het screenen van contactallergenen: i) organotypische humane huid explantcultuur (OHSEC); ii) met bloed geperfundeerde varkensoormodel

Evaluatie van de geschiktheid van de DIB-1 genmutatietest in dunne darm van muizen als richtlijn genotoxiciteitstest

Voorspelling van sensibiliserende eigenschappen van stoffen met behulp van in vitro testen

Non-destructieve bepaling van effecten van organochloor verbindingen in vertebraten

Toepassing van vis-cellijnen als vervanging van bioassays bij beoordeling van de kwaliteit van oppervlaktewater en toxische effluënten

De mogelijke toepasbaarheid van het concept van minimum toxiciteit in de zoogdier en humane toxicologie, ter reductie van dierproeven voor het testen van acute toxiciteit

Pre-validatie van dynamische systemen voor het testen van biotransformatie en/of immunogemedieerde toxiciteit gebruik makend van gestandaardiseerde combinaties van cellijnen

Een alternatieve benadering voor het veiligheidsonderzoek van bestaande chemische stoffen (Exploratie van de 3-V-benadering, een pilot-project)

Toepassing van micro-array technologie bij het identificeren van (kanker) biomarkers voor toxicologische screening van stoffen

Ontwikkeling van een computational chemistry-based QSAR benadering die prioriteiten aanwijst in de toxiciteitstesten van bepaalde groepen chemische stoffen uit de EINECS lijst

Ontwikkeling van in vitro teststrategieën voor reproductietoxicologie aan mannelijke kiemcellijn

Humane Eindpunten en in vitro alternatieven voor sensitized genotoxicity screening



Ontwikkeling van een internationaal onderzoeksproject naar de mogelijkheden om in het kader van wettelijke eisen m.b.t. de toelating van stoffen en producten het gebruik van proefdieren te beperken.

Selectie van valide en mechanistische SARs (structure-activity relationship) voor huidirritatie, sensibilisatie en acute orale toxiciteit

In vitro neurotoxiciteit : Ontwikkeling en toepassing van methode voor risico evaluatie op basis van in vitro werking

Validatie van het XPA-deficiënte transgene muizenmodel voor kortdurendcarcinogeniteitsonderzoek

Ontwikkeling en validering van een in-vitro test voor de anti-toxische activiteit

Het gebruik van precision-cut long plakjes als model voor onderzoek naar effecten van (ultra-)fijn stof in de longen

Aanmaak van continue humane dendritische cellijnen ter evaluatie van potentiële contactallergenen en als model om de rol van de dendritische cellen in sensibilisatie te bestuderen

Ontwikkeling van een darm-lever microfluidic biochip voor ADME-Tox studies

Ontwikkeling van een in vitro stamcell assay voor (regulatoire) ontwikkelingsneurotoxiciteit: een haalbaarheidsstudie

Identificeren en valideren van transcriptomics biomarkers voor toxicologische screening van stoffen; ontwikkeling van een ToxIDChip

Validatie en implementatie van de Embryonic Stem cell Test als diervrij vervangingsalternatief voor ontwikkelingstoxiciteitstesten

Implementatie en validatie van geïntegreerde in vitro-in silico modellen voor humane repeated dose toxiciteitstesten; het mogelijk maken van diervrije safety assessment van chemische stoffen

Validatie van een human T cell activatie assay voor de identificatie van immunosuppressieve stoffen

Validatie van het comet assay met gebruik van 3D huidmodellen

Ontwikkeling van artificiële stratum corneum testkit ter vervanging van in vivo screening studies

Functionele genomics voor mechanism-based toxiciteitsonderzoek: vergelijking in vivo - in vitro comparisons en interspecies extrapolatie

Ontwikkeling en validatie van in vitro bioassays voor thyroid hormone receptor mediated endocrine disruption

Ontwikkeling en validatie van parameters voor toxicologische en ecofysiologische assays voor een huidepitheelweek bij vissen

