

# **Opbrengst ZonMw programma's op Vervanging, Vermindering en Verfijning van dierproeven; periode 2001-2011**

Den Haag

December 2011

**ZonMw**

Laan van Nieuw Oost Indie 334

2593 CE Den Haag

[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)



## INHOUDSOPGAVE

<b>Samenvatting</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Inleiding</b> .....	<b>6</b>
1.1 Doel .....	6
1.2 Verantwoording .....	6
<b>2. De programma's</b> .....	<b>7</b>
2.1 Inleiding.....	7
2.2 Aandachtgebieden .....	7
2.3 Programma's .....	7
2.4 Programmaoverzicht.....	9
<b>3. Resultaten en Analyse</b> .....	<b>10</b>
3.1 Inleiding.....	10
3.2 Resultaten van gehonoreerde projecten.....	10
3.3 Opbrengst van afgesloten projecten .....	12
3.4 Veelbelovende bruikbare resultaten uit nog lopende projecten .....	21
<b>4. Beschouwing</b> .....	<b>25</b>
4.1 Inleiding.....	25
4.2 Proefdieren .....	25
4.3 Bevorderende factoren.....	25
4.4 Belemmerende factoren.....	25
4.5 Conclusie .....	25
<b>Bijlage 1: Financiering Programma's</b> .....	<b>26</b>
<b>Bijlage 2: Samenvatting Evaluatie Dierproeven Begrensd (I)</b> .....	<b>27</b>
<b>Bijlage 3: Overzicht van afgesloten projecten (N=51)</b> .....	<b>29</b>
<b>Bijlage 4. Samenvatting resultaten van afgesloten projecten</b> .....	<b>32</b>

## Samenvatting

Op verzoek van het ministerie van VWS heeft ZonMw met inbreng en ondersteuning van het Nederlands Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven een analyse opgesteld van de resultaten van de programma's Dierproeven Begrensd I, II, en III en de projecten Alternatieven voor Dierproeven die zijn ondergebracht bij ZonMw. De doelstelling van deze programma's is om bij te dragen aan de vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven (3V) in Nederland en zo mogelijk daarbuiten. De nadruk ligt op de ontwikkeling van toepassingsmogelijkheden en het toepasbaar maken van modellen voor deze 3 V's. In de programma's zijn in totaal 78 projecten gehonoreerd. Naast projectfinanciering zijn er ook andere gerichte activiteiten uitgezet. Deze betreffen onder andere de evaluatie van de Wet op de Dierproeven, de Wetenschappelijke en Maatschappelijke Trendanalyse dierproeven en de Programmeringstudie Alternatieven voor Dierproeven. Daarnaast financierde en ondersteunde het programma de hoogleraarpositie Alternatieven voor Dierproeven, het Nationaal Centrum alternatieven voor Dierproeven en droeg bij aan het European Resource Centre of Alternatives in Higher Education.

Uit de analyse blijkt dat het merendeel van de projecten zich richt op vervanging en vermindering van het gebruik van proefdieren. Modelontwikkeling neemt een centrale plaats in de gehonoreerde projecten maar hierbij is vaak sprake van overlap met andere aandachtsgebieden. De gehonoreerde projecten richten zich vooral op toepassingen in de toxicologie en het risico assessment en op vaccins. Projecten die een verfijning van de dierproeven beogen, betreffen vooral toepassingen in het onderwijs en in de ontwikkeling van richtlijnen.

De resultaten en toepassingen van de **in totaal 78 gehonoreerde projecten** worden in het rapport gepresenteerd. Hiervan zijn **51 projecten afgesloten**. Deze zijn ook nader beschouwd. Niet alle projectleiders van deze projecten konden worden getraceerd om hen te vragen naar het vervolg en de verdere uitstraling van hun project. Van 54% van de projectleiders van afgesloten projecten is een antwoord verkregen.

55% van de afgesloten projecten heeft de doelstelling van de oorspronkelijke projectaanvraag behaald. In het hoofdstuk 'Resultaten en Analyse' (H 3) staat in tabel 2 een uitgebreid overzicht van deze projecten en hun (bruikbare) toepassing opgenomen. 45% heeft resultaten behaald maar niet de volledige doelstelling van de aanvraag. Twee modellen waren gedeeltelijk succesvol maar zijn ingehaald door nieuwe inzichten. Niet alle projecten die de doelstelling hebben behaald hadden als beoogd resultaat direct een toepasbaar model op te leveren. 33% van de afgesloten projecten heeft inmiddels tot een bruikbare toepassing geleid.

Van een aantal projecten is bekend dat zij na afloop van het eerste project succesvol subsidie hebben aangevraagd voor vervolgonderzoek in een van de (vervolg)programma's Dierproeven Begrensd. 16% (8) van de afgesloten projecten, kreeg een vervolgsubsidie binnen een ZonMw programma. Hiervan bereikten 6 projecten de fase van (pre)validatie van een model. Eén vervolg project leverde een update CD-Rom af en één project betrof translationeel onderzoek.

14% van de projecten verkreeg een subsidie voor vervolgonderzoek van andere financiers.

18% van de afgesloten projecten vond geen financiering voor het nodige vervolgonderzoek op de positieve resultaten.

Het aantal proefdieren dat wordt teruggebracht door deze toepasbare 3V modellen valt moeilijk te schatten en is niet simpelweg te kwantificeren. Het verschilt per onderzoeksgebied en onderzoeksfase hoeveel proefdieren voor een bepaald experiment nodig zijn en welk deel voor een 3V model in aanmerking komt. Op dit moment ontkomt men er nog niet aan om in een bepaalde fase van R&D gebruik te maken van proefdieren. In die fase kan wel aan vermindering en verfijning van de dierproeven worden gewerkt.

Binnen het fundamenteel onderzoek is de uitstraling van het specifieke, ontwikkelde model over het algemeen beperkt. Het model kan in de regel snel worden toegepast en daardoor een snel, maar soms tijdelijk, effect hebben op de 3Vs. De impact kan worden vergroot door het model in te brengen in wetenschappelijke samenwerkingsverbanden en door de kennis uit te dragen via wetenschappelijke publicaties en presentaties op wetenschappelijke bijeenkomsten. Als het om routinematig gebruikte modellen gaat kan het effect op de 3Vs groot zijn. Samenwerking met eindgebruikers is essentieel, met

name ook voor de validatie van het model. Een aantal modellen kan verder worden benut in toepassingen waarbij (inter)nationale regelgeving en richtlijnen een rol spelen. Deze modellen dienen daarvoor een uitgebreid proces te doorgaan van pre-validatie, validatie, peer-review, acceptatie, implementatie en uiteindelijke toepassing. Het hele tijdpad van ontwikkeling tot uiteindelijk toepassing kan lang en kostbaar zijn en succes is niet bij voorbaat verzekerd. Maar bij implementatie kan het effect op de proefdieraantallen groot zijn.

De resultaten van de projecten in de diverse programma's (H3) laten zien dat er met succes is en wordt gewerkt aan 3V modellen. Uit de analyse blijkt dat financiering van vervolgonderzoek voor een veelbelovend model nodig is om tot een uiteindelijk toepasbaar model te kunnen komen. Hierbij dient te worden aangetekend dat onderzoek dat niet volledig de doelstelling haalt wel informatie op kan leveren die bruikbaar is. De verankering van veelbelovende resultaten uit 3V modelonderzoek wordt aanmerkelijk versterkt wanneer het vervolgonderzoek wordt uitgevoerd door consortia waarin de hele kennisketen van fundamentele wetenschap tot eindgebruiker is vertegenwoordigd.

Onderzoekers (of onderzoeksinstituten) gaven aan dat de belangrijkste beperkende factor voor noodzakelijk vervolgonderzoek het gebrek aan financiële middelen is. Hierdoor dreigen positieve resultaten die klaar zijn voor toepassing alsnog te stranden.

## 1. Inleiding

In januari 2011 vroeg het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) aan ZonMw op welke wijzen de middelen voor onderzoek naar vervanging, vermindering en verfijning (3V)<sup>1</sup> van dierproeven is besteed. De interesse betrof het soort onderzoek dat in de loop der jaren is gefinancierd, de resultaten van het onderzoek en wat daarmee na afloop is gebeurd. Specifiek is interessant of de eindresultaten zijn opgepakt door derden en indien dat niet het geval is, wat de reden daarvan is en of deze resultaten alsnog geschikt zouden zijn om verder uit te werken naar een toepassing. Daarbij rijst tevens de vraag wat er nodig zou zijn om deze resultaten verder te trekken.

### 1.1 Doel

Dit rapport betreft derhalve een analyse van de resultaten van de programma's Dierproeven Begrensd (DPB) I<sup>2</sup>, II, en III en de projecten Alternatieven voor Dierproeven (AvD) die zijn ondergebracht bij ZonMw. Hiermee wordt inzicht verschaft in de opbrengst van programma's en de condities. Deze analyse beoogt een antwoord te geven op de vraag of eindresultaten zijn opgepakt door derden en indien dat niet het geval is, wat de reden daarvan is en of de resultaten alsnog geschikt zouden zijn om verder uit te werken.

### 1.2 Verantwoording

ZonMw volgt de gehonoreerde projecten tot deze inhoudelijk en financieel afgesloten zijn. Om de (prestatie)indicator 'implementeerbaarheid' zichtbaar te maken is in 2008 gestart met het vervolgen van de resultaten van afgeronde projecten (VRAP) na 1,2 en/of 4 jaar. Hiervoor is informatie van de projectleiders nodig. Gezien de omvang van deze taak is het vervolgen van afgesloten projecten bij ZonMw nog in volle gang. Van de programma's Alternatieven voor Dierproeven en Dierproeven Begrensd waren op het moment van de vraag van VWS nog maar van enkele projecten de resultaten vervolgd.

Daarom zijn projectleiders persoonlijk benaderd met de vraag wat er met de projectresultaten nadien is gebeurd. Vooral voor de projecten uit AvD en DPB I bleek dit niet succesvol omdat projectleiders van baan en/of locatie veranderd waren. Onderzoeksvoorstellen zonder vermelding om welk soort onderzoek het gaat – fundamenteel, strategisch, toepassingsgericht of anders – zijn door het bureau van ZonMw ingedeeld. Vervolgens heeft ZonMw deze resultaten samen met het Nederlands Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA) geanalyseerd en geïnterpreteerd. Voor de interpretatie is ook gebruik gemaakt van eerdere evaluaties en rapportages van genoemde programma's.

Om de vraag van VWS zo concreet mogelijk te kunnen beantwoorden richt dit rapport zich op de volgende uitkomsten:

- Het budget, de looptijd en het aantal gehonoreerde projecten van de programma's Alternatieven voor Dierproeven/Dierproeven Begrensd I en Dierproeven Begrensd II en III;
- De resultaten en analyse van de gehonoreerde projecten en specifiek van de inmiddels afgesloten projecten;
- Een analyse van afgesloten projecten met een vervolg en van stilgevallen projecten;
- Een beschouwing van de bevindingen.

---

<sup>1</sup> Vervanging betekent het volledig vervangen van proefdieren binnen een toepassing door een proefdiervrije methode. Vermindering richt zich op het terugdringen van het proefdiergebruik met name voor het testen van stoffen. Als een alternatief wordt gevonden voor het testen van een groot aantal stoffen kan het gebruik van proefdieren aanzienlijk verminderen. Verfijning betreft een verbetering van de omstandigheden voor de proefdieren.

<sup>2</sup> In 2000 is het programma Dierproeven Begrensd (DPB) gestart, dat later een vervolg heeft gekregen in DPB II en III. Het eerste programma DPB wordt in dit rapport met DPB I aangeduid.

## 2. De programma's

### 2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk worden de aandachtgebieden en programma's kort beschreven. Voor gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de programmatekst van de respectievelijke programma's. In het programmaoverzicht zijn de middelen, het aantal rondes en het aantal gehonoreerde projecten per programma samengevat.

### 2.2 Aandachtgebieden

De diverse programma's concentreerden zich op zes specifieke aandachtsgebieden:

- Sera en vaccins
- Richtlijnenonderzoek
- Modelontwikkeling
- Onderwijs
- Toxicologie, specifieke wensen
- Verspreiding en toepassing

Het laatst genoemde aandachtsgebied (verspreiding en toepassing) was destijds opgepakt door het Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA).

In het kader van de programma's Dierproeven Begrensd (DPB) zijn verschillende activiteiten uitgezet. Deze werkzaamheden richten zich naast de verschillende subsidierondes op het in kaart brengen van de randvoorwaarden die nodig zijn om de resultaten van de programma's te valideren en toe te passen in de praktijk. Daarbij kreeg ZonMw ook de nog lopende projecten van het Platform Alternatieven voor Dierproeven onder de hoede.

