



Briefrapport 380001001/2010
Drs. S.A.M. Deleu et al.

Programmeringsstudie Alternatieven voor Dierproeven - Deel 1

Samen vervangen, verminderen en verfijnen

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.Bessems

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 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 systeembioïogie 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 proefdierlijke 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 controversale 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 teruggedrepen 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 diermodellen 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 diermodellen 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 aanbrenge 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 dichterbij 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 onderzoeks rondes 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.

| | Omvang probleem | | | Slagingskans | | | Impact | | | | | Omvang | Slagingskans | Impact |
|--|----------------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------|--------------|--------|
| | aantal dieren | diersoort | ongerief | technische mogelijk-heden | aanwezige relevante onderzoeks-focus | korte-termijn-doelen | strategische benadering versus model-ontwikkeling | specifieke technieken | efficiëntie | inter-nationale profilering | inter-nationale spin-off | | | |
| | <i>wegingsfactor</i> | | | <i>x 2</i> | | | <i>x 2</i> | | | | | | | |
| Funderend/fundamenteel onderzoek | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Humaan</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| Farmacologisch en immunologisch onderzoek ontwikkeling van biologische producten ontwikkeling van geneesmiddelen | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Biologisch onderzoek biologisch onderzoek | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Medisch onderzoek kanker onderzoek hart- en vaatziekten geestesziekten of ziekten aan zenuwstelsel overige ziekten andere lichamelijke kenmerken | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| <i>Veterinair</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| Farmacologisch en immunologisch onderzoek ontwikkeling van biologische producten ontwikkeling van geneesmiddelen | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Biologisch onderzoek biologisch onderzoek | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Medisch onderzoek het gedrag van dieren ziekten bij dieren | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| <i>Overig</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| Overig veldbiologisch onderzoek | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Toegepast onderzoek | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Kwaliteitsbewaking</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>humaan</i> biologische producten geneesmiddelen | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| <i>veterinair</i> biologische producten geneesmiddelen | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Risicobeoordeling biologische producten geneesmiddelen overige mogelijk schadelijke stoffen | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Diagnostiek | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| Proefdiergebruik in het onderwijs | * | * | * | | | | | | | | | | | |
| <i>legenda bij waardering van criteria</i> | | | | | | | | | | | | | | |
| | klein | alleen lagere diersoorten | gering | niet realiseerbaar | geen focus | resultaten te verwachten ver na 2020 | één-op-één model | niet gebruikt | grote inspanning voor klein effect | niet aanwezig | geen internationale spin-off | | | |
| | groot | alleen hogere diersoorten | zeer ernstig | realiseerbaar | goede focus | resultaten te verwachten voor 2020 | volledig strategisch | gebruikt | kleine inspanning voor groot effect | aanwezig | grote internationale spin-off | | | |

*deze gegevens zijn gebaseerd op de gegevens uit 'Zodoende 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

- *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.

o *Biologisch onderzoek*

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

o *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

o *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.

o *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

- o **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.
- o **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.
- o **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.

Proefdiergebruik 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 gemoeid:

- 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 proefdierstudie 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.

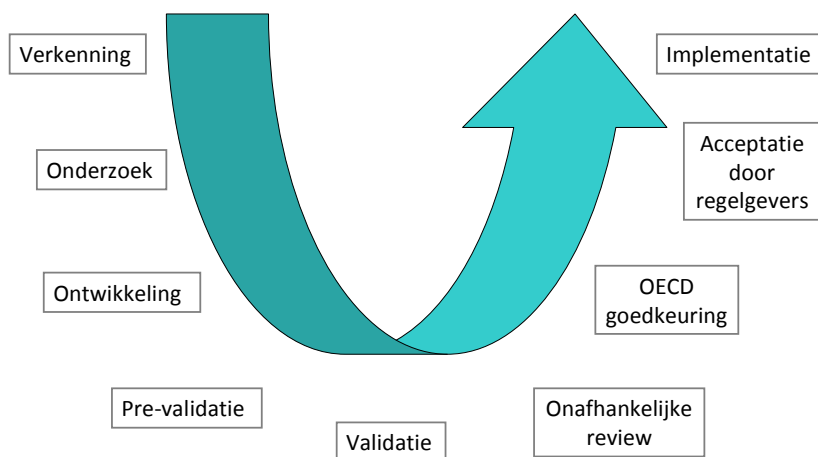
6.2 Van ontwikkeling naar toepassing: de keten

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 onderzoeksdomeinen 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.