Het vervaardigen van spermatogoniale stamcellijnen

Cryopreservatie van extrahepatische weefsel-slices

Toxicological Risk Assessment: strategieverandering van dierexperiment naar het geïntegreerde gebruik van in vitro en andere diervrije data en in silico modellen

Een Europees inter-laboratorium pre-validatie van in vitro assays voor de evaluatie van immunotoxiciteit

Nephrotoxiciteit in vitro

Acute inhalatie toxicology (OECD)

Subacute inhalatietoxicologie: 28 dagen studie (OECD)
 Subchronische inhalatietoxicologie: 90 dagen studie (OECD)
 Toxicokinetiek (OECD)
 Isolated Chicken Eye (ICE) in vitro test voor de identificatie van oog corrosieve en zeer oogirriterende stoffen
 In vitro huidirritatiemodel van gereconstrueerd humaan epidermis
 A-cute-tox - ontwikkeling en pre-validatie van een in vitro model voor de voorspelling van acute toxiciteit bij de mens (EU-FP6)
 CarcinoGENOMICS - ontwikkeling van een high-throughput op omics gebaseerde test voor het testen van genotoxische en carcinogene eigenschappen van stoffen (EU-FP6)
 Predictomics - korte termijn in vitro assays voor lange-termijn toxiciteit (EU-FP6)
 ReProTect - ontwikkeling van een nieuwe benadering in hazard en risk assessment van reproductietoxiciteit door een combinatie van in vitro, weefsel en sensortechnologieën (EU-FP6)
 Sens-it-iv - nieuwe teststrategieën voor de in vitro bepaling van allergenen (EU-FP6)
 ForInViTox - forum voor onderzoekers en regelgevers om in contact te komen met leveranciers van toxicologische testmethoden (EU-FP6)
 Rainbow - onderzoek naar dier-, in vitro- en in silico studies: een workshop (EU-FP6)

Rethink - minivarkens als model voor toxiciteitstesten van nieuwe geneesmiddelen en chemicaliën: impact assessment (EU-FP6)
 Esmats - nieuwe teststrategieën op basis van embryonic stamcellen (EU-FP7)
 Predict-iv - vaststellen van de toxiciteit van nieuwe geneesmiddelen: een nieuwe proefdiervrije benadering die toxicodynamiek en biokinetiek integreert (EU-FP7)
 Ontwikkeling en validatie van moderne in vitro technieken voor de diagnostiek van botulisme als alternatief voor de muizen-bioassay.
 Productie en vertaling van interactieve videoprogramma's voor training en instructie.
 Implementatie Sensa-koe in het diergeneeskundig onderwijs
 Het ontwikkelen van dierproefvervangende onderwijsprogramma's voor hbo en wo
 Humane Eindpunten in het Biomedisch onderzoek: de productie van een interactieve cd-rom voor opleidings- en trainingsdoeleinden
 Het updaten en web-based maken van de cd-rom Humane Eindpunten in het Biomedisch onderzoek
 Totstandkoming van het European Resource Centre of Alternatives in higher education (EURCA)
 Implementatie van een humaan geperfundeed kadaver model voor de training en ontwikkeling van neurovasculaire chirurgische technieken
 Productie en vertaling van interactieve videoprogramma's voor training en instructie
 Productie en vertaling van interactieve videoprogramma's voor training en instructie
 Pvc rat voor microchirurgie
 3D model anatomisch model van de rat