### 2.3 Programma's

Sinds 1988 heeft het Platform Alternatieven voor Dierproeven (PAD) het onderzoek naar alternatieven voor dierproeven geïnitieerd, gestimuleerd en ondersteund. Bij het ophouden van het bestaan van het PAD verzocht de minister van VWS in 2000 ZonMw deze taak op zich te nemen. Hiertoe ontwikkelde ZonMw het programma "Dierproeven Begrensd". De doelstelling was om bij te dragen aan de vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven in Nederland en zo mogelijk daarbuiten. In het programma lag de nadruk op de ontwikkeling van toepassingsmogelijkheden en het toepasbaar maken van modellen op het gebied van vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven.

#### **A) PAD (1998-2000) en Dierproeven Begrensd I (2000-2004)**

Bij de overdracht van de nog lopende projecten van het PAD naar ZonMw kwam een bedrag van totaal € 6.789.250 in het beheer van ZonMw. Van dit bedrag was € 2.700.000 vrij besteedbaar en dat bedrag is toegevoegd aan het programma Dierproeven Begrensd I. In dat budget is ook een bedrag ad € 113.445 verdisconteerd dat door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) is toegevoegd. Dit bedrag was specifiek geormerkt voor een evaluatie van de Wet op de dierproeven. Daarnaast zijn er nog bijdragen geweest van het Koningin Wilhelmina Fonds.

ZonMW heeft in totaal 13 nog lopende projecten die in 1998 door het Platform Alternatieven voor Dierproeven zijn toegewezen onder de hoede genomen. De resultaten hiervan zijn in de analyse verwerkt.

Bij de verdere invulling van DPB I is de prioriteit voor de aandachtgebieden per ronde verschillend:

- Ronde 1 vond in 2001 plaats en hierin stond vervanging, vermindering en verfijning in alle zes aandachtsgebieden centraal met de nadruk op implementatie van gevalideerde alternatieven.
- In 2002 had ronde 2 plaats waarin alternatieven in ecotoxicologisch onderzoek en de ontwikkeling en toepassing van risicobeoordelingstrategieën van agentia geprioriteerd werden. Na deze twee rondes bleken vooral lacunes op het gebied van defensie-gerelateerd en ecotoxicologisch onderzoek.
- In ronde 3 in 2003 is geprobeerd deze hiaten op te vullen. Omdat in de voorgaande rondes geen subsidieaanvragen waren ingediend voor onderzoek naar de ontwikkeling en validatie van (Q)SAR's of expertsystemen op het gebied van acute toxiciteit, huid- en oog irritatie, corrosiviteit of mutageniteit besloot de programmacommissie dit onderzoek 'top-down' aan te besteden. Drie onderzoeksgroepen

werden uitgenodigd om een voorstel in te dienen. In 2004 is één van deze projecten gehonoreerd en dit project is in 2005 van start gegaan.

#### *Overige activiteiten*

Op het gebied van inventarisatie, stimulatie en coördinatie van alternatieven voor dierproeven, de speerpunten van de Minister van VWS, kregen zeven specifieke activiteiten financiering, te weten: De Nederlandse Bemiddelingsbank Humaan materiaal; de totstandkoming van European Resource Centre of Alternatives (EURCA); bijdrage aan ECOPA; toekennen van wetenschappelijke prijzen; incidentele honoreringen; communicatie en implementatie activiteiten; evaluaties: van het programma Dierproeven Begrensd I (samenvatting in bijlage E) en van het NCA (in 2008 aan VWS aangeboden).

#### **B) Dierproeven Begrensd II (2005-2008)**

Het programma Dierproeven Begrensd II is hoofdzakelijk gefinancierd door de Ministeries VWS, OC&W en ZonMw (NWO budget). Daarnaast hebben het Ministerie van Defensie, de Nederlandse Hartstichting, diverse dierenwelzijnsorganisaties (Nederlandse Vereniging tot Bescherming van Dieren, Sophia vereniging tot bescherming van dieren, Vereniging Proefdiervrij) en de industrie (Organon, GlaxoSmith Kline, Astra Zeneca, Intervet B.V., Notox B.V.) bijgedragen. Voor de fondsenwerving is met 16 organisaties gesproken. De genoemde bleken bereid het programma financieel te ondersteunen. Hierdoor werd het budget met €182.500,- uitgebreid. Daarnaast zijn er afspraken gemaakt met het Astmafonds en de Nierstichting voor inhoudelijke contacten. Van de beschikbare €30.000,- voor de fondsenwerving is slechts €16.000 uitgegeven. De rest is ten goede gekomen aan het programmabudget. Er is naderhand ook een aanvullend verzoek van het ministerie van VWS gekomen om een wetenschappelijke en maatschappelijke trendanalyse Dierproeven uit te voeren. Hiervoor is €200.000,- ter beschikking gesteld. Dit bedrag is opgenomen in het programmabudget DPB II.

Aanvankelijk besloot de programmacommissie om slechts twee subsidierondes uit te schrijven in 2005 en 2006. Doordat het ministerie van VWS meer budget ter beschikking stelde was het mogelijk een deel van deze middelen in te zetten voor twee extra open rondes in 2007 en 2008.

Het programma richt zich op drie specifieke aandachtgebieden:

- Modelontwikkeling
- Richtlijnenonderzoek
- Specifieke wensen

#### *Overige activiteiten*

In het kader van het beleidsdoel zijn naast de rondes en projecten een aantal activiteiten ondernomen die het programma en het veld verder hebben versterkt. Deze betreffen onder andere de evaluatie van de Wet op de Dierproeven, de Wetenschappelijke en Maatschappelijke Trendanalyse, fondsenwerving, uitgave van een boekje over alternatieven voor dierproeven, een bijdrage aan de prijs voor alternatieven, de organisatie van een Invitational Conference, het mede organiseren van een symposium m.b.t. Alternatieven voor Dierproeven en deelname aan het 7<sup>e</sup> kaderprogramma van de EU. Overige activiteiten betreffen de inventarisatie van bestaande initiatieven en het opstellen van het Communicatie en Implementatie Plan en enkele honoreringen buiten de aanvraagfondes.

#### **C) Dierproeven begrensd III (2009-2012)**

Voor het programma Dierproeven Begrensd III is door het ministerie van VWS een bedrag van € 1.200.000 beschikbaar gesteld. ZonMw heeft aan het programmabudget € 1.000.000 (uit NWO subsidie) toegevoegd. Met de Vereniging Proefdiervrij is overeengekomen dat gezamenlijke financiering van voorstellen op het gebied van Vervanging tot de mogelijkheden behoort.

In dit programma ligt de nadruk op het toepassingsgericht maken en toepassen van reeds ontwikkelde alternatieven. Daarnaast bleef ook onderzoek naar nieuwe kennis mogelijk.

Het programma is opgedeeld in fasen:

- Fundamenteel innovierend en strategisch onderzoek: projecten in deze categorie leiden tot toepasbare inzichten en kennis.
- Toegepast onderzoek: resultaten uit fundamentele projecten worden vertaald naar een toepassing en verder ontwikkeld, zodat er zicht komt op bruikbare producten/methoden.



- (Pre)validatie en implementatie: bruikbare producten worden (wetenschappelijk) gevalideerd, zodat er zicht komt op de relevantie (voorspellende waarde en toepassingsdomein) ervan.

Door middel van ketenfinanciering wordt de nadruk gelegd op de toepassing van alternatieven in de praktijk. Dankzij medefinanciering van de Vereniging Proefdiervrij heeft ZonMw negen projecten kunnen subsidiëren. Vier projecten zijn een vervolg op eerder gefinancierde projecten in Dierproeven Begrensd I en II. Eén project is een vervolg op een VENI-subsidie van ZonMw.

#### *Overige activiteiten*

Het programma continueerde de aanstelling van een deeltijd hoogleraar Alternatieven voor Dierproeven, ondersteunde en droeg financieel bij aan het Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA) en aan het European Resource Centre of Alternatives in Higher Education (EURCA).

#### **D) Programmeringstudie Alternatieven voor dierproeven (2008-2010)**

In de Kabinetsvisie Alternatieven voor dierproeven (2008) wordt een programmeringsstudie aangekondigd naar de inzet en ontwikkeling van 3V alternatieven. Op basis hiervan zal een kennisagenda en actieplan worden opgesteld. Hiermee zal de aansturing van het overheidsgefinancierde onderzoek naar 3V alternatieven versterkt en geconcretiseerd worden. In 2008 heeft VWS ZonMw verzocht om deze programmeringsstudie, in nauwe samenwerking met het Nationaal Kenniscentrum alternatieven voor dierproeven (NKCA) uit te voeren. Voor de programmeringsstudie is € 500.000,- beschikbaar gesteld afkomstig van de ministeries van VWS, EL&I (destijds EZ en LNV), OCW en I&M (destijds VROM) Uiteindelijk is deel I van deze studie afgerond in 2010 en deel II medio 2011.

#### **E) ASAT 2010 (Achieving Safety without Animal Testing)**

In oktober 2008 initieerde VWS het ASAT innovatie programma en stelde een budget beschikbaar aan Agentschap NL (€ 1,2M voor 2009) en aan ZonMw (€ 0,9M voor 2010). ZonMw is verantwoordelijk voor de uitvoering het programma van 2010. Er waren twee topdownrondes waarbij op uitnodiging steeds 1 consortium is gevraagd een aanvraag in te dienen. Inmiddels is de € 900.000 toegekend aan projecten. ASAT is opgegaan in "Meer kennis met minder dierproeven".

## 2.4 Programmaoverzicht

In tabel 1 wordt een overzicht van de middelen, de rondes en het aantal projecten per programma gepresenteerd. De financiën voor PAD en DPB I zijn samen genomen. De bedragen zijn moeilijk te scheiden vanwege de vrije besteding van een deel van de PAD overname.

❖ Tabel 1. Overzicht budget per programma vanaf 2000 bij ZonMw (peildatum 17 februari 2011)

Programma	Looptijd	Middelen totaal	Aantal Rondes	Gehonoreerde projecten
PAD en	1998-2000	€ 7.317.826	Overname	13
Dierproeven Begrensd (I)	2000-2004		3	25
Dierproeven Begrensd II	2005-2008	€ 5.718.714	4	29
Dierproeven Begrensd III	2009-2012	€ 2.500.000	1	9
Programmeringstudie	2008-2010	€ 500.000	-	-
ASAT 2010	2010	€ 900.000	2	2
<b>Totaal</b>		<b>€ 16.936.540,00</b>	<b>10</b>	<b>78</b>

Eenenvijftig projecten zijn inmiddels afgerond en afgesloten. De overige 27 projecten zijn nog niet afgerond. Negen hiervan zijn recent gehonoreerd in Dierproeven Begrensd III. Het merendeel van het nog lopende onderzoek wordt uitgevoerd door consortia in een nationaal (51%) of internationaal (24%) samenwerkingsverband. Voor een gedetailleerd overzicht zie bijlage 1.

### 3. Resultaten en Analyse

#### 3.1 Inleiding

De resultaten worden gepresenteerd en geanalyseerd op twee hoofdlijnen:

- de resultaten van de gehonoreerde projecten en hun bijdrage aan de 3V's – 3.1
- de opbrengst van de afgesloten projecten – 3.2

De analyse van de 78 gehonoreerde projecten richt zich op de bijdrage aan de 3Vs in de verschillende aandachtgebieden. Daarnaast is gekeken naar de resultaten op een aantal specifieke toepassingsgebieden.

Voor afgesloten projecten is gekeken naar het behalen van de doelstellingen binnen de aandachtgebieden en naar projecten die een bruikbare toepassing hebben opgeleverd. Ook is er aandacht voor de verdeling van de projecten die hun doelstelling volledig hebben behaald over de verschillende fasen van de kennisketen. Speciale aandacht is er voor afgesloten succesvolle projecten die geen vervolg hebben gekregen. Niet alle projectleiders van de afgesloten projecten konden worden getraceerd om hen te vragen naar het vervolg en de verdere uitstraling van hun project. Van 27 projectleiders van afgesloten projecten is aanvullende informatie verkregen over het vervolg van hun project na de afronding.

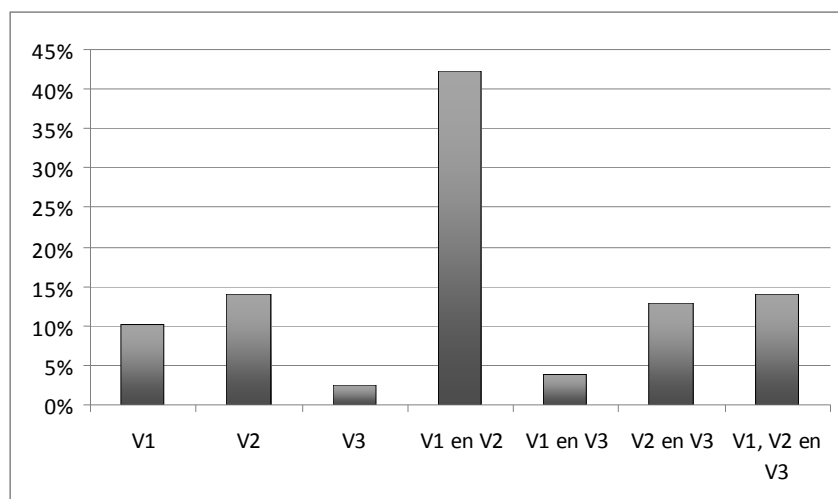
#### 3.2 Resultaten van gehonoreerde projecten

In deze paragraaf staan de gezamenlijke resultaten van de programma's Dierproeven Begrensd I, II en III, ASAT en PAD beschreven met betrekking tot de vervanging, vermindering en verfijning (3 V's) van dierproeven. De resultaten betreffen alle 78 gehonoreerde projectvoorstellen.

