

## **Businesscase Alternatieven voor dierproeven : 'Meer kennis met minder proefdieren'**

### **Uitdagingen en kansen**

De maatschappelijke discussie over dierproeven wordt gekenmerkt door tegengestelde belangen. De verminderde acceptatie van dierproeven staat tegenover de vraag naar absolute risico-uitsluiting, die men met dierexperimenteel onderzoek denkt te bereiken. Het diermodel kent ook beperkingen. Methoden om het gebruik van proefdieren te vervangen, te verminderen en/of te verfijnen (de 3Vs) worden in brede kring als oplossing gezien. Hoe brengen we het aantal dierproeven terug zonder afbreuk te doen aan de kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek en de veiligheid van producten?

In de Kabinetsvisie Alternatieven voor dierproeven (2008) wordt de ambitie uitgesproken om het 3V onderzoek te stimuleren en de implementatie van 3V methoden, ook in internationaal verband, te versterken. Sleutels tot succes zijn

- samenwerking tussen en initiatieven vanuit overheid, industrie en academische wereld;
- effectieve interdisciplinaire uitwisseling;
- doorstroming van kennis en informatie.

De inhoudelijke focus wordt gestuurd vanuit de wetenschappelijke en maatschappelijke trendanalyse dierproeven en de programmeringstudie alternatieven voor dierproeven.

Het onderzoek naar 3V alternatieven wordt in toenemende mate in verband gebracht met de versterking van onze kenniseconomie. 3V methoden zijn innovatief in het helpen begrijpen van mechanismen achter ziekteprocessen of milieu effecten, vaak tegen beperktere kosten. Nederland heeft een traditie op het gebied van 3V methoden, echter de vertaling van ontwikkeling naar (internationale) acceptatie en implementatie behoeft versterking. De infrastructuur hiervoor is aanwezig maar de interactie tussen fundamenteel/funderend - en toegepast onderzoek en tussen verschillende stakeholders die nodig is om deze vertaling te realiseren, zal moeten worden geïntensiveerd. Innovatie koppelen aan gerichte toepassing vereist interdisciplinair werken dat door de publieke en private sector gestimuleerd moet worden. Deze werkwijze biedt tevens kansen voor jonge, ambitieuze onderzoekers.

### **Oplossing en aanpak**

Een significante reductie in het proefdiergebruik vraagt om een fundamenteel andere benadering van het onderzoek. Diermodellen beperken zich veelal tot het waarnemen van processen en effecten. Tevens is de voorspelbaarheid voor de mens is niet voldoende. Dit maakt de interpretatie en extrapolatie van resultaten moeilijk. 3V methoden met inbreng van de nieuwe generatie technologieën brengen meer inzicht in basale mechanismen en dragen hiermee bij aan het begrijpen van processen en het voorspellen van (nadelige) effecten. De relevantie van onderzoeksmodellen wordt aanzienlijk verbeterd hetgeen resulteert in een kwaliteitslag voor biomedisch- en veiligheidsonderzoek: meer kennis met minder dieren.

Deze aanpak kan voor een breed onderzoeks- en beleidsterrein (gezondheid van mens en dier, veiligheid stoffen, milieu) gerealiseerd worden door in te zetten op de ontwikkeling en implementatie van innovatieve technieken. Het momentum hiervoor is aanwezig omdat verbinding en synergie met (internationale) stimuleringsactiviteiten op terrein van genomics, life sciences en nieuwe instrumenten in de gezondheidszorg nu gemaakt en benut kunnen worden. Technieken die het wetenschappelijk inzicht kunnen verruimen, ontwikkelen zich snel. Gedacht wordt aan ondermeer

- analytische (fysisch-chemische en immuno-chemische) methoden;
- omics technieken (waaronder transcriptomics, metabonomics, proteomics);
- computational modellen;
- weefselkweken (humaan materiaal, stamcellen en tissue engineering);
- systeem biologie;
- beeldvormende technieken.