Diagnostiek Proefdieregebruik in het onderwijs



Overige projecten

Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven
 Inleiding tot enkele elementaire aspecten van het opzetten van dierproeven met behulp van modellen
 Nederlandse Bemiddelingsbank Humaan Materiaal
 Cryopreservatie van muizenlijnen
 Reversibele immortalisatie van chondrocyten
 Workshop: Naar betere in vitro methods: de vervanging van foetaal kalfserum
 Evaluatie van het Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (NCA)
 Ondersteuning Nationaal Centrum Alternatieven voor Dierproeven (NCA) 2005 - 2008
 Computergestuurde in vitro modellen van het maag-darm kanaal (TlM-systemen)
 Evaluatie Wet op de dierproeven, juridische aspecten van de procedures, de doeltreffendheid en toezicht en handhaving
 Evaluatie Wet op de dierproeven, rol en effecten van de ethische toetsing
 Opzetten data-base 3V onderzoek
 Ontwikkeling en validatie van een nieuwe strategie om het gebruik van transgene en knockout muizen te verminderen
 Ondersteuning literatuuronderzoek naar 3V-alternatieven en meta-analyse van dierexperimenten
 Landelijk zoeken naar en vinden van de 3 V's
 Nederlands Toxicogenomics Centre
 Beloning en gedragstraining bij rhesus makaken
 Reviews in huidige animal reviews
 Voorbereiding ASAT-Cisquan
 ASAT

Bijlage 3 – Ketens en kaders 3V-alternatieven per toepassingsgebied



KETENS EN KADERS PER TOEPASSINGSGBIED

Opmmerking vooraf: Dierexperimentencommissies (DEC's) zijn in principe over alle toepassingsgebieden heen betrokken bij toepassing. DEC's dienen op basis van beschikbaarheid van mogelijke alternatieven de afweging te maken of een dierproef wel of niet door mag gaan. Deze tabel geeft niet per se de daadwerkelijke situatie weer, maar brengt de spelers in kaart.

A. Fundamenteel biomedisch onderzoek (humaan en veterinair)

Wettelijk kader(s):	Nieuwe horizontale EU-wetgeving in aantocht	Publicatie	Validatie	Acceptatie	Toepassing
Ontwikkeling	Financiering	Uitvoering			
Voorbereiding/betrokken	Wod - Wet op de Dierproeven				
EU-Liaisons ministeries	EU (Kaderprogramma's)	Universiteiten	in-huis	UMC's e.d.	Universiteiten
Min OCW	NWO	Onderzoeksscholen en -centra			Onderzoeksscholen UMC's
ECOPA	ZonMw (namens Min. VWS)	UMC's			
ZonMw	Maatschappelijke organisaties	KNAW			
ZonMw, STW, NWO	ZonMw, STW, NWO	3V-Centra			3V-Centra
KNAW		R&D industrieën			R&D industrieën
ESF (COST)					
Industrie					

B. Toegepast onderzoek tbv productontwikkeling (o.a. screening)

<u>Wettelijk kader(s):</u>	Nieuwe horizontale EU-wetgeving in aantocht					
<u>(Onbedoelde) ontwikkeling Voorbereiding/betrokken</u>	<u>Financiering</u>	<u>Uitvoering</u>	<u>Publicatie</u>	<u>Validatie</u>	<u>Acceptatie</u>	<u>Toepassing</u>
ECOPA ZonMw	Wod - Wet op de Dierproeven	Maatschappelijke organisaties Min. VWS	Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO, RIVM, RIKILT Universiteiten (contract research) Hogescholen Onderzoeksscholen en -centra R&D industrie	Editorial boards Reviewers journals	in-huis	Industrie
EPAA Int. Brancheorganisaties (CEFIC)? Min EZ ZonMw, STW, NWO	EU Kaderprogramma's + B84 ZonMw ZonMw, STW, NWO					

In het kader van toegepast onderzoek wordt soms, maar niet altijd gepubliceerd in peer reviewed journals. Validatie is hier minder een issue dan bij C. Productveiligheid. Het is m.n. een intern issue voor de industrie of een alternatief geaccepteerd wordt. Er is wel enige samenhang met C omdat gebruik van een gevalideerde assay in de R&D een pre is voor de volgende fase, nl. het veiligheidsonderzoek.