De projectvoorstellen zijn binnen de programma's geselecteerd op het voldoen aan de programmaspeerpunten - de aandachtgebieden - en de standaardcriteria voor wetenschappelijke projectvoorstellen bij ZonMw. De programma's kenden geen restricties ten aanzien van de verdeling van de 3V's over te honoreren projecten.

##### Aandeel 3 V's

Figuur 1 toont het totaal aantal projectaanvragen (n=78) dat zich richt op vervanging (V1), vermindering (V2) en verfijning (V3) van proefdiergebruik. Sommige projecten richten zich op meerdere V's.



Figuur 1. Aandeel vervanging, vermindering en verfijning in de gehonoreerde projecten (n=78)

Het merendeel van de projecten richt zich op vervanging en/of vermindering van het gebruik van proefdieren (V1,V2,V1 en V2; 66%). De beide gehonoreerde consortia in ASAT richten zich geheel op

vervanging. Het betreft ontwikkelingsonderzoek naar modellen voor een toepassing in de risk assessment voor vervanging van voorgeschreven toxicologische testen. Daarnaast beoogt 31% van de projecten de vervanging en/of vermindering in combinatie met verfijning van de dierproeven (V1+V3, V2+V3, V1+V2+V3). De programma's dragen daarmee goed bij aan het terugdringen van het gebruik van proefdieren. 3% van de projecten richt zich voornamelijk op verfijning van dierproeven. Het aantal proefdieren dat daadwerkelijk wordt teruggedrongen met deze onderzoeken is niet te kwantificeren.

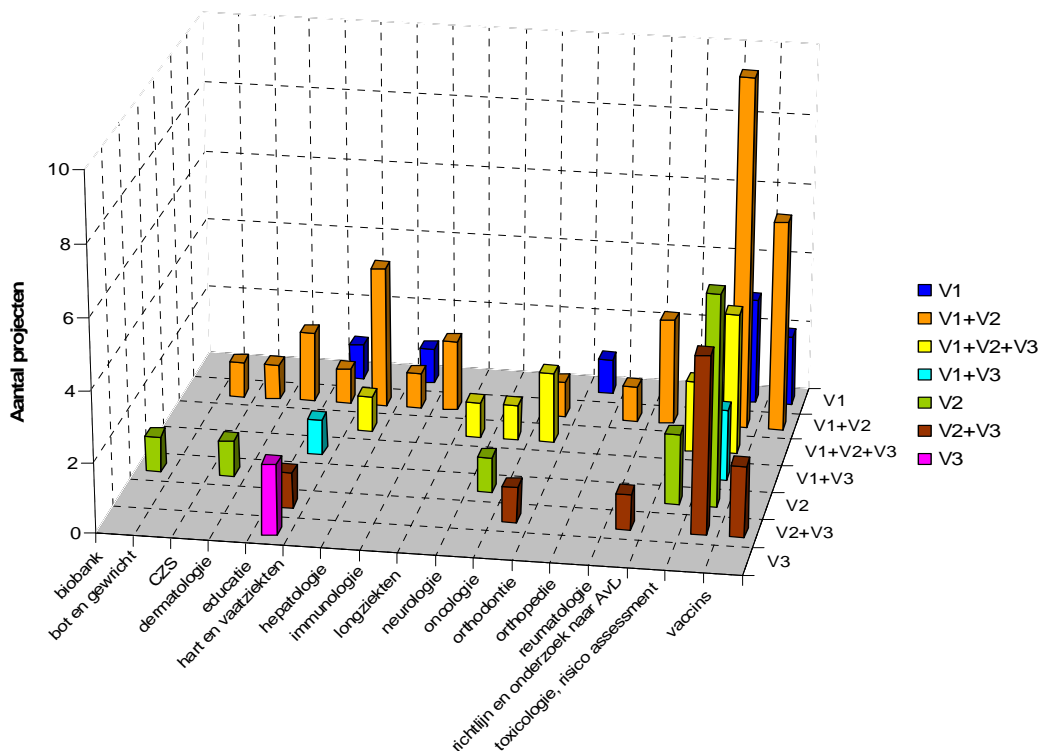
### **Aandeel in aandachtgebieden**

Van de 78 gehonoreerde projecten richt 65% zich uitsluitend op modelontwikkeling. Echter, in projecten in de aandachtgebieden sera en vaccins, richtlijnontwikkeling en speciale wensen (toxicologisch onderzoek) is in de meeste gevallen ook sprake van modelontwikkeling. Er bestaat dus overlap in de resultaten. Van de projecten die uitsluitend modelontwikkeling betreffen, beoogt 82% de vervanging van dierproeven, al of niet in combinatie met vermindering en / of verfijning van het gebruik van proefdieren.

Eén van de gehonoreerde projecten betreft het in kaart brengen hoe onderzoekers, proefdierdeskundigen en DEC-leden (Dierexperimentcommissie) van universiteiten, onderzoeksinstituten en industrie in Nederland omgaan met het toepassen van de 3V's in dierexperimenten. Een belangrijke conclusie uit dit onderzoek is dat de 3V principes in de praktijk lastig los kunnen worden gezien van de onderzoeksvraag. 3V expertise is multidisciplinair. Persoonlijke motivatie wordt als de belangrijkste stimulerende factor geduid. Aandacht voor attitude vorming en best practice in experimental design in het onderwijs en in de bij- en nascholing wordt daarom noodzakelijk bevonden.

### **Aandeel 3V's in toepassingsgebieden**

Figuur 2 toont de verdeling van vervanging (V1), vermindering (V2) en verfijning (V3) over de beoogde toepassingsgebieden.



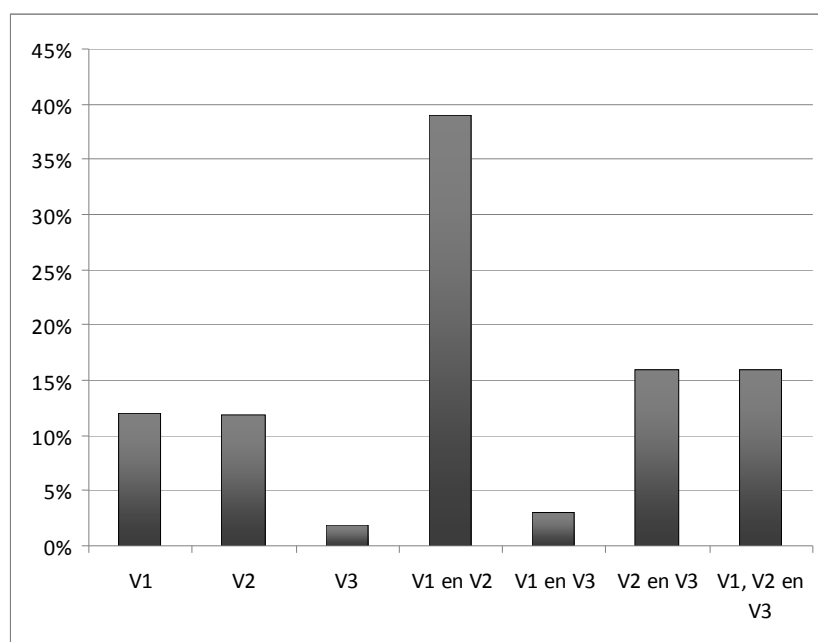
◆ Figuur 2. Verdeling van vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven over de toepassingsgebieden in de gehonoreerde projectaanvragen (N=78).

Een groot deel van de gehonoreerde projecten richt zich op toepassing in de toxicologie en het risico assessment en op vaccins. Minder projecten richten op toepassing binnen de hart- en vaatziekten, reumatologie, en immunologie. Projecten die een toepassing in het onderwijs betreffen, richten zich vooral op het vervangen of verfijnen van proefdiergebruik. Voor het ontwikkelen van richtlijnen concentreert men zich op vermindering en verfijning van de dierproeven.

### 3.3 Opbrengst van afgesloten projecten

In deze paragraaf is gekeken naar de resultaten van de afgesloten projecten. Allereerst wordt de bijdrage van de afgesloten projecten aan de 3Vs beschreven. Daarna staat in tabel 2 de projecten die een bruikbare toepassing hebben opgeleverd gedetailleerd beschreven. Speciale aandacht wordt besteed aan de fase van succesvolle afgesloten projecten in de kennisketen.

In totaal zijn thans 51 projecten afgesloten. De resterende 27 projecten lopen nog. Figuur 3 toont het aandeel van de 3V's in de 51 afgesloten projecten\*.



\* Het gaat om de relatieve verdeling. Projecten die meerdere V's betreffen zijn in elk van de betreffende V's meegeteld.

◆ Figuur 3. Bijdrage aan de 3V's in de afgesloten projecten (n=51).

63% van de 51 afgesloten projecten richt zich op vervanging en/of vermindering van het proefdiergebruik en 35% richt zich op de vervanging en/of vermindering in combinatie met verfijning van de dierproeven. 2% beoogd uitsluitend verfijning van de dierproeven. Deze verdeling komt vrijwel overeen met de verdeling van de 3Vs over alle 78 gehonoreerde projecten. Deze resultaten van de afgesloten projecten mogen derhalve indicatief voor de resterende nog lopende projecten worden geacht.

In de 51 afgesloten projecten neemt modelontwikkeling een centrale plaats in. Hierbij dient te worden opgemerkt dat er binnen de modelontwikkeling en de andere aandachtsgebieden - sera en vaccins en richtlijnenonderzoek - overlap kan bestaan.

#### **Bruikbare toepassing ontwikkeld**

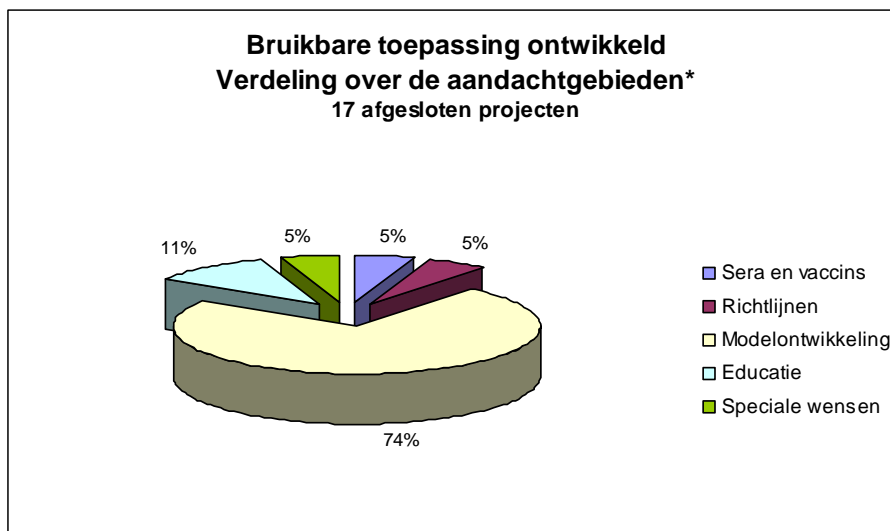
Er kan onderscheid worden gemaakt tussen projecten die leiden tot 3V-modellen, die na ontwikkeling zonder meer kunnen worden toegepast of modellen, die pas kunnen worden toegepast na een extra stap. Hierbij wordt onder andere bedoeld uitgebreide validatie hetgeen nodig kan zijn voor opname in internationale richtlijnen (zoals van OESO) of voor regelgeving.

Van projecten die leiden tot 3V modellen die zonder meer kunnen worden toegepast, over het algemeen voor fundamenteel onderzoek, worden meestal eerst de resultaten gepubliceerd en kenbaar gemaakt op (inter)nationale congressen. Daarna is de verdere uitstraling en toepassing buiten het instituut waar het model is ontwikkeld moeilijk te volgen. De impact is doorgaans lokaal en mogelijk extern binnen het specifieke vakgebied.