Ter illustratie: In het vaccinonderzoek kunnen analytische technieken bijdragen aan het karakteriseren van antigenen en het analyseren van de consequenties van veranderingen in het antigeen. Uiteindelijk vertaalt zich dit naar wijzigingen in de wettelijke registratie van deze producten. In het onderzoek naar de ziekte van Parkinson kunnen '-omics' technieken en beeldvormende technieken inzicht verschaffen in de etiologie van de ziekte en daardoor de ontwikkeling van gerichte behandeling bevorderen zonder dierproeven.

Innovatie richt zich op toepassing, vindt plaats binnen interdisciplinaire onderzoeksprojecten en maakt een koppeling tussen fundamenteel/funderend en toepassingsgericht onderzoek noodzakelijk. Voor succesvolle interdisciplinaire onderzoeksprojecten is samenwerking tussen het bedrijfsleven, kennisinstellingen en risicobeoordelende instanties van cruciaal belang. Innovatie gericht op toepassing van de nieuwe generatie mechanistische 3V methoden vereist ook het sensibiliseren van de nieuwe generatie onderzoekers. Het belang van onderwijs en training is evident.

### **Aantonen dat aanpak/oplossing werkt**

De vigerende wetgeving op het gebied van dierproeven stimuleert de ontwikkeling en toepassing van 3V methoden. Deze impulsen zullen versterkt worden door het in werking treden van de gewijzigde Europese wetgeving (Europese Richtlijn 86/609/EEC, REACH, 7<sup>de</sup> Amendement Cosmetics Directief). Ook passen de 3Vs in het MVO beleid van private ondernemingen en in de positie die academische en andere onderzoeksinstituten hebben ingenomen met de Code Openheid Dierproeven. Een groeiend aantal instellingen in Nederland hebben inmiddels een centraal coördinatiepunt voor 3V ontwikkeling en implementatie. Het beter benutten van de aanwezige infrastructuur en aansluiting bij lopende en het opstarten van nieuwe toepassingsgerichte interdisciplinaire onderzoeksprojecten kan Nederland weer de leiderschapsrol in 3Vs geven die het lang heeft gehad.

De voorgestelde aanpak sluit naadloos aan bij de internationale ontwikkelingen gericht op mechanistische kennis over (patho-) fysiologische processen, zie onder andere het Amerikaanse National Research Council (NRC) rapport '*Toxicity Testing in the 21st century*'. Eén op één vertaling van deze aanpak naar andere gebieden is niet altijd mogelijk, maar hij biedt zeker mogelijkheden om in bestaande en toekomstige wetenschappelijke vraagstellingen, kennis en inzicht te verdiepen, vaak tegen beperkte meerkosten en/of in minder tijd. De focus is in lijn met en operationaliseert zowel de wetenschappelijke en maatschappelijke trendanalyse dierproeven als de aanbevelingen van de Programmeringsstudie Alternatieven voor dierproeven.

### **Omvang investering**

De businesscase gaat uit van de ontwikkeling en implementatie van nieuwe generatie 3V technieken op diverse interdisciplinair onderzoeksgebieden gericht op

- gezondheid van mens en dier;
- het milieu en de veiligheidsevaluatie van stoffen;
- geneesmiddelen en biologische producten.

De aanpak richt zich op de ontwikkeling en toepassing in bestaande en toekomstige interdisciplinaire onderzoeksprojecten. Bij een keuze voor bijvoorbeeld 25 speerpuntprojecten verdeeld over genoemde onderzoekerterreinen zullen de kosten om en nabij € 12 miljoen per jaar bedragen voor een periode van 4 jaar (zie ook scenario lineair p.3).