C. Veiligheidsonderzoek (onder meer verplichte testen)

C.1. Humane en (Dier)Geneesmiddelen: Chemisch-farmaceutische producten, Biologicals and Vaccins

Wettelijke kaders

Wod – Wet op de Dierproeven	Richtlijn 2001/83/EG (Geneesmiddelen voor menselijk gebruik)	Richtlijn 90/167/EEG (Diervoerders met medicinale werking)
Europese Farmacopee	Richtlijn 2001/82/EG (Diergeneesmiddelen)	
Wet op de Geneesmiddelen	Richtlijn 2003/63/EG (Homeopathische geneesmiddelen)	Richtlijnen 82/471/EEG en 96/25/EG (Diervoeding)
Wet op mensgebonden onderzoek	Verordening (EG) Nr. 726/2004 (Europees Geneesmiddelenbureau)	Verordening (EG) 1831/2003 (Toevoegingen in diervoeding)
	Richtlijn 2001/20/EG (Klinisch onderzoek)	

Ontwikkeling

<u>Voorbereiding/betrokken</u>	<u>Financiering</u>	<u>Uitvoering</u>	<u>Publikatie</u>	<u>Validatie</u>	<u>Acceptatie</u>	<u>Toepassing</u>
ECOPA	Brancheorganisaties	Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO,	Editorial boards	ECVAM	ICH	VWS (CBG, RIVM, IGZ)
ZonMw	o.a. NEFARMA	RIVM, RIKILT	Reviewers Europese Farmacopee	ICCVAM	V-ICH (diergeneesm.)	EMA (voorheen EMEA)
Maatschappelijke organisaties	o.a. EFPIA	Universiteiten (contract research)		JacVAM	EMA/CHMP	Europese Farmacopee
EPAA	ILSI-HESI	ILSI-HESI		Zie ook opmerking	EMA/CVMP	Contractlaboratoria
ILSI-HESI	Top Instituut Pharma	CRO's bijv. (Notox)		bij toelichting EDQM en OMCL	Europese Farmacopee	Industrie
Industrie	EU KP 7 (bijv. IMI)	R&D afdelingen industrieën.		OECD		
Min OCW	ZonMw, STW, NWO	EDQM en OMCL-netwerk				

Centraal Veterinair
Instituut (CVI)
Gezondheidsdienst voor Dieren (GD)

ZonMw, STW, NWO
KNAW
ESF (COST)
Brancheorganisaties

C.2 Medische hulpmiddelen

Wettelijke kaders

Wod - Wet op de Dierproeven
Richtlijn 90/385/EEG (Actieve implanteerbare medische hulpmiddelen)
Richtlijn 93/42/EEG (Medische hulpmiddelen)
Wet op de medische hulpmiddelen
Wet op mensgebonden onderzoek
Richtlijn 98/79/EG (Medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek)

Ontwikkeling

Voorbereiding/betrokken

ECOPA
ZonMw
Maatschappelijke organisaties
EPAA
ILSI-HESI
Industrie
Min OCW
ZonMw, STW, NWO
KNAW
ESF (COST)
Brancheorg. (b.v. EUCOMED, COCIR)

Financiering

EU DG Research
EU KP 7
ZonMw, STW, NWO
BMM
CTMM

Uitvoering

Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO,
RIVM
Universiteiten (contract research)
CRO's
R&D afdelingen industrieën.
EDQM

Publikatie

Editorial boards
Reviewers
ISO/CEN
Europese Farmacopee

Validatie

ISO
CEN
ECVAM
ICCVAM
JacVAM
OECD **

Acceptatie

ISO
CEN
EC via ISO/CEN
DG SANCO
Europese Farmacopee

Toepassing

CEN, ISO
VWS (CBG, RIVM, IGZ)
Notified bodies
Contractlaboratoria
Industrie



C.3. Chemische stoffen Kaderrichtlijn

NB Deze kaderrichtlijn heeft (in)directe invloed op alle volgende wetgevingskaders chemische stoffen (C.4 t/m C.7) en richt zich met name op productie en de veiligheid voor mens en milieu voorzover niet apart geregeld in specifieke wetgeving.

Alle hier genoemde organisaties gelden daarom (in)direct ook voor C.4 t/m C.7 kaders.