In andere gevallen dient het model (ook) aan eisen van de eindgebruikers en/of regelgevers te voldoen en is vroegtijdige afstemming en samenwerking daarover essentieel. Voor het opnemen van het alternatieve model in (inter)nationale regelgeving of richtlijnen dient het model een kostbaar en tijdrovend validatieproces te doorlopen. Bij succesvol verloop daarvan kan het daarin worden opgenomen. De impact is dan uiteindelijk groot. Echter, wanneer de financiering beperkt blijft tot een deelaspect van de ontwikkeling van een model en uitblijft voor de andere (vervolg)aspecten daarvan, zal de ontwikkeling, acceptatie en implementatie van een model stoppen. Ketenfinanciering kan hierin uitkomst bieden.

Niet alle projecten die de doelstelling hebben behaald hadden als beoogd resultaat om direct een toepasbaar model op te leveren. De meeste gehonoreerde projecten richtten zich op onderzoek dat nodig is om uiteindelijk tot een mogelijke toepassing te leiden. Dierproeven Begrensd III richt zich uitsluitend op onderzoek dat nodig is om veelbelovende modellen verder te ontwikkelen, te testen en te valideren voor een toepassing. Alle projecten in Dierproeven Begrensd III lopen nog en over de bruikbaarheid van de resultaten kan derhalve nog geen uitspraak worden gedaan.

Van de 51 afgesloten projecten die de doelstellingen geheel of gedeeltelijk hebben behaald hebben tot nu toe 17 projecten (33%) tot een toepasbaar 3V model geleid. Eén project leverde een model waarvan het onduidelijk is of het thans volledig is gevalideerd. Dit project is niet meegenomen in de volgende analyse.



\* Het gaat om de relatieve verdeling. Projecten die meerdere aandachtgebieden betreffen zijn in elk van de betreffende aandachtgebieden meegeteld.

◆ **Figuur 4.** Afgesloten projecten die de doelstelling volledig of gedeeltelijk hebben behaald en tot een bruikbare toepassing hebben geleid verdeeld over de aandachtgebieden (n=17)

Met name onderzoek in het aandachtgebied modelontwikkeling heeft tot bruikbare toepassingen geleid (74%). Daarnaast hebben beide projecten die een onderwijsmodel beoogden tot een bruikbare toepassing geleid (11%). Eén project betreft het onderwijs aan eerstejaars biologiestudenten in Groningen waarvoor een interactief dierproefvervangend computerprogramma wordt gebruikt. Het programma is ook te vinden via de Europese onderwijsite EURCA en het NKCA. Tevens is een CD-Rom ontwikkeld waarop humaner eindpunten worden getoond voor testen waarbij proefdieren worden gebruikt waardoor wordt bijgedragen aan verfijning. De projecten op het terrein van sera en vaccins richten zich op vervanging en vermindering

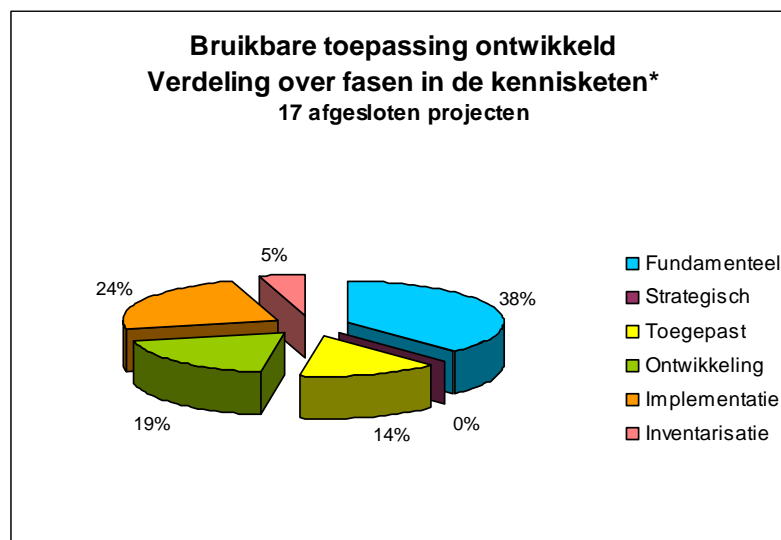
van de wettelijk verplichte dierproeven voor de controle van difterie, tetanus en vaccins en de ontwikkeling van een op vermindering en verfijning gericht model waarmee immuun-modulatie door het respiratoir syncytieel virus kan worden bestudeerd.

Van een aantal projecten is bekend dat zij na afloop van het eerste project succesvol subsidie hebben aangevraagd voor vervolgonderzoek in een van de programma's Dierproeven Begrensd, elders subsidie hebben verworven of op andere wijze verder zijn getrokken naar een toepassing. Acht projecten (16%) van de 51 afgesloten projecten kregen een vervolgsubsidie binnen een ZonMw programma. Hiervan bereikten 6 projecten (12%) de fase van (pre)validatie van een model. Eén project leverde een update CD-Rom af en een ander project betrof translationeel onderzoek ten behoeve van een model.

Van 27 (54%) projectleiders van afgesloten projecten is aanvullende informatie verkregen over het vervolg van hun project na de afronding. Van 7 projecten (14%) is bekend dat zij een subsidie voor vervolgonderzoek verkregen van andere financiers, zoals STW, industrie, KWF, RIKILT, SSC/ISTH, CTMM/NHS en RIVM, vaak met bijleggen uit eigen middelen. Andere vervolgprojecten worden tijdelijk gefinancierd uit eigen middelen terwijl intussen naar externe financiers wordt gezocht.

#### *Bruikbare toepassingen in de kennisketen*

In alle fasen van de kennisketen kunnen resultaten worden geboekt die gericht zijn op een bruikbare toepassing in een volgende fase. Die volgende fase kan, maar hoeft nog niet perse, de fase van toepassing of implementatie te zijn. In figuur 9 is de verdeling van de projecten te zien die tot een bruikbare toepassing hebben geleid over de verschillende fasen van de kennisketen.



\* Het gaat om de relatieve verdeling. Projecten die meerdere fasen betreffen zijn in elk van de betreffende fasen meegeteld.

◆ Figuur 5. Verdeling van projecten die tot een bruikbare toepassing hebben geleid over de verschillende fasen van de kennisketen (n=17).

38% van de projecten die tot een bruikbare toepassing hebben geleid betreft fundamenteel onderzoek of onderzoek met een fundamentele fase in combinatie met een andere fase in de kennisketen. 57% van de projecten die een bruikbare toepassing hebben opgeleverd betreffen toegepast-, ontwikkelings- en/of implementatieonderzoek of een component daarvan.

De inventarisatie betreft een workshop "Towards better in vitro methods: the replacement of foetal bovine serum". In de rapportage zijn omstandigheden beschreven waarvan is ingeschat dat de foetus minimaal ongerief zal ervaren. Om het gebruik van foetal bovine serum te verminderen of te stoppen, zijn activiteiten beschreven die nu worden toegepast om te komen tot serumvrije kweekmedia.

### Overzicht van bruikbare toepassing

Tabel 2 toont de details en de producten van de afgesloten projecten.

❖ Tabel 2. Overzicht van afgesloten projecten, de bruikbare toepassing die zij hebben opgeleverd en hun bijdrage aan de 3V's (1=vervanging, 2=vermindering, 3= verfijning).

Project nr.	Project titel	Toepassing	3V's
1 0001	Risk assessment of liver toxicity without animal data: towards an integrated in vitro-in silico approach combining toxicogenomics, in vitro molecular toxicology and target tissue exposure modelling. A case study on paracetamol.	Project geleid door de WUR; 2 toepassingen op basis waarvan levertoxiciteit voorspeld kan worden zonder dierproeven: 1) Een in silico model is beschikbaar gekomen voor het simuleren van de intracellulaire concentratie van de reactieve metabooliet in humane hepatocyten. 2) Een in silico PBTK model is beschikbaar gekomen voor het simuleren van de blootstelling van het lichaam aan paracetamol op basis van humane in vitro gegevens.	1
2 0029	Ontwikkeling van artificiële stratum corneum testkit ter vervanging van in vivo screening studies.	De Universiteit Leiden heeft een artificiële testkit voor de doorlaatbaarheid van huidlipiden ontwikkeld ter vervanging van in vivo screening.	1 2
3 0030	Humane neuronale cellijn als alternatief voor transgenen Alzheimer muizen.	Er is door het Netherlands Institute for Neuroscience een model beschikbaar gekomen dat leidt tot vervanging en verfijning van dierproeven in het Alzheimer onderzoek. Dit model blijkt bovendien geschikt te zijn voor Huntington disease onderzoek.	1 2 3
4 0037	Non-destructieve bepaling van effecten van organochloor verbindingen in vertebraten	Er is een non-destructieve bepaling van effecten van organochloor verbindingen in vertebraten ontwikkeld door de WUR. Deze bepaling vervangt de levers van daarvoor op te offeren proefdieren.	1 2
5 0045	Het combineren van serologische methoden voor de bepaling van difterie en tetanus antistoffen in het werkzaamheidsonderzoek van difterie- en tetanus vaccins.	Er is een bruikbaar model en testprotocol ontwikkeld voor de gecombineerde bepaling van difterie en tetanus vaccins.	1 2
6 0046	Humane eindpunten in het biomedisch onderzoek: de productie van een interactieve cd-rom voor opleidings- en trainingsdoeleinden	De Universiteit Utrecht heeft een CD-Rom (ook in het Engels) voor onderwijs gemaakt waarin humane(r) eindpunten worden getoond. Deze CD wordt op dit moment geoptimaliseerd en omgevormd tot een website.	3
7 0048	Reversibele immortalisatie van chondrocyten.	Er zijn reversibele en geïmmortaliseerde chondrocyten ontwikkeld voor het onderzoek naar de pathogenese en behandeling van arthrose. Hierbij hoeven geen proefdieren meer te worden gebruikt.	1 2
8 0050	Regulation of the Cardiovascular System. Ontwikkeling van een interactief computer gestuurd dierproefvervangend onderwijsprogramma.	De RUG heeft het softwareprogramma ontwikkeld en voltooid en de CD rom is ingezet in het kader van een eerstejaarscursus Dierfysiologie voor biologiestudenten. Het alternatieve programma is inmiddels door meer dan 5000 studenten gebruikt (gegevens 2010). Het project is vermeld op de website van de RUG, universiteitskrant en Grassroots. De informatie is geplaatst in databases van o.a. EURCA, InterNICHE, NCA. Ook andere overige (internationale) onderwijsinstellingen overwegen de inzet van de CD rom.	1
9 0056	Ontwikkeling en validatie van luciferase gemerkte	Met behulp van de ontwikkelde methodiek kunnen nu snel en routinematig tumor cellijnen worden gemaakt	2 3

Project nr.	Project titel	Toepassing	3V's	
	tumormodellen voor toepassing als proefdiervriendelijker therapie-effectiviteitstesten binnen de oncologie.	voor het niet-invasief volgen van tumorgroei. De methodiek kan worden ingezet voor werkzaamheidstesten van nieuwe therapeutica. Door deze methodiek wordt het proefdiergebruik verminderd en verfijnd. De tumorcellijnen worden beschikbaar gesteld na ondertekening van de standaard Material Transfer Agreement. Het gebruiken van de methodiek wordt nu steeds vaker gemeld door andere onderzoekers. Het NKI werkt in dit project samen met o.a. het Erasmus, UMCN, LUMC, AMC en wisselt ervaringen uit met Boehringer Ingelheim.		
10	0057	Functioneel celweek model van de humane bloed-hersenbarrière (BHB).	Door de UL en Amsterdam Center for Drug Research is een reproduceerbaar humaan bloed-hersenbarrière in vitromodel ontwikkeld. Door gebruik van het model kunnen veel proefdieren worden gespaard. Er is een protocol opgesteld van het cel-kweek model.	1 2
11	0074	Development of an intestine-liver microfluidic biochip for ADME-Tox studies.	Er is een biochip beschikbaar gekomen als nieuw in-vitro model waarmee zowel nieuwe geneesmiddelen als chemische stoffen kunnen worden beoordeeld op hun toxiciteit. Hiermee kan de interactie tussen verschillende organen worden onderzocht i.t.t. het gebruik van een cellijn waarmee alleen de reactie van één orgaan getest wordt. De biochip voldoet aan de te voren gestelde eisen: leverslices van de mens en de rat kunnen worden geïncubeerd met behoud van vitaliteit en een belangrijk deel van de metabole activiteit. De toepassing is een model waarop medicijnen tegen leverfibrose kunnen worden uitgetest. Ook darmweefsel kan worden geïntegreerd met behoud van functie. Daarnaast is er een on-line analyse systeem ontwikkeld waarbij het mogelijk is om met zeer weinig weefsel onderzoek te doen naar metabolisme van geneesmiddelen en andere lichaamsvreemde stoffen, geneesmiddelinter-acties zoals inhibitie te voorspellen, en instabiele metabolieten te meten. Dit onderzoek van de RUG heeft een vervolg gekregen.	1 2
12	0076	Van atherothrombose en hemostase tot bloeding: implementatie van een humaan alternatief voor proefdiergebruik.	In deze samenwerking tussen de Universiteit Maastricht, Erasmus MC, UMCU en Sanquin. is een flowkamer test ontwikkeld waarin tegelijkertijd de werking van bloedplaatjes als ook de bloedstolling gemeten kan worden. Deze nieuw ontwikkelde flowkamertest is vergeleken gevalideerd tegen veel gebruikte in vivo proefdiermodellen. Hieruit bleek dat er een uitstekende correlatie bestaat tussen resultaten met muizenbloed en humaan bloed. De in dit project ontwikkelde flow-kamertest is dan ook uitermate geschikt om een groot deel van het belastend in vivo proefdieronderzoek naar trombose/bloedingen te vervangen.	1 2 3
13	0077	Development of an in vitro stem cell assay for (regulatory) developmental neurotoxicity: a feasibility study	Dit samenwerkingsverband tussen TNO, BgVV ZEBET (Berlijn) en de Universiteit Utrecht heeft een model opgeleverd dat de verschillende fases van neurale ontwikkeling herkent. Het ontwikkelde model is zeer veelbelovend om dierproeven te vervangen in onderzoek naar neurale ontwikkelingstoxiciteit. Een compleet in-vitro DNT model om	2