### **Beoordeling op basis van afwegingskader**

- De businesscase 'Meer kennis met minder proefdieren' sluit aan bij de ambitie verwoord in de Kabinetsvisie Alternatieven voor dierproeven (2008) om een significante daling in het proefdiergebruik te combineren met een verbetering in het gezondheidsonderzoek en in het wettelijk verplichte veiligheidsonderzoek van geneesmiddelen en stoffen. Dit biedt kansen en aanknopingspunten om tegemoet te komen aan de veranderde maatschappelijke, wetenschappelijke en economische inzichten in de samenleving. Gebruik van proefdieren vindt plaats in een groot aantal onderzoeksgebieden, die qua uitvoering onderling verschillen;
- De goede timing maakt het mogelijke verbinding en synergie te maken met andere relevante (inter)nationale initiatieven op terrein van genomics, milieu, life sciences en nieuwe instrumenten in de gezondheidszorg;
- Vermindering van proefdiergebruik is niet te bereiken door middel van een generieke aanpak. Daarom is focus aangebracht die wordt gestuurd door de uitkomsten van de wetenschappelijke/maatschappelijke trendanalyse en de Programmeringsstudie Alternatieven voor dierproeven. Een belangrijk aspect is de doorstroming van kennis van fundamenteel/funderend onderzoek naar toegepast/wettelijk verplicht onderzoek. Dit verstevigt de interactie tussen academische instellingen en instellingen voor toegepast en/of beleidsonderbouwend onderzoek, in het bijzonder de industrie en (semi-) overheidsinstellingen;
- De voorgestelde aanpak bestrijkt de relevante beleidsterreinen van de deelnemende ministeries in de Interdepartementale Stuurgroep als gezondheid (humaan en veterinair), milieu, wetenschap en onderwijs, dierenwelzijn en economie;
- Het draagt bij aan innovatie in bedrijfsleven: 3V methoden beschikbaar maken en implementeren die relevant en beter voorspellend zijn voor effecten in mens en milieu;
- Het levert kennis voor de maatschappelijke discussie over dierproeven en heeft een hoge ethische waarde en geeft betere waarborgen voor bescherming/veiligheid van (dierexperimentele) onderzoekers.

## **Scenario's**

Kernboodschap van de businesscase 'Meer kennis met minder dieren' is dat minder dierproeven zullen worden gedaan en het bedrijfsleven sneller en betere producten op de markt zal brengen door samen gericht te investeren in innovatieve technieken. Voorheen conflicterende belangen worden geneutraliseerd en op één lijn gebracht. Investerings zijn gekoppeld aan ambities en keuzes. In het onderstaande worden drie ambitieniveaus geschetst: status-quo, lineair en exponentieel. Kernwoorden en beeldspraak typeren en accentueren de drie opties.

### **Scenario Status-quo**

**Kernwoorden: volgend, fragmentarisch en beperkte ambitie (de 2<sup>e</sup> violist in een orkest)**

*Het status-quo scenario handhaaft de bestaande situatie in de financiering van 3V onderzoek vanuit de overheid (max. € 3 miljoen per jaar). Dit komt neer op een beperkte jaarlijkse bijdrage aan het Programma 'Dierproeven begrensd' van ZonMw en financiële ondersteuning van enkele specifieke onderzoeksprojecten zoals ASAT.*

Opbredingen van het status-quo scenario zijn:

- het nauwelijks of in zeer beperkte mate kunnen realiseren van een ketenbenadering in de ontwikkeling van 3V alternatieven (van ontwikkeling tot implementatie);
- suboptimale uitwisseling tussen fundamenteel/funderend en toegepast onderzoek;
- onvoldoende focus en massa van 3V onderzoek;
- afwezigheid van interdisciplinaire samenwerking.

Het ambitie niveau zal beperkt zijn zowel in internationale uitstraling als in te bereiken doelen. Nederland zal volgend zijn in 3V ontwikkelingen en de omvang van het proefdiergebruik zal in lijn zijn met de huidige trend, dat wil zeggen een zeer beperkte afname (< 1%) in de afgelopen jaren. Progressie op het terrein van de 3Vs zal grotendeels teniet worden gedaan door nieuwe wetenschappelijke en maatschappelijke vraagstellingen die proefdiergebruik initiëren. De maatschappelijke discussie over dierexperimenteel onderzoek zal niet afnemen. Continuering van de huidige situatie vergt geen majeure wijziging in bestaande structuren (beheer c.q. begeleiding). Kleine vooruitgang zou kunnen worden geboekt door vanuit de overheid meer aandacht te vragen in Europees verband voor de implementatie van alternatieven voor dierproeven in Europese regelgeving. Echter, de beperkte onderbouwing door de relatief geringe investering zal Nederlandse argumenten niet werkelijk sterk maken. Het biomedisch onderzoek ondergaat geen paradigmaverandering en onderwijskundige aanpassingen in de curricula van onderzoekers worden niet nodig geacht.