Van onderzoek tot implementatie



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 diermodel 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 fondsenverwerwers.

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 toepassingsdomein 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 immuunreponsmodellen voor het bestuderen van immugeneïteit van vaccins (antigenen)
 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
 Validatie en ontwikkeling van kweeksystemen met humane keratinocyten als in vitro modellen voor grootschalige farmacologische screening
 Van proefdier 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(lijn)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

ontwikkeling van geneesmiddelen

Biologisch onderzoek

biologisch onderzoek

Medisch onderzoek

kanker onderzoek

Het gebruik van tumorsferoïden 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 faag antistof bibliotheken als bron voor nieuwe therapeutica; selectie en productie van recombinante humane antistoffen voor tumor therapie

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

| | |
|--|--|
| | <p>Ontwikkeling van een geavanceerd in vitro kweekstelsel voor humane darmepitheelcellen voor vermeerdering van enteropathogene virussen.</p> <p>Functioneel celkweekmodel van de humane bloed-hersenbarrière (BHB).</p> <p>Expressie en modulatie van GABA(A)-receptoren in een niet-dierlijk expressiesysteem</p> <p>Ontwikkeling van een humaan in vitro model voor onderzoek naar de regulatie van botresorptie en botvorming</p> <p>Validatie van humane vena saphena orgaancultures als modelsysteem voor neointima vorming/hyperplasie</p> <p>Validatie van een model voor een ex vivo orgaan cultuur van de intervertebrale disc onder dynamic loading condities</p> |
| Veterinair | |
| Farmacologisch en immunologisch onderzoek | |
| ontwikkeling van biologische producten | Ontwikkeling van kandidaat referentiepreparaten voor de Europese Pharmacopee van cavia en konijn Clostridium tetanus antioxine sera voor werkzaamheidsonderzoek van tetanusvaccins voor veterinaire gebruik |
| ontwikkeling van geneesmiddelen | 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) |
| Biologisch onderzoek | |
| biologisch onderzoek | |
| Medisch onderzoek | |
| het gedrag van dieren | |
| ziekten bij dieren | |
| Veterinair fundamenteel onderzoek | Ontwikkeling en evaluatie van methoden voor de algehele anesthesie van de rat |
| Overig | |
| veldbiologisch onderzoek | |
| Toegepast onderzoek | - |
| Kwaliteitsbewaking | |
| <i>humaan</i> | |
| biologische producten | <p>Het gebruik van fysisch-chemische and immunochemische assays voor het bestuderen van antigeen-adjunct interacties voor de kwaliteitscontrole van difterie and tetanus vaccins</p> <p>Ontwikkeling van een fysisch-chemische methode ter vervanging van de in-vivo bioactiviteitsbepaling van recombinant Follikel Stimulerend Hormoon (recFSH)</p> <p>De ontwikkeling en validatie van in vitro biochemische en immunochemische methoden voor de in proces controle en eindcontrole van vaccins</p> |

| | |
|--|--|
| | 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 partijgewijze controle van acellulair kinkhoestvaccin |
| | Vervanging van proefdiergebruik in vaccincontrole door de consistency benadering |
| geneesmiddelen <i>veterinair</i> biologische producten geneesmiddelen | |
| Risicobeoordeling biologische producten | |
| geneesmiddelen | 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 |
| overige mogelijk schadelijke stoffen | 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, sensitisatie 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-deficiente 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 sensitisatie 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

Validatiën 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 huidepitheelkweek 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)
 Esnats - nieuwe teststrategieën op basis van embryonic stamcellen (EU-FP7)
 Predict-iv - vaststellen van de toxiciteit van nieuwe geneesmiddelen: een nieuwe proefdier vrije 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
Proefdiergebruik 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 (TIM-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
Netherlands Toxicogenomics Centre
Beloning en gedragstraining bij rhesus makaken
Reviews in huidige animal reviews
Vorbereiding ASAT-Cisquan
ASAT