Project nr.	Project titel	Toepassing	3V's
		ontwikkelingstoxiciteit op verschillende neurale fases te testen bestaat niet maar het ontwikkelde model komt zeer dicht in de buurt. Het dient daartoe nog verder verfijnd en gevalideerd te worden. Als het model gevalideerd is, kan het ook worden gebruikt voor het testen van de effectiviteit van nieuwe geneesmiddelen voor kinderen of voor het volwassen brein (b.v. bij Parkinson).	
14	0082	Modelsyteem voor target identificatie in OA kraakbeenpathologie.	1 2
		Er is een goed werkende kraakbeenafbraak assay, gebaseerd op de H4 cellijn, ontwikkeld voor de studie naar arthrose door UMC St. Radboud. Het ontwikkelde enkelvoudige kraakbeenafbraak assay heeft een flinke besparing in het aantal proefdieren opgeleverd, op dit moment naar schatting zo'n 80 (ongeveer 8%) dieren. Dit effect zal nog sterker zijn als andere onderzoeksgroepen ook van deze techniek gebruik gaan maken. Het testsysteem is eenvoudig en de cellen zijn beschikbaar voor medeonderzoekers. De enkelvoudige afbraak assay, waarbij chondrocyten direct gestimu-leerd worden met oplosbare factoren, is thans volledig operationeel en is al gebruikt in ver-schillende onderzoeksvragen.	
15	0083	Pathofysiologie van chronische longschade bij prematuren bestudeerd met 3D-celkweek als alternatief voor dierproeven.	1 2 3
		In dit project is voor de eerste keer succesvol een 3D-celkweek systeem van de alveolo-cappilaire barrière van de long geïmplemen-teerd waarmee de wondgenezing in de long-blaasjes bestudeerd kan worden. Daardoor wordt het gebruik van dieproeven terug-gedrongen. Het in vitro systeem kan ook meer fysiologisch relevante informatie geven dan de voorheen bestudeerde monoculturen. Daarnaast is de functionaliteit van het model met simpele aanpassingen uit te breiden om meerdere longziekten te bestuderen, evenals andere organen. Het project betrof een samen-werking tussen het MUMC, Maastricht, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; Katholieke Universiteit Leuven, België; Sint Joseph Ziekenhuis, Máxima Medisch Centrum – Veldhoven; en Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk.	
16	0085	Sferoid mini-brain cultures as an alternative for demyelinating diseases	1 2
		Er is een geoptimaliseerd model beschikbaar gekomen om effecten van multiple sclerose te bestuderen als alternatief voor diermodellen. De demyelinisatie in dit model is zeer reproduceer-baar en stabiel, hetgeen betekent dat het model heel geschikt is om lange termijn effecten van demyelinisatie te bestuderen en breder toe-gepast kan worden in fundamenteel en toe-gepast onderzoek naar de- en remyelinisatie. De bewerkelijkheid van het model vraagt overigens nogal wat menskracht. Het model is ontwikkeld door VU Medisch Centrum in samenwerking met Solvay Pharmaceuticals, UMCG en Biogen Inc., Cambridge.	
17	0090	Validation of a model for an ex vivo organ culture of the intervertebral disc under dynamic loading conditions	1 2
		Door VUMC in samenwerking met TNO en het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam is een orgaankweekmodel ontwikkeld waarin tussenwervelschijven van geiten afkomstig uit het slachthuis in kweek worden gehouden onder fysiologische, dat wil zeggen mechanisch belaste,	

Project nr.	Project titel	Toepassing	3V's
		omstandigheden. Het model wordt o.a. gebruikt om nieuwe diagnostische imaging technieken te valideren en is ook bruikbaar voor het in kaart brengen van processen die een rol spelen bij het ontstaan van tussenwervelschijfdegeneratie.	

Er kunnen nog twee bruikbare toepassingen worden genoemd die zijn voort gekomen uit de eerste PAD projecten. Het betreft:

1. Een kippenoogmodel van TNO dat is geaccepteerd als alternatief model voor oogcorrosiviteit door OECD en EPA
2. Een richtlijn, de chronische toxiciteitstest, die is ontwikkeld in de extended one generation studie waarbij het gaat om reproductie van toxiciteitstesten een richtlijn ontwikkeld. Deze richtlijn is mede door het RIVM geaccepteerd.

Bijlage 3 biedt een overzicht van de projecten die de doelstellingen volledig of gedeeltelijk hebben behaald met de details over het realiseren van een bruikbare toepassing.

In bijlage 4 zijn de resultaten voor de afgesloten projecten samengevat.

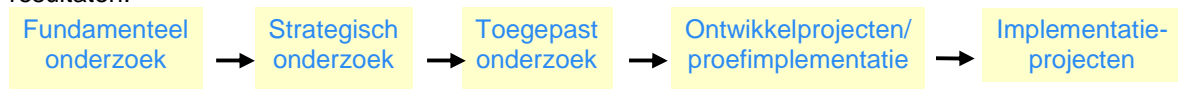
### **Succesvolle projecten**

Projecten worden succesvol geacht wanneer zij de **oorspronkelijke doelstelling van het project** hebben behaald. Dat blijkt overigens niet altijd om een toepassing te gaan.

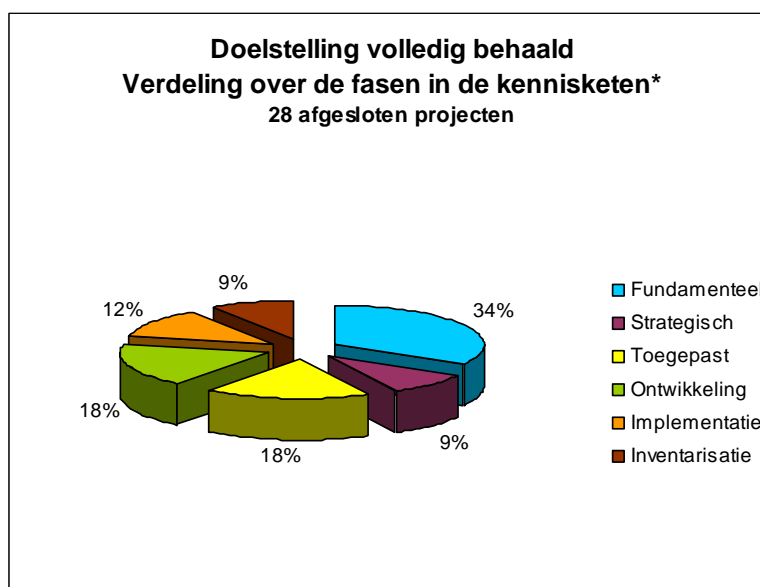
Van de 51 afgesloten projecten hebben 28 projecten (55%) de doelstelling van de oorspronkelijke projectaanvraag volledig behaald. 23 (45%) projecten hebben resultaten behaald maar niet de volledige doelstelling van de aanvraag. Hiervan haalde één project door onderzoekstechnische problemen de oorspronkelijke doelstelling niet maar leverde wel resultaten die bijdragen aan de kennis over de onderzoekstechniek.

#### *Fase in de kennisketen van succesvolle projecten*

Er is ook gekeken naar afgesloten succesvolle projecten en hun plaats in de kennisketen. De kennisketen onderscheidt de volgende stappen in het proces van fundamenteel onderzoek tot de implementatie van de resultaten:



Figuur 6 toont de verdeling van de projecten die hun doelstelling volledig hebben behaald (n=28) over de verschillende fasen van de kennisketen. In een aantal projecten wordt onderzoek verricht dat meerdere fasen betreft. In de weergegeven resultaten tellen deze projecten mee voor elke fase waaraan zij voldoen.



\* Het gaat om de relatieve verdeling. Projecten die meerdere fasen betreffen zijn in elk van de betreffende fasen meegeteld.

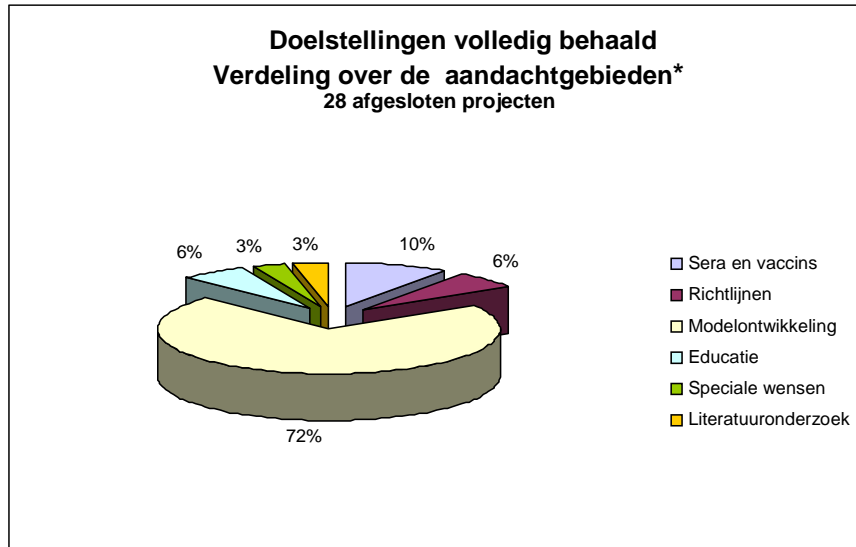
◆ Figuur 6. Verdeling van succesvolle projecten over de verschillende fasen van de kennisketen (n=28).

Ruim een derde van de afgesloten projecten die de doelstelling behaalden betreft fundamenteel onderzoek of bevat een fundamentele onderzoekscomponent. Eveneens een derde van de projecten betreft ontwikkelings- en/of toepassingsgericht onderzoek en 12% van de projecten betreft implementatieonderzoek, de laatste fase in de kennisketen. Hieruit mag worden geconcludeerd dat de opeenvolgende programma's Alternatieven voor Dierproeven, Dierproeven Begrensd I, II en III en ASAT op gebalanceerde wijze onderzoek in alle fasen van de kennisketen hebben gefinancierd. Met name de financiering van ketenonderzoek en het Dierproeven Begrensd III dat zich op translationeel onderzoek richtte - en waarin één ronde al zoveel goede onderzoeksvoorstellen opleverde dat alle financiële middelen konden worden uitgezet - hebben er aan bijgedragen dat positieve resultaten uit fundamenteel en strategisch onderzoek verder zijn getrokken naar de fase van ontwikkelings- en toepassingsgericht onderzoek. Enkele projecten heeft al de implementatiefase hebben bereikt. De meeste van deze projecten lopen nog maar er al een aantal veelbelovende tussentijdse resultaten geboekt (deze staan opgenomen in paragraaf 3.4 'Veelbelovende tussentijdse resultaten').

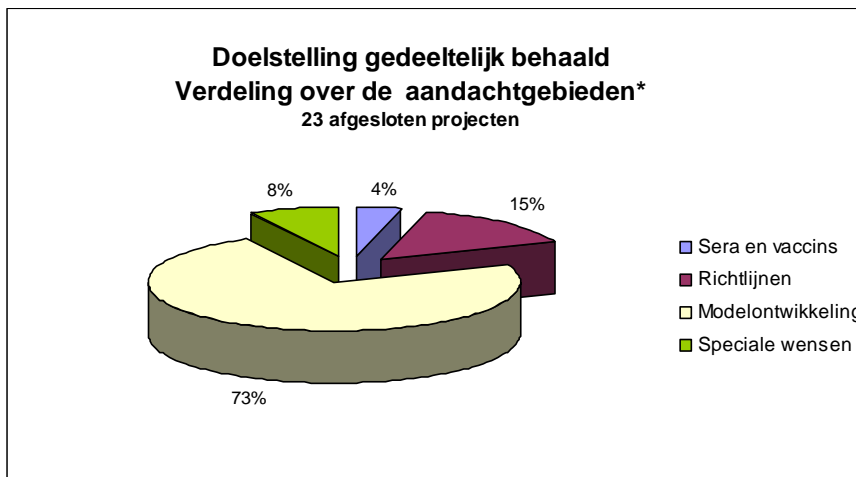
Fundamenteel onderzoek is nodig om een ontwikkeling in gang te zetten. Het resultaat na 10 jaar onderzoek ten behoeve van verfijning, vermindering en vervanging van dierproeven laat zien dat een opschuiving in de kennisketen is bewerkstelligd waarin toepassings- ontwikkelings- en implementatieprojecten gezamenlijk nu bijna de helft van alle gefinancierde projecten betreffen. Daarnaast blijft financiering van fundamenteel onderzoek nodig als voeding voor de volgende fasen in de kennisketen.