### **Scenario Lineair**

**Kernwoorden: toonaangevend op deelterreinen, keten- en trendgericht (de 1<sup>e</sup> violist in het orkest)**

*Lineair beleid leidt tot een substantiële opwaardering van 3V onderzoek in Nederland door een verhoging van het beschikbare budget tot €12 miljoen per jaar voor de eerstkomende 3 tot 4 jaar gevolgd door een toename daarna met 20%.*

Opbredingen van het lineaire scenario zijn:

- een ketenbenadering voor 3V onderzoek voor een aantal onderzoeksdoeleinden conform de aanbevelingen in de Trendanalyses Dierproeven en de Programmeringstudie Alternatieven voor Dierproeven;
- op de geselecteerde terreinen een toonaangevende rol van Nederland wat betreft het ontwikkelingsonderzoek, de acceptatie en de implementatie van 3V methoden;
- deelname aan internationale onderzoeksprogramma's;
- een grotere maatschappelijke erkenning van het 3V beleid, nationaal maar ook, tot op zekere hoogte, internationaal, de maatschappelijke discussie krijgt hiermee een antwoord;
- op de keuzegebieden wordt Nederland een interessante partner voor het bedrijfsleven.

Bij een lineair scenario past de ambitie het proefdiergebruik voor 2025 met 25% te reduceren bij afnemende kosten voor het onderzoek. Tot die ambitie behoort ook het verminderen van het ongerief in nog noodzakelijk dierexperimenteel onderzoek. Een investering in beheers- en begeleidingskaders is niet noodzakelijk, wel een beperkte aanpassing van deze kaders. Scenario Lineair betekent versterking van het interdisciplinaire karakter van het onderzoek. Een aanscherping van scholing en onderwijs (inclusief aandacht voor preventie van dierexperimenteel onderzoek) onder andere door training in nieuwe onderzoeksmethodieken en een gewijzigde prioriteitstelling in onderwijscurricula is afdoende. Een scherpere afbakening zal plaatsvinden tussen noodzaak en nut van dierproeven (preventie).

## Scenario Exponentieel

**Kernwoorden: creatief, leidend, ketengericht, richtingbepalend (de dirigent van het orkest).**

Het exponentieel scenario betreft een nadrukkelijke financiële opwaardering van 3V en aanverwant onderzoek zoals verwoord in scenario lineair, gevolgd door een jaarlijkse toename van het budget met 20%, dit gestuurd op basis van 3V output en wetenschappelijke progressie. De door de programmeringstudie als urgent aangemerkte prioriteiten krijgen focus en massa.

Opbengsten van het exponentiële scenario zijn

- een mondiale (co-) leiderschapsrol voor Nederland met betrekking tot 3V ontwikkeling op een breed terrein van biomedisch onderzoek;
- de ontwikkeling en acceptatie/implementatie van 3V alternatieven maar ook de wetenschapsfilosofische en strategische benaderingen ten aanzien van opzet en uitvoering van onderzoek;
- trendsturing in onderzoeksmethodieken waardoor 3V interventie ook richtinggevend gaat worden (kruisbestuiving) voor aanverwant onderzoek door het aanboren van nieuwe onderzoeksbenaderingen;
- brede maatschappelijke waardering, met name omdat dit onderzoek zich vertaalt in een significante afname in het proefdiergebruik en vermindering van het ongerief.

Een reductie van tenminste 40% van het huidige aantal dieren voor 2025 is ambitieus maar haalbaar.