Wettelijke kaders	Verordening (EG) Nr 1907/2006 (REACH)	Richtlijn (1999/45/EG) (Preparatenrichtlijn)
Ontwikkeling <u>Voorbereiding/betrokken</u>	Wod - Wet op de Dierproeven Verordening (EG) Nr 440/2008 (Testmethoden) Verordening (EG) Nr 1272/2008 (Indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels)	
Maatschappelijke organisaties Brancheorgan. (CEFIC) EPAA ILS-HESI ZonMw, STW, NWO	Financiering Beleidsrelevante departem. EU Kaderprogramma's Brancheorgan. (CEFIC) HTS&M (FES) ZonMw, STW, NWO	
	Uitvoering Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO, RIVM, RIKILT Universiteiten (contract research)	
	Publikatie minder relevant	
		Validatie OECD-NC Lidstaten ECVAM ICCVAM JacVAM In feite iedereen als maar conform OECD GD 34
		Acceptatie OECD DG ENV DG Enterprise EU Lidstaten VROM, VWS, SZW
		Toepassing Bureau REACH CTGB VROM, VWS, SZW ECHA Industrie EU Lidstaten

Opmerking: REACH is voor veel specifiek wet- en regelgeving relevant, hoewel vaak slechts gedeeltelijk (d.w.z. bepaalde onderdelen van REACH).
 Vaak is registratie onder REACH niet aan de orde, met name indien de stof slechts voor gebruik onder een specifieke wetgeving gesynthetiseerd wordt.
 Wel is (bijna) altijd een VIB (Veiligheidsinformatieblad) nodig. Om dat adequaat in te vullen kunnen toch weer dierproeven (of alternatieven) nodig zijn.

C.4 Cosmetics

Wettelijke kaders

Richtlijn 76/768/EEG (Cosmetische producten)
 Wod - Wet op de Dierproeven
 Verordening (EG) Nr. 1907/2006 (REACH)

<u>Ontwikkeling</u> <u>Voorbereiding/betrokken</u>	<u>Financiering</u>	<u>Litvoering</u>	<u>Publicatie</u>	<u>Validatie</u>	<u>Acceptatie</u>	<u>Toepassing</u>
Maatschappelijke organisaties Brancheorg. (Colipa) EPAA ILSI-HESI	Beleidsrelevante departem. EU KP7 Call Alternatieven Brancheorg. (Colipa) ILSI-HESI	Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO, RIVM, RIKILT Universiteiten (contract research)	minder relevant	zie C.3	OECD DG SANCO DG Enterprise EU Lidstaten VWS	SCCS Industrie Lidstaten

C.5 Voedingsmiddelen

Wettelijke kaders

Verordening (EG) Nr. 1907/2006
 Wod - Wet op de Dierproeven
 Verordening (EG) Nr 1331/2008 (Raamwerk verordening voor autorisatie proces)
 Verordening (EG) Nr 1332/2008 (Voedingsezynymen)
 Verordening (EG) Nr 1333/2008 (Additieven)
 Verordening (EG) Nr 1334/2008 (Smaakstoffen)

http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/index_en.htm



Verordening (EG) Nr 1936/2004 (Materialen en voorwerpen bestemd om met levensmiddelen in contact te komen)
 Richtlijn 2002/72/EG (Materialen en voorwerpen van kunststof, bestemd om met levensmiddelen in aanraking te komen)

<u>Ontwikkeling</u> <u>Voorbereiding/betrokken</u>	<u>Financiering</u>	<u>Uitvoering</u>	<u>Publicatie</u>	<u>Validatie</u>	<u>Acceptatie</u>	<u>Toepassing</u>
minder relevant	minder relevant	minder relevant	minder relevant	zie C.3	OECD EFSA DG-SANCO EU Lidstaten VWS, SZW LNV, VWA	VWS, SZW, LNV VWA EFSA Industrie Lidstaten

C.5 Gewasbeschermingsmiddelen

Wettelijke kaders

Verordening (EG) Nr 1107/2009 (gewasbeschermingsmiddelen)

Wod - Wet op de Dierproeven

Verordening (EG) Nr 440/2008 (Testmethoden)