### Verdeling over de aandachtgebieden

Figuur 7 toont de verdeling van projecten die de doelstelling volledig behaalden over de aandachtgebieden en in figuur 8 is de verdeling van projecten die de doelstelling gedeeltelijk behaalden over de aandachtgebieden te zien.



◆ Figuur 7. Verdeling van succesvolle projecten over de aandachtgebieden (n=28).



◆ Figuur 8. Verdeling van gedeeltelijk succesvolle projecten over de aandachtgebieden (n=23).

Het grootste deel van de projecten die de doelstellingen geheel of gedeeltelijk hebben behaald richt zich op de ontwikkeling van alternatieve modellen.

Het betreft de ontwikkeling van onder andere:

1. (combinaties van) cellijnen voor:

- in vitro testen van (reproductie-, immuno-, eco-)toxiciteit en mutageniteit van stoffen
- het bestuderen van ziekteprocessen ( Alzheimer, reumatoïde artritis, artrose, tumoren,
- bestuderen van darmvirusinfecties

## 2. orgaanmodellen:

- leverslices voor bestudering van kinetiek en dynamiek van stoffen
- huid voor bestudering van doorlaatbaarheid van lipiden, door UV geïnduceerde veranderingen, huidcarcinomen
- vaatwand voor bestudering van vaatwand verdikking
- bloedhersenbarrière

## 3. computersimulatie/in silicomodellen/QSAR's

Twee modellen waren gedeeltelijk succesvol maar zijn ingehaald door nieuwe inzichten.

### 3.4 Veelbelovende bruikbare resultaten uit nog lopende projecten

Van de lopende projecten hebben enkelen al veelbelovende tussentijdse resultaten geboekt. In tabel 3 staan nog lopende projecten genoemd die in de tussentijdse rapportage veelbelovende bruikbare toepassingen melden. Daaronder staan in tabel 4 de stilgevallen projecten opgenomen. Deze hebben na afloop (nog) niet het nodige vervolg gekregen

❖ Tabel 3. Overzicht van **nog lopende projecten** met tussentijdse veelbelovende bruikbare resultaten.

Project nr.	Project titel	Toepassing	Status
0055	Ontwikkeling van een humaan in vitro model voor onderzoek naar de regulatie van botresorptie en botvorming.	De aanmaak en afbraak van bot en tumoruitzaaiingen in bot worden in vitro onderzocht door een model ontwikkeld aan de Erasmus MC. Het project heeft al een model opgeleverd waarbij osteoclasten en osteo-blasten samen gekweekt worden en waarbij de functie van beide celtypen en de regulatie van elkaars activiteit wat betreft botresorptie en botvorming bestudeerd kan worden. Daarnaast zijn er een aantal belangrijke wetenschappelijke resultaten bereikt die bijdragen aan het begrip over de balans tussen osteoblast en osteoclast activiteit. Zo is een nieuw feedback systeem ontdekt waarin osteoclasten invloed hebben op de osteoblast activiteit en zo de eigen vorming reguleren.	LOPEND
0072	Selection of valid and mechanistically based SARs (structure-activity relationship) for skin irritation, sensitisation and acute oral toxicity.	Voor de nieuwe wetgeving voor chemicaliën REACH zal een effect- en risicobeoordeling van duizenden stoffen nodig, waarvoor veel proefdieren nodig zijn. De tot nu toe door het RIVM geteste modellen kunnen worden gebruikt ter vervanging van dierproeven maar deze modellen moeten nog gevalideerd worden. Met name twee testen voor huidirritatie kunnen het gebruik van proefdieren vervangen mits voor onzekere voorspellingen een vangnet wordt ingebouwd gebaseerd op in-vitro testen.	LOPEND
0075	Development and validation of in vitro bioassays for thyroid hormone receptor mediated endocrine disruption.	Er is al een cellijn ontwikkeld door de WUR waarmee op zeer gevoelige en betrouwbare wijze de interactie van stoffen met de schildklierhormoonreceptor gemeten kan worden. Deze methode is inmiddels geoptimaliseerd en gevalideerd met bekende schildklierhormoonverstorende stoffen. Ook is er een basis gelegd voor een set cellijnen waarin bovengenoemde eigenschappen zijn verenigd met de capaciteit om in de cel stoffen te bio-activeren zoals dat ook in het lichaam gebeurt. Dit werkt al in de proeffase. De	LOPEND

		EPA (VS) vindt de cellijn zo relevant dat ze deze voor in hun robotics systeem willen testen met 10.000 stoffen. Wat nog ontbreekt is de uitvoering van een aantal casussen waarbij voor een klein aantal zeer verschillende schildklierhormoon-verstorende stoffen getest worden met de in vitro schildklierhormoon testbatterij inclusief de nieuwe cellijnen om te kunnen toetsen of de testbatterij compleet en betrouwbaar genoeg is voor een betrouw-bare screening.	
0089	Supporting literature research to 3R alternatives and meta-analysis of animal experiments	UMC Radboud ontwikkelt een publicatie-checklist, die alle noodzakelijke items bevat, die een wetenschapper in dier-experimentele publicaties zou moeten beschrijven om goede kwaliteit te leveren.	LOPEND
0094	Analysis of 3R opportunities in the development, preclinical testing, production and routine quality control of vaccines	Een review artikel naar de mogelijkheden en beperkingen van genomics artikelen en PBK modellen als toepassingsmogelijkheid bij 3V vraagstukken.  (PBK modellen worden gebruikt voor het modelleren in het extrapoleren van in- vitro data naar het intacte organisme).	LOPEND
0097	Validation of the comet assay using 3D skin models	Op basis van de behaalde resultaten blijkt humane huid een robuust model te zijn en de eerste pre-validatie data zijn veel-belovend, echter zal er nog verder onderzoek moeten volgen om dit te bevestigen alvorens de methode daadwerkelijk breder geaccepteerd en geïmplementeerd zal worden. In het bijzonder zal er nog onderzoek verricht moeten worden op het gebied van metabolisme. Er zal geprobeerd worden aansluiting te vinden bij bestaande projecten op dit gebied.	LOPEND
0102	Human stem cell-derived cardiomyocytes: a new sophisticated tool to improve efficacy in anti-arrhythmic safety pharmacology	Er is een nieuw farmacosafety model in humane cardiomyocyten ontwikkeld dat bijwerkingen van cardiale en niet-cardiale geneesmiddelen op het hart kan detecteren, een nieuw model voor cardiac drug discovery. In het onderzoek is aangetoond dat de recent ontdekte CPCs, elektrische eigenschappen hebben die in hoge mate lijken op die van de volwassen humane hartspiercel hetgeen een belangrijk voorwaarde is om als nieuw testmodel te kunnen fungeren. Ook reageren ze zoals gewenst op het beïnvloeden van de normale elektrische activiteit. Met de andere soort, de hES, is getoond dat celclusters kunnen worden geselecteerd op basis van hun klopfrequentie en elektrische eigenschappen om het effect van IKr blokkers te testen. De geselecteerde clusters reageerden dusdanig goed op de IKr blokkers dat de hierdoor ontstane ritmestoornissen dusdanig goed voorspelt konden worden dat de betrouwbaarheid ervan op zijn minst gelijk is aan die van huidige proefdiermodellen. Inmiddels zijn er op deze wijze 4 medicamenten getest. Er wordt verwacht dat stam cel afgeleide hartspiercellen een evengoed zo niet beter en meer betrouwbaar model zullen vormen als conventionele proefdiermodellen met betrekking tot het testen van geneesmiddelen in relatie tot pro- en anti-aritmische eigenschappen.	LOPEND
1002	Implementation of (Q)SAR and	Eerder werkte de WUR met succes aan een in vitro -	LOPEND

physiologically-based kinetic (PBK) modeling techniques into a (Q)SAR-PBK approach for predicting dose-response relationships for rat and human and deriving safe exposure limits in risk assessment practice

in silico methode voor de voorspelling van toxiciteit bij herhaalde doses en een proof-of-principle daarvan. Nu wordt er verder gewerkt aan het combineren van kennis van QSAR (quantitative structure activity relationships) en PBK modellen tot een geïntegreerd model voor het voorspellen van in vivo reacties van chemicaliën en het valideren van dit geïntegreerde model. Communicatie met betrekking tot dit model naar de regelgevende autoriteiten om implementatie van het model te bewerkstelligen is het belangrijkste doel. Hiervoor wordt samengewerkt met stakeholders en autoriteiten zoals ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods), ECHA (European Chemical Agency), EFSA (European Food Safety Authority) en met andere regelgevende autoriteiten zoals als o.a het RIVM, OECD, SCOEL en relevante industriële platforms als IVTIP, CEFIC en ECETOC en wordt aansluiting gezocht met personen die direct betrokken zijn bij veiligheidstesten bij organisaties als TNO.

Deze tussentijdse resultaten zijn allen een opstap naar een volgende fase in de kennisketen, waarvan één project (1002) aan de laatste fase, de implementatie van de methode, werkt. Dit betekent dat de overige projecten nog niet de fase van implementatie hebben bereikt. Hier is nog financiële middelen voor nodig

### **Stilgevallen projecten**

Negen afgesloten projecten (18%) konden na afloop geen financiering vinden voor het nodige vervolgonderzoek op positieve resultaten. Onderzoek dat niet volledig de doelstelling behaalt, levert wel informatie op die anderszins bruikbaar is. Daarom zijn in deze analyse de projecten meegenomen die de doelstellingen weliswaar gedeeltelijk behaalden maar bruikbare informatie opleverden. Tabel 4 geeft een overzicht van projecten die na afloop nog niet het nodige vervolg hebben kregen.

❖ Tabel 4. Overzicht van projecten die nog niet het nodige vervolg kregen op positieve resultaten: projectdoel, resultaat en reden van stilvallen

Doel van het project	3V's	Resultaat	Reden geen vervolg
Validatie van een 3D-simulatiemodel voor orthodontische tandverplaatsing - PAD	V1	Op een termijn van 2-5 jaar zou het model toegepast kunnen worden	Geen financiering
Een model dat toxiciteit kan voorspellen. Daartoe op moleculair niveau het werkingsmechanisme onderzoeken van het effect van chemische stoffen op een cel.	V1 V3	Beoogde doel is achterhaald maar de verkregen gegevens zijn interessant voor verder onderzoek	Geen financiering
Een alternatieve benadering voor het veiligheidsonderzoek van bestaande chemische stoffen (Exploratie van de 3-V-benadering, een pilot-project).	V1 V2	Uitkomst positief	Geen financiering
Development of in vitro test strategies for reproductive toxicity on male germ cell line.	V1	Doelstelling deels behaald, wellicht is octrooi mogelijk maar dit is nog een te vroeg stadium	Geen financiering

Doel van het project	3V's	Resultaat	Reden geen vervolg
Human endpoints and in vitro alternatives for sensitized genotoxicity screening.	V2	Doelstelling deels behaald, de toepassing van het model vereist nog acceptatie door de regelgevende instanties, hetgeen voorwerk vereist	Geen financiering
Development of validated organotypic in vitro models leading to improved therapy of skin cancer.	V2	Uitkomst positief	Geen financiering, vervolg aanvraag afgewezen
Pre-validatie van dynamische systemen voor het testen van biotransformatie en/of immunogemedieerde toxiciteit gebruik makend van gestandaardiseerde combinaties van cellijnen.	V1 V2	Identificatie van toxiciteit is mogelijk maar niet volgens het beoogde systeem. Er zijn 2 protocollen opgesteld.	Nog onduidelijk of er vervolgonderzoek komt
Refining arthritis research: reduction of discomfort in arthritic rats.	V3	Code of practice niet gelukt, wel gegevens verkregen interessant voor vervolg onderzoek	Nog geen vervolgaanvraag
Validatie van humane vena saphena orgaancultures als modelsysteem voor neointima vorming/hyperplasie	V1 V2	Het model geeft een vergelijkbaar resultaat als de dierproeven echter of het volledig is gevalideerd is onduidelijk.	De toelevering van de vaatjes is een belemmering. Een alternatieve supply route is nu gevonden: gestripte spataders.