Voordelen zijn er zeker te verwachten in economisch opzicht (aantrekkingskracht voor bedrijven en onderzoekers) als ook in de kwaliteit van onze gezondheidszorg en de veiligheid van stoffen. Voor de private sector zal dit een stimulans zijn om in het 3V onderzoek te investeren. Scenario Exponentieel vereist een andere systematiek van aansturing, stevige regie en aanpassingen in bestaande begeleiding- en beheerskaders. Ook zullen fundamentele veranderingen moeten worden doorgevoerd in onderwijs waarbij onderricht en training in nieuwe onderzoeksmethodieken een vast onderdeel worden. Deze scholing is nodig voor medewerkers van universiteiten, overheid, regelgevende instanties en bedrijfsleven.

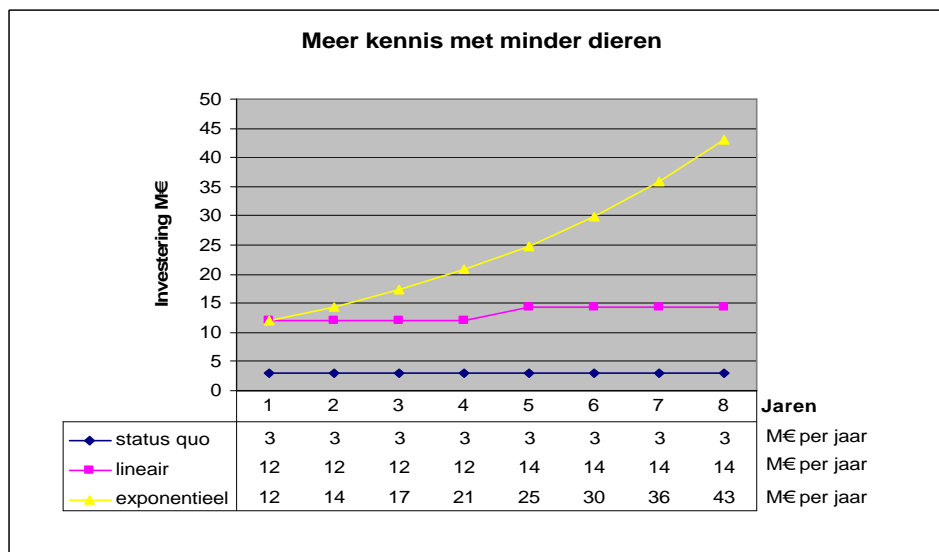
Tabel : Opbrengsten scenario's

| Kenmerk                                       | Scenario   |         |              |
|---|------------|---------|--------------|
|   | Status-quo | Lineair | Exponentieel |
| Ontwikkeling nieuwe 3V methodieken            | ✓          | ✓       | ✓            |
| Ketenbenadering 3V ontwikkeling               | ✓          | ✓       | ✓            |
| Aanpassing onderwijscurricula                 | ✓          | ✓       | ✓            |
| Bewerkstelligen trendwijzigingen in onderzoek |            | ✓       | ✓            |
| Aanpassing beheers- en begeleidingstructuren  |            | ✓       | ✓            |
| Interventie mogelijkheden                     |            | ✓       | ✓            |
| Private participatie                          |            | ✓       | ✓            |
| Versterking kenniseconomie                    |            | ✓       | ✓            |
| Maatschappelijke waardering                   |            | ✓       | ✓            |
| Internationaal: participatie en imago         |            | ✓       | ✓            |
| Reductie proefdiergebruik (2025)              | < 10%      | 25%     | >40%         |

✓- beperkte realisatie

✓- hoge mate van realisatie

**Figuur: Scenario's**



**Tot slot**

In het licht van de ambitie zoals verwoord in de Kabinetsvisie Alternatieven voor dierproeven, ligt een keuze voor het scenario Lineair of Exponentieel in de rede. Aandacht voor programmabegeleiding is een voorwaarde om de voortgang van en de focus op de ontwikkeling van 3V methoden te monitoren en te sturen. Participatie in begeleiding en strategische allianties van stakeholders als industrie, academia, onderwijs, maatschappelijke groeperingen en regelgeving is een voorwaarde. Dit vraagt om een stevige regie en een nationale aanpak van **Meer kennis met minder proefdieren**.