Verordening (EG) Nr 1907/2006 (REACH)

Verordening (EG) Nr 396/2005 (Residuen gewasbeschermingsmiddelen)

<u>Ontwikkeling</u> <u>Voorbereiding/betrokken</u>	<u>Financiering</u>	<u>Uitvoering</u>	<u>Publicatie</u>	<u>Validatie</u>	<u>Acceptatie</u>	<u>Toepassing</u>
Maatschappelijke organisaties Brancheorg. (ECPA)	Beleidsrelevante departem. EU KP7 Call Alternatieven	Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO, RIVM, RIKILT	minder relevant	zie C.3	OECD EFSA	VROM, VWS SZW, LNV

RIVM Briefrapport 380001001

61

EPAA ILSI-HESI	Branchetheorg. (ECPA) ILSI-HESI	Universiteiten (contract research) CRO's	DG SANCO EU Lidstaten VROM, VWS SZW, LNV VWA V&W	VWA EFSA Lidstaten Industrie
-------------------	------------------------------------	--	---	---------------------------------------

C.7 Biociden

Wettelijke kaders

Richtlijn 98/8/EG (Biociden)

Wod - Wet op de Dierproeven
Verordening (EG) Nr 440/2008 (Testmethoden)
Verordening (EG) Nr 1907/2006 (REACH)

Ontwikkeling
Voorbereiding/betrokken

Zie C.3

Financiering

Zie C.3

Litvoering

Zie C.3

Publicatie

minder
relevant

Validatie

zie C.3

Acceptatie

OECD
EFSA
DG SANCO
EU Lidstaten
VROM
VWS, SZW
LNV, VWA
V&W

Toepassing

VROM, VWS
SZW, LNV
VWA
EFSA
Lidstaten
Industrie

KORTE TOELICHTING TERMEN EN BEGRIPPEN en DISCLAIMER

(Onbedoelde) ontwikkeling

Met ontwikkeling wordt hier bedoeld: al dan niet op 3V-alternatieven gerichte verkenning, research en development die tot 3V-alternatieven (kunnen) leiden.



Publicatie

Presenteren van technische ontwikkeling in internationale fora zoals peer-reviewed tijdschriften

Validatie

Met validatie wordt bedoeld, technische (pre-)validatie, dwz het hele traject, inclusief de organisatie hiervan, en eindigend in een verklaring van de validatie organisatie.

NB Dit heeft nog geen zeggingskracht.

Zeggingskracht wordt pas verkregen na acceptatie. Acceptatie is voorbehouden aan autoriteiten (Europese Raad van Ministers, Europees Parlement, Nationale Autoriteiten)

Met acceptatie wordt onder C bedoeld: formele goedkeuring (b.v. OECD waar nationale autoriteiten stemmen) vaak gevolgd door regulatoire implementatie (b.v. EC)

Acceptatie

Wod - Wet op de Dierproeven

Richtlijn van de Raad 86/609/EEG

Horizontale wetgeving, van toepassing op alle dierproeven, in welk kader dan ook.

Verordening (EG) Nr 440/2008 (Testmethoden)

Artikel 2: De Commissie herbezielt indien nodig de in deze verordening vervatte testmethoden met het oog op de vervanging.

de vermindering, of de verfijning van proeven op gewervelde dieren.

Deze verordening is nauw verbonden met REACH. Verder dienen voor gewasbeschermingsmiddelen en biociden verplicht

deze testmethoden gebruikt te worden.

Deze verordening volgt de OECD bijna volledig. Slechts indien OECD traject te traag is (komt zeer zelden voor), dan testmethodieken buiten OECD om.