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

KETENS EN KADERS PER TOEPASSINGSGBIED

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

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

Wettelijk kader(s): Wod - Wet op de Dierproeven Nieuwe horizontale EU-wetgeving in aantocht

| <u>(Onbedoelde) ontwikkeling</u> | | | <u>Publicatie</u> | <u>Validatie</u> | <u>Acceptatie</u> | <u>Toepassing</u> |
|-----------------------------------|-------------------------------|---|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| <u>Vorbereiding/betrokken</u> | <u>Financiering</u> | <u>Uitvoering</u> | | | | |
| ECOPA | Maatschappelijke organisaties | Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO, RIVM, RIKILT | Editorial boards | in-huis | | Industrie |
| ZonMw | Min. VWS | Universiteiten (contract research) | Reviewers journals | | | |
| EPAA | EU Kaderprogramma's + B84 | Hogescholen | | | | |
| Int. Brancheorganisaties (CEFIC)? | ZonMw | Onderzoeksscholen en -centra | | | | |
| Min EZ | ZonMw, STW, NWO | R&D industrie | | | | |
| 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 (Diervoeders met medicinale werking) |
| | Europese Farmacopee | Richtlijn 2001/82/EG (Diergeneesmiddelen) | Richtlijnen 82/471/EEG en 96/25/EG (Diervoeding) |
| | Wet op de Geneesmiddelen | Richtlijn 2003/63/EG (Homeopathische geneesmiddelen) | Verordening (EG) 1831/2003 (Toevoegingen in diervoeding) |
| | Wet op mensgebonden onderzoek | Verordening (EG) Nr. 726/2004 (Europees Geneesmiddelenbureau) | |
| | | Richtlijn 2001/20/EG (Klinisch onderzoek) | |

| <u>Ontwikkeling</u> | | | <u>Publikatie</u> | <u>Validatie</u> | <u>Acceptatie</u> | <u>Toepassing</u> |
|--------------------------------|----------------------|--|---------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| <u>Voorbereiding/betrokken</u> | <u>Financiering</u> | <u>Uitvoering</u> | | | | |
| ECOPA | Brancheorganisaties | Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO, | Editorial boards | ECVAM | ICH | VWS (CBG, RIVM, IGZ) |
| ZonMw | o.a. NEFARMA | RIVM, RIKILT | Reviewers | ICCVAM | V-ICH | EMA (voorheen EMEA) |
| Maatschappelijke organisaties | o.a. EFPIA | Universiteiten (contract research) | Europese Farmacopee | 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) R&D afdelingen | | bij toelichting | Europese Farmacopee | Industrie |
| Industrie | EU KP 7 (bijv. IMI) | industriën. | | EDQM en OMCL | | |
| Min OCW | ZonMw, STW, NWO | EDQM en OMCL-netwerk | | OECD | | |

ZonMw, STW, NWO
KNAW
ESF (COST)
Brancheorganisaties

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

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

Richtlijn 98/79/EG (Medische hulpmiddelen voor in-vitro diagnostiek)

Wet op mensgebonden onderzoek

Ontwikkeling

Voorbereiding/betrokken

Financiering

Uitvoering

Publikatie

Validatie

Acceptatie

Toepassing

| | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------|--|--------------------------------|---------|---------------------|----------------------|
| ECOPA | EU DG Research | Kennis- en onderzoeksinstituten zoals TNO, | Editorial boards | ISO | ISO | CEN, ISO |
| ZonMw | EU KP 7 | RIVM | Reviewers | CEN | CEN | VWS (CBG, RIVM, IGZ) |
| Maatschappelijke organisaties | ZonMw, STW, NWO | Universiteiten (contract research) | ISO/CEN Europese Farmacopee | ECVAM | EC via ISO/CEN | Notified bodies |
| EPAA | BMM | CRO's | | ICCVAM | DG SANCO | Contractlaboratoria |
| ILSI-HESI | CTMM | R&D afdelingen industrieën. | | JacVAM | Europese Farmacopee | Industrie |
| Industrie | | EDQM | | OECD ** | | |
| Min OCW | | | | | | |
| ZonMw, STW, NWO | | | | | | |
| KNAW | | | | | | |
| ESF (COST) | | | | | | |
| Brancheorg. (b.v. EUCOMED, COCIR) | | | | | | |

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)

Wod - Wet op de Dierproeven

Verordening (EG) Nr 440/2008 (Testmethoden)

Verordening (EG) Nr 1272/2008 (Indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels)

Ontwikkeling

Voorbereiding/betrokken

Financiering

Uitvoering

Publikatie

Validatie

Acceptatie

Toepassing

Maatschappelijke organisaties

Beleidsrelevante departem.