In het project "Validatie van humane vena saphena orgaancultures als modelsysteem voor neointima vorming/hyperplasie" project is een methode ontwikkeld maar is deze nog niet gevalideerd. Het project "Refining arthritis research: reduction of discomfort in arthritic rats" is het beoogde doel, een code of practice, niet gehaald maar zijn wel gegevens verkregen die interessant zijn voor een vervolgstudie. Het project "Pre-validatie van dynamische systemen voor het testen van biotransformatie en/of immunogemedieerde toxiciteit gebruik makend van gestandaardiseerde combinaties van cellijnen". heeft de doelstelling behaald maar niet met het beoogde systeem. Of er een vervolg komt op de resultaten is ZonMw niet duidelijk.



## 4. Beschouwing

### 4.1 Inleiding

Gezien de behaalde resultaten aan de hand van de doelstellingen van het programma en van de projecten, kan worden gesteld dat in de opeenvolgende programma's Alternatieven voor Dierproeven, Dierproeven Begrensd I en II met succes is en wordt gewerkt aan 3V modellen. 33% van de afgesloten projecten heeft inmiddels geleid tot een toepasbaar 3V model. Met name modelontwikkeling op het gebied van de toxicologie en de sera en vaccins is en wordt gewerkt aan 3V modellen. In deze gebieden worden veel proefdieren gebruikt. Door het ontwikkelen van 3V modellen zijn er minder proefdieren nodig.

### 4.2 Proefdieren

Het aantal proefdieren dat wordt teruggebracht door toepasbare en in deze programma's ontwikkelde 3V modellen valt moeilijk in kaart te brengen. Het verschilt per onderzoeksgebied en onderzoeksfase hoeveel proefdieren voor een bepaalde test nodig zijn en welk deel voor een 3V model in aanmerking komt. Er zijn ook nog geen meetmethoden om deze vervanging en vermindering goed te kwantificeren. Onderzoekers op het gebied van sera en vaccins en toxicologie geven aan dat men er eigenlijk niet aan ontkomt om in een bepaalde fase van het onderzoek proefdieren te gebruiken. In die fase moet dan ook vooral worden ingezet op vermindering en verfijning.

### 4.3 Bevorderende factoren

De motivatie van de onderzoekers naar toepasbare 3V modellen is doorgaans hoog en het onderzoek grondig. Financiering van vervolgonderzoek voor een veelbelovend model is noodzakelijk om tot een uiteindelijk toepasbaar alternatief te kunnen komen. Hierbij dient te worden aangetekend dat onderzoek dat niet volledig de doelstelling haalt wel informatie oplevert die anderszins bruikbaar is. De verankering van veelbelovende resultaten uit 3V modelonderzoek wordt aanmerkelijk versterkt wanneer het vervolgonderzoek door consortia wordt uitgevoerd. Consortia hebben meer draagkracht, met name wanneer ook wordt samengewerkt met de industrie of organisaties die betrokken zijn bij het opstellen van richtlijnen of regelgeving. Door kennisdeling in de consortia blijft de kennis aanwezig bij bijvoorbeeld het vertrek van de onderzoeker.

### 4.4 Belemmerende factoren

Van de projecten die de doelstelling deels hebben gehaald stuiten enkelen tijdens het onderzoek op problemen met het verkrijgen van het gewenste materiaal, op problemen met het aanvankelijk veelbelovende model zelf of op problemen met de regelgeving.

Voor noodzakelijk vervolgonderzoek op positieve resultaten is de bottleneck het gebrek aan financiële middelen. Vooral de financiering van het laatste traject ten behoeve van regelgeving - een weinig spannend maar noodzakelijk traject - is moeilijk te verwerven. Hierdoor dreigen positieve resultaten die klaar zijn voor toepassing alsnog te stranden. Hiertoe behoort ook het validatie traject van modellen. Daarnaast zijn ook inspanningen en een budget nodig om opname in de regelgeving te realiseren. Daar komt bij dat regelgevers en risicobeoordelaars extra voorzichtig zijn, en soms ook moeilijk te overtuigen, om alternatieven op te nemen.

Het vroegtijdig stilvallen van 3V onderzoek motiveert de onderzoeker niet en gaat ook ten koste van diens attitude.

Een onderzoeksproject dat afhankelijk is van een enkele persoon is kwetsbaar als deze persoon om welke reden dan ook wegvalt. Dit geldt met name voor het doorzetten naar vervolgonderzoek.

### 4.5 Conclusie

Er zijn uiteenlopende modellen c.q. alternatieven ontwikkeld die variëren van cellijnen tot interactieve computermodellen voor educatie. Ketenfinanciering is een vereiste om ervoor te zorgen dat veelbelovende modellen naar een bruikbare toepassing worden geleid. Het is daarbij belangrijk dat alle belangrijke stakeholders binnen die keten betrokken zijn in - bij voorkeur - het consortium dat het project uitvoert. Financiering van het laatste traject voor de validatie van modellen en de implementatie van regelgeving vereist speciale aandacht. Anders dreigen positieve resultaten die na jaren investeren klaar zijn voor toepassing alsnog te stranden.

## Bijlage 1: Financiering Programma's

❖ Tabel A. Financiering van de programma's PAD en Dierproeven Begrensd I

<b>Financier</b>	<b>Bedrag</b>
Toezegging Ministerie van VWS	€ 4.980.936
Toezegging Stichting Fondsenwerving	€ 1.678.987
Toezegging Ministerie van Defensie	€ 15.882
Toevoeging Ministerie van VWS (evaluatie WOD)	€ 113.445
Koningin Wilhelmina Fonds	€ 50.000
Bijdrage DPB	€ 478.576
<b>Totaal bedrag beheerd door ZonMw t.b.v. AvD</b>	<b>€ 7.317.826</b>

Stand van zaken per 17 februari 2011

❖ Tabel B. Financiering Dierproeven Begrensd II, gespecificeerd per 17 februari 2011

<b>Financier</b>	<b>Bedrag</b>
Toezegging Ministerie van VWS	€ 4.230.000
Toezegging Ministerie van OC&W	€ 728.000
Toezegging Ministerie van Defensie	€ 45.000
ZonMw	€ 523.214
Organon	€ 30.000
GlaxoSmith Kline	€ 8.000
Astra Zeneca	€ 5.000
Sophia vereniging tot bescherming van dieren	€ 7.000
Nederlandse Vereniging tot Bescherming van Dieren	€ 25.000
Vereniging Proefdiervrij	€ 7.500
Intervet B.V.	€ 30.000
Notox B.V.	€ 30.000
Nederlandse Hartstichting	€ 50.000
<b>Totaal bedrag beheerd door ZonMw t.b.v. DPB II</b>	<b>€ 5.718.714</b>

❖ Tabel C. Financiering Dierproeven Begrensd III, gespecificeerd per 17 februari 2011

<b>Financier</b>	<b>Bedrag</b>
Toezegging Ministerie van VWS	€ 1.200.000
Toezegging ZonMw	€ 1.000.000
Vereniging Proefdiervrij	€ 300.000
<b>Totaal bedrag beheerd door ZonMw t.b.v. DPB III</b>	<b>€ 2.500.000</b>

❖ Tabel D. Financiering ASAT 2010, gespecificeerd per 17 februari 2011

<b>Financier</b>	<b>Bedrag</b>
Toezegging Ministerie van VWS	€ 1.000.000
<b>Totaal bedrag beheerd door ZonMw t.b.v. ASAT 2010</b>	<b>€ 1.000.000</b>

## Bijlage 2: Samenvatting Evaluatie Dierproeven Begrensd (I)

In 2000 heeft ZonMw de taak van het Platform Alternatieven voor Dierproeven overgenomen. Hiertoe ontwikkelde ZonMw het programma "Dierproeven Begrensd". De doelstelling van dit programma was om bij te dragen aan de vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven in Nederland en zo mogelijk daarbuiten. In het programma lag de nadruk op de ontwikkeling van toepassingsmogelijkheden en het toepasbaar maken van alternatieven voor dierproeven. Het programma richtte zich op zes geformuleerde aandachtsgedebieden waarin de "drie V's", humane eindpunten en toepassing integraal aan de orde dienden te komen. Deze zes aandachtsgedebieden betroffen: sera en vaccins, opstellen van richtlijnen voor testen, ontwerp en toepassing van onderzoeksmodellen, onderwijs, (eco)toxicologie en andere speciale wensen en verspreiding. Het laatste aandachtsgedebied is ingevuld door de NCA.

In de aanloop periode naar de goedkeuring van het programma Dierproeven Begrensd die duurde van 1999 tot 2000 zijn nog eens 13 projecten gehonoreerd onder verantwoordelijkheid van het PAD. De programmacommissie was verantwoordelijk voor het beheren de selectie van relevante projecten. De wetenschappelijke commissie beoordeelde de kwaliteit van de projecten waarvoor subsidie werd aangevraagd. De looptijd van het programma bedroeg 4 jaar, van 2000 tot 2003. De late goedkeuring van het Ministerie van VWS bracht vertraging in de uitvoering van het programma. Er werden in totaal drie open inschrijvingsronden voor subsidie uitgezet. Voor de evaluatie van de Wet op de Dierproeven werd een extra budget verstrekt. De verantwoordelijkheid voor communicatie en implementatie activiteiten op het gebied van alternatieven voor dierproeven werd uitbesteed aan het NCA.

Tweederde deel van alle projecten (PAD en DPB I) richtte zich op de ontwikkeling van modellen. Het merendeel van de projecten van DPB I beoogt vervanging van proefdieren door andere technieken. Meer dan de helft van de projecten richt zich ook op vermindering van het proefdiergebruik en éénderde van de projecten beoogt vermindering van het ongerief voor dieren. De PAD1999-2000 richten zich voornamelijk op vervanging van proefdieren. Het programma Dierproeven Begrensd bevat projecten en activiteiten op alle zes deelgebieden. In het programma Dierproeven Begrensd beoogde éénderde van de projecten een bijdrage te leveren aan het opzetten van een testsysteem voor algemene doeleinden en bijna de helft beoogde een bijdrage te leveren aan de opzet van een testsysteem dat geschikt is voor industriële toepassing. In het PAD1999-2000 traject was een bijdrage van projecten aan het opzetten van testsystemen veel lager. Ongeveer éénderde van de projecten had bruikbare resultaten opgeleverd. Op het gebied van inventarisering, stimulering en coördinatie zijn diverse activiteiten ondersteund.

Het programma Dierproeven Begrensd ondersteunde onderzoeksgebieden die ten tijde van het PAD onderbelicht zijn gebleven. Met name de pluriformiteit in het programma draagt bij aan het bereiken van een breed veld van onderzoekers die met proefdieren werken. Het gebruikmaken van standaard voortgangsverslagen en eindverslagen om projecten te begeleiden biedt een goede mogelijkheid om de kwaliteit van projecten te volgen. Voor de houdbaarheid van resultaten is het belangrijk dat er een vervolg komt op veelbelovend onderzoek.

Omdat proefdiergebruik en het onderzoek naar het gebruik van alternatieven voor dierproeven vooral een mentaliteitskwestie is, is bewustmaking van alle onderzoekers die met proefdieren gaan werken, de doelgroep, een goede methode. Verspreidings- en stimuleringsactiviteiten blijven in dit kader een zeer belangrijk component. Ook het selecteren van meerdere kleine projecten draagt bij aan de verspreiding en stimulering van alternatieven voor dierproeven. Mogelijk worden uit economisch oogpunt diverse alternatieven voor proefdiergebruik stilziggend geïmplementeerd.

De evaluatiecommissie concludeert dat het programma Dierproeven Begrensd onder de gegevens voorwaarden aan de verwachtingen kan voldoen mits de projecten naar belofte presteren.

Prioritering voor de toekomst: aandacht voor de domeinen waarin grootschalig proefdieren worden gebruikt, aandacht voor vervolgstudies van veelbelovende projecten, aandacht voor de vermindering van het ongerief van proefdieren binnen onderzoeksdomeinen waarin voorlopig nog moeilijk aan alternatieven wordt gedacht.

Het resultaat van fundamenteel onderzoek kan in economische zin beschouwd worden als het ruwe product. Het vervolgtraject is van belang om tot een eindproduct te komen dat bruikbaar en verhandelbaar is. Dit geldt met name voor een programma dat bij uitstek toepassingsgericht is, zoals een programma Alternatieven voor Dierproeven. Daartoe moet er wel stimulans zijn voor onderzoekers en onderzoeksinstellingen om zich bezig te houden met een vervolgtraject. Dit vervolgtrajectonderzoek is meestal wetenschappelijk weinig interessant maar het betreft noodzakelijk onderzoek om tot een eindproduct, de implementatie van een toepassing te komen. Het afrekenen van instituten en onderzoekers op hun presteren op innovatief wetenschappelijk gebied, uitgedrukt in publicaties in de toptijdschriften van een vakgebied is voor het betreden van een vervolgtraject niet stimulerend. Naast het accent op vervolgonderzoek dient enige ruimte te blijven voor innovatief fundamenteel onderzoek, mede om een breed draagvlak voor alternatieven voor dierproeven te behouden.