Afkortingen:

BIAC

BMM

Colipa

CRO

CTMM

ECHA

ECOPA

ECFA

Business and Industry Advisory Committee to the OECD (Platform van waar uit de bijdrage aan het OECD Test Guidelines programma plaatsvindt)

BioMedical Materials program (PPP nationaal)

European Cosmetics Association

Contract Research Organisation

Centre for Translational Molecular Medicine (PPP nationaal)

European Chemicals Agency

European Consensus Platform for Alternatives (voor NL is ZonMw de contactorganisatie) - Financiering loopt via EU

Kaderprogramma's

European Crop Protection Association

European Centre for the Validation of Alternative

Methods

ECVAM	ECVAM is een belangrijke organisatie in het stimuleren, faciliteren en technisch valideren. Dat is echter nog geen regulatoriër gedragen validatie. Dat doen bevoegde autoriteiten in OECD verband. ECVAM doet dat zelf niet omdat ECVAM onderdeel is van de Europese Commissie.
EDQM en OMCL-netwerk	European Directorate for the Quality of Medicines en Official Medicines Control Laboratories
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
EPAA	European Partnership on Alternative Approaches to Animal Testing (samenwerking tussen EC en grote bedrijven uit zeven industrie sectoren)
ESF-COST	European Science Foundation (European Cooperation in Science and Technology)
FES (HTS&M)	Fonds Economische Structuurversterking (High-Tech Systems & Materials voorstel voor onderzoek, o.a. aan nanodeeljes)
FNLI	Federatie Nederlandse LevensmiddelenIndustrie
ILSI-HESI	ILSI - Health and Environmental Sciences Institute (onafhankelijk, wetenschappelijk, tripartiet dwz universiteiten-industrie-regelgevers, financiering vnl. uit industrie)
IMI	Innovative Medicines Initiative (EC Joint Technology Initiative)
NTC	National Toxicogenomics Centre (gefinancierd vanuit NGI = Netherlands Genomics Initiative, hetgeen weer gefinancierd wordt door zes NL ministeries)
PPP	Public Private Partnership (deze vorm van samenwerking vindt zowel nationaal als internationaal plaats)
SCCS	EU Scientific Committee on Consumer Safety (voorheen SCCP)
**	ISO en CEN volgen bij medische hulpmiddelen (met enige vertraging) de ontwikkelingen bij OECD. OEC zelf dus indirect betrokken bij validatie.
Voorbeelden:	
Onderzoeksscholen en -centra	Samenwerkingsverbanden tussen diverse instellingen, veelal universiteiten en kennisinstututen. Een voorbeeld is het Netherlands Toxicogenomics Centre (NTC).
Maatschappelijke organisaties	Patiëntenverenigingen, fondsenwerfers en dierenbelangenorganisaties.
Diverse (onder Ontwikkeling)	Niet nader te specificeren onderdelen in de ontwikkeling van alternatieven. http://fsar.jrc.ec.europa.eu/
Extra informatie:	
Belangrijke website met informatie over validatie en regulatorie acceptatie status van alternatieve methoden:	
TSAR	
Tracking System for Alternative test methods Review, Validation and Approval in the Context of EU Regulations on Chemicals	
Heel veel activiteiten in het kader van verplicht veiligheidsonderzoek zijn niet sector-specifiek. Sectorspecifieke inbreng is daarom vetgedrukt.	



NB Deze overzichtstabel is slechts een hulpmiddel om de complexiteit weer te geven en geen zwart-wit weergave van de individuele betrokkenheid van organisaties.

De ontwikkeling tot en met acceptatie en toepassing van alternatieven is een zeer complexe aangelegenheid met tientallen betrokken organisaties, horizontaal en verticaal, en verschil in complexiteit per domein.

Bovendien is het veld niet statisch maar continu in beweging, zijn sommige organisaties slechts in een sector (verticaal) actief, andere vooral horizontaal (OECD, weer andere in beide (b.v. autoriteiten).

De indeling in deelstappen in de keten is noodzakelijkerwijs arbitrair. Veel deelstappen overlappen elkaar, en dus noodzakelijkerwijs ook de betrokken organisaties.

Dit overzicht claimt niet volledig te zijn. Verder kan het noemen van een organisatie in het ene domein 10x zoveel inbreng betekenen in vergelijking met het noemen in een ander domein.