Kennis- en
onderzoeksinstituten
zoals TNO,

minder

OECD-NC

OECD

Bureau REACH

Brancheorgan. (CEFIC)

EU Kaderprogramma's

RIVM, RIKILT
Universiteiten (contract
research)

relevant

Lidstaten

DG ENV

CTGB
VROM, VWS,
SZW

EPAA

Brancheorgan. (CEFIC)

ILSI-HESI

HTS&M (FES)

ECVAM

DG Enterprise

ECHA

ZonMw, STW, NWO

ZonMw, STW, NWO

ICCVAM

EU Lidstaten
VROM, VWS,
SZW

JacVAM
In feite
iedereen
als maar
conform
OECD GD 34

Industrie

EU Lidstaten

Opmerking: REACH is voor veel specifiek wet- en regelgeving relevant, hoewel vaak slechts gedeeltelijk (dwz 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 Cosmetica

Wettelijke kaders

Richtlijn 76/768/EEG (Cosmetische producten)

Wod - Wet op de Dierproeven

Verordening (EG) Nr. 1907/2006 (REACH)

Ontwikkeling

Vorbereiding/betrokken

Financiering

Uitvoering

Publicatie

Validatie

Acceptatie

Toepassing

Maatschappelijke organisaties

Beleidsrelevante departem.

Kennis- en
onderzoeksinstituten
zoals TNO,

minder

zie C.3

OECD

SCCS

Brancheorg. (Colipa)

EU KP7 Call Alternatieven

RIVM, RIKILT
Universiteiten (contract
research)

relevant

DG SANCO

Industrie

EPAA

Brancheorg. (Colipa)

DG Enterprise

Lidstaten

ILSI-HESI

ILSI-HESI

EU Lidstaten

VWS

C.5 Voedingsmiddelen

Wettelijke kaders

Wod - Wet op de Dierproeven

Verordening (EG) Nr. 1907/2006
(REACH)

Verordening (EG) Nr 1331/2008 (Raamwerk verordening voor autorisatie proces)

Verordening (EG) Nr 1332/2008 (Voedingsenzymen)

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 1935/2004 (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>Publicatie</u> | <u>Validatie</u> | <u>Acceptatie</u> | <u>Toepassing</u> |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|--|--|
| <u>Vorbereiding/betrokken</u> | <u>Financiering</u> | <u>Uitvoering</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

| <u>Wettelijke kaders</u> | |
|--------------------------|--|
| | 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>Publikatie</u> | <u>Validatie</u> | <u>Acceptatie</u> | <u>Toepassing</u> |
|---|---|--|--------------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| <u>Vorbereiding/betrokken</u> | <u>Financiering</u> | <u>Uitvoering</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 |

| | | | | |
|-------------------|---------------------------------|--|---|---------------------------------------|
| EPAA ILSI-HESI | Brancheorg. (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

Vorbereiding/betrokken

Zie C.3

Financiering

Zie C.3

Uitvoering

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

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 herbezieet 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 | Business and Industry Advisory Committee to the OECD (Platform van waar uit de bijdrage aan het OECD Test Guidelines programma plaatsvindt) |
| BMM | BioMedical Materials program (PPP nationaal) |
| Colipa | European Cosmetics Association |
| CRO | Contract Research Organisation |
| CTMM | Centre for Translational Molecular Medicine (PPP nationaal) |
| ECHA | European Chemicals Agency |
| ECOPA | European Consensus Platform for Alternatives (voor NL is ZonMw de contactorganisatie) - Financiering loopt via EU |
| ECPA | 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 regulatorisch 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 nanodeeltjes) |
| 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, fondsenwervers en dierenbelangenorganisaties. |
| Diverse (onder Ontwikkeling) | Niet nader te specificeren onderdelen in de ontwikkeling van alternatieven. |

<http://tsar.jrc.ec.europa.eu/>

Extra informatie:

Belangrijke website met informatie over validatie en regulatorische 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 verschilt 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.