De mix van meer toepassingsgericht en fundamenteel onderzoek heeft het programma een wat marginale uitstraling bezorgd. Daarom beveelt de evaluatiecommissie aan om in een volgend programma twee stromen te onderscheiden: 'fundamenteel onderzoek' dat leidt tot een ruw product in de vorm van publicaties en 'vervolgonderzoek' dat leidt tot een half- of eindproduct, de toepassing. Deze tweedeling dient ter ondersteuning doorgevoerd te worden in de vertegenwoordiging in de programmacommissie en in de budgettering van een vervolgprogramma op Dierproeven Begrensd.

ZonMw beheerde in totaal € 6.789.250 voor alle overgedragen oude PAD projecten, het programma Dierproeven Begrensd en de evaluatie van de Wet op de dierproeven. Hiervan was € 2.700.000 vrij besteedbaar in het programma Dierproeven Begrensd.

## Bijlage 3: Overzicht van afgesloten projecten

Totaal: 51 projecten

**Tabel A: Projecten die de doelstelling volledig hebben behaald (n=28)**

\* zie onderaan de tabellen de afkortingenlijst

Projectomschrijving (beknopt)	Aandachts gebied*	Kennisketen*	Toepassing*	3V's*	ZonMw nummer
Pilot naar lever tox zonder dieren	MO	Ont	J	1	00001
Testkit voor doorlaatbaarheid van huidlipiden (na vv)	MO	Ont	J	1 2	0029
Aantal neuronale cellijnen met een voorspellende waarde voor in vivo situatie als vervanging van transgene Alzheimer muizen. Heeft toentertijd geleid tot vervanging en vermindering. Huidige toepassing onbekend	MO	Toe	J	1 2 3	0030
NOAEL kan worden vervangen door benchmarkbenadering. Doorgezet naar activiteiten voor implementatie in diverse gremia	MO	Toe	N	2 3	0034
Gevalideerd model voor bepaling van effecten van organochloorverbindingen in bloedmonster of stuitklierolie (vogels) i.p.v. in levers van daarvoor op te offeren proefdieren	Sw	Ont	J	1 2	0037
Antigeen is gekarakteriseerd en kan gebruikt worden voor in vitro kwaliteitscontrole. Vervolgonderzoek is bezig. Financiering niet bekend	SV	Toe	N	1 2	0039
Gecombineerde test voor difterie- en tetanus vaccins	SV MO	Toe	J	1 2	0045
CD-Rom (ook in Engels) voor onderwijs waarin humane(r) eindpunten worden getoond. Vervolg voor omzetting tot website 0086 (lopend)	ED	Toe	J	3	0046
drie veelbelovende in vitro modellen voor leverfibrose. Vervolg 0098 (lopend): Prevalidatie model voor leverfibrose.	MO	Fo	N	1	0047
Cellijnen ontwikkeld voor onderzoek naar pathogenese en en behandeling van artrose en ontwikkeling van kraakbeen tissue engineering	MO	Fo	J	1 2	0048
Onderwijsmodel, interactief computerrmodel,	ED	Ont en im	J	1	0050
Een nieuw model voor kraakbeenafbraak in reumatoïde artritis is ontwikkeld. Ondertussen via TNO op de markt gebracht	MO	Str	N	1 2	0051
Geconditioneerd invriezen van prostaatumoren mogelijk gemaakt, waardoor halvering van aantal muizen is bereikt.	MO	Fo	N	1 2	0052
Model is ontwikkeld voor botresorbtië en botvorming. Vv 0081 (ook toepassing buiten eigen gebied), vv 1021 validatiestudie (lopend)	MO	Ont	N	1 2	0055
Tumorcellijnen zijn ontwikkeld voor werkzaamheidstesten nieuwe therapeutica	MO	Fo	J	2 3	0056
Er is een bloed-hersenbarriere model ontwikkeld. Doordat onderzoeker niet meer werkzaam is ontbreekt informatie over implementatie	MO	Fo	J	2	0057
Nieuwe benadering evaluatie toxiciteit. Pilot uitkomst positief. Echter geen vervolg	MO	Toe	J, maar niet gevalideerd	1 2	0058
Voor tetanustoxoid immunogeniteit model, zonder dieren. Haalbaarheidstudie, positief, 0073 is vervolg (lopend)	SV MO	Str	N	1	0060
In vitro huid reageert als in vivo op UV geïnduceerde veranderingen. Vv 0079 (verdere ontwikkeling), gedeeltelijk resultaat	MO	Fo	N	2	0062
Aanzet tot QSAR modellen. Verdere ontwikkeling in vv 1002 (lopend) en 1006 (lopend)	MO	Fo	N	2 3	0066

Projectomschrijving (beknopt)	Aandachts gebied*	Kennisketen*	Toepassing*	3V's*	ZonMw nummer
Het proof-of-principle van toxicogenomics biomarkers voor classificatie van (niet) genotoxische carcinogenen. Verdere ontwikkeling BioChip, vv via STW (vv van 0061)	MO RL	Im str	N	2 3	0078
Model (van 0055) verder ontwikkeld voor metastasenstudies van prostaatkanker	MO	Fo en im	N	1 2 3	0081
In vitro kraakbeen assay voor onderzoek naar o.a. artrose	MO	Fo Im	J	1 2	0082
3D-celweke systeem van de alveolo-cappilaire barrière	MO	Fo	J	1 2 3	0083
Model sferoid mini-brain voor onderzoek demyelinisatie. Model ontwikkeld maar niet meer in gebruik door vertrek experts en gebrek aan vraagstelling	MO	Fo	J	1 2	0085
Orgaankweekmodel ontwikkeld dat wordt gebruikt om nieuwe diagnostische imaging technieken te valideren.	MO	Fo en ont	J	1 2	0090
Zoekproces naar alternatieven voor dierproeven is in kaart gebracht	RL (en database)	Inv	N	1 2 3	0092
Onderzoek naar risk-assessment strategieën	LO	Ont inv	N	1 2	0093

**Tabel B: Projecten die de doelstelling gedeeltelijk hebben behaald (n=23)**

Projectomschrijving (beknopt)	Aandachts gebied*	Kennisketen*	Toepassing*	3V's*	ZonMw nummer
Humane orgaanculture is ontwikkeld, met ander materiaal bruikbaar, maar niet gevalideerd. Belemmering toevoer materiaal.	MO	Str	N	1 2	0031
Validatie tandverplaatsingsmodel. geen vervolg financiering. Ondertussen is model deels gevalideerd, maar moet aangepast worden voor implementatie.	MO	Str	N	1	0032
Doelstelling gedeeltelijk behaald. Er zijn vissencellijnen ontwikkeld maar zijn niet uitgetest. Eindverslag en verdere info ontbreekt.	SW	Ont	N	2 3	0033
In vitro model voor ischemie-reperfusieschade is opgezet maar bleek niet perfect. Model heeft doelstelling niet gehaald, maar wel geleid tot gerichter proefdiergebruik=vermindering/verfijning	MO	Ont	N	1 2	0035
Genetische manipulatie en klonen van parasiet kan nu in vitro. Proefdiervermindering. Vv proj afgewezen.	MO	Fo	Onbekend	1 2	0036
Doelstelling gedeeltelijk behaald. Begin van QSAR tijdperk. Model werkte niet optimaal. Onderzoeker naar andere werkring. Geen vervolg.	MO	Ont	N	1 2 3	0038
Identificatie van toxiciteit met model mogelijk, maar niet met beoogd systeem. Vervolg nog onduidelijk	MO	Ont	Onbekend	1 2	0040
Cellijnen zijn ontwikkeld, maar de beoogde viruskweeksystemen zijn niet gelukt. Doelstelling niet behaald, maar verkregen resultaten worden verwerkt in een ander programma. Vervolg NWO gelden. Verdere informatie ontbreekt.	Mo	Toe	N	1 2	0044
Eerste genomie studies. Beoogde doel achterhaald, maar gegevens hebben verder onderzoek mogelijk gemaakt	MO	Fo	N	1 3	0049
Haalbaarheidsonderzoek naar een Humane weefselbank, gaf geen aanleiding voor vervolg	SW	Im	N	2	0053
Ontwikkeling biochip. vv 0078 positief vv via STW	MO	Toe	N	2 3	0061
Een in vitro model voor immuunmodulatie van RSV en mogelijke RSV vaccins. Verdere ontwikkeling noodzakelijk.	SV MO	Toe	Onbekend	2 3	0063

Projectomschrijving (beknopt)	Aandachts gebied*	Kennisketen*	Toepassing*	3V's*	ZonMw nummer
Ontwikkeling model reprotox male germ cells. Vv nodig, geen financ.	MO	Str	N	1	0067
Celsysteem dat mutagene en clastogene stoffen kunnen detecteren. vv nodig	RL MO	Str	N	1 2 3	0068
Ontwikkelde model blijkt niet goed toepasbaar. Code of practice niet gelukt, wel gegevens verkregen voor eventueel vervolg.	MO	Fo	N	2 3	0069
Analyse proefdiergebruik bvoor wettelijke eisen. vv met ECVAM, positief	RL	Str	Onbekend	1 2 3	0070
Wel QSARS ontwikkeld maar nog niet geimplenteerd. Implementatie nu bereikt met gelden van VROM	MO RL	Str	Niet binnen project	2	0072
Biochip voor ADME studies ontwikkeld. VV via andere onderzoeksgroepen	MO	Fo im	J	1 2	0074
Ontwikkeling flowkamer	MO	Fo Im	J	1 2 3	0076
In vitro neurotox test. VV via andere bronnen nodig voor validatie	Mo RL	Im	J	2	0077
Nog niet robuust genoeg huidmodel voor kankeronderzoek. Zie ook 0062. Vv afgewezen in DB.		Fo	N	2	0079
Ontwikkeling huidmodel voor studie specifieke biochemische route. VV wordt uit eigen middelen betaald	MO	Fo	N	1 2	0084
Ontwikkeling T-cel activatie assay. Vv buiten ZonMw	MO	Toe	N	1 2	0096

## Overigen

Workshop "Towards better in vitro methods: the replacement of foetal bovine serum", rapport gepubliceerd	MO	Inv	Workshop rapport	1 3	0059
--	----	-----	------------------	-----	------

## Verklaringen afkortingen in tabel A en B\*

### Aandachtsgebieden

SV=sera en vaccins

RL=richtlijnonderzoek

MO=modelontwikkeling

ED=educatie

SW=speciale wensen (bv defensie)

LO=literatuuronderzoek

### Kennisketen

Im=implementatie

Fo=fundamenteel onderzoek

Ont=ontwikkel

Toe=toegepast

Str=strategisch

Inv=inventarisatie

### Toepassing

J=Ja

N=Nee

### 3V's

1=vervanging

2=vermindering

3=verfijning

### ZonMw nummer

nummer uit de totaalijst (spreadsheet) van deze programma's die ZonMw heeft opgesteld voor de analyse.

## Bijlage 4. Samenvatting resultaten van afgesloten projecten

\* Noot: de aangegeven getallen zijn relatief omdat sommige projecten een combinatie van fasen in de kennisketen en/of aandachtgebieden betreffen. In dat geval tellen deze projecten mee in elk van de betreffende fasen of aandachtgebieden. Hierdoor kan de som van het aantal projecten het totaal aantal van de projecten overschrijden.

### Afgesloten projecten die de projectdoelstelling volledig hebben behaald (n=28)

Fase in kennisketen	Aantal projecten*	Aandachtgebied	Aantal projecten*
Implementatie	4	Sera en vaccins	3
Fundamenteel	11	Richtlijnen	2
Ontwikkeling	6	Modelontw	22
Toegepast	6	Educatie	2
Strategisch	3	Speciale wensen	1
Inventarisatie	3	Lit. onderzoek	1

### Afgesloten projecten die de doelstelling gedeeltelijk hebben behaald (n=23)

Fase in kennisketen	Aantal projecten*	Aandachtgebied	Aantal projecten*
Implementatie	4	Sera en vaccins	1
Fundamenteel	7	Richtlijnen	4
Ontwikkeling	4	Modelontw	19
Toegepast	4	Educatie	0
Strategisch	6	Speciale wensen	2
Inventarisatie	0	Lit. onderzoek	0

### Afgesloten projecten die de doelstelling volledig of gedeeltelijk hebben behaald en hebben geleid tot een toepassing (n=17)

Fase in kennisketen	Aantal projecten*	Aandachtgebied	Aantal projecten*
Implementatie	5	Sera en vaccins	1
Fundamenteel	8	Richtlijnen	5
Ontwikkeling	4	Modelontw	15
Toegepast	3	Educatie	2
Strategisch	0	Speciale wensen	1
Inventarisatie	1	Lit. onderzoek	0