

***Bijdrage is gepubliceerd in het boek 'Hoe Zwaar is Licht' (pagina 140 – 142), samengesteld door Beatrice de Graaf en Alexander Rinnooy Kan (2016). Voor gebruik in de reader is toestemming verkregen van de Uitgever: uitgeverij Balans.***

### ***Kunnen nieuwe medicijnen ontwikkeld worden zonder proefdieren?***

Coenraad F.M.Hendriksen, Emeritus hoogleraar alternatieven voor dierproeven, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

Onderzoek naar aandoeningen bij de mens doen we al eeuwen. Vanaf het begin hebben studies in dieren daarvan deel uitgemaakt. Sterker nog, het dier was tot voor 60 jaar geleden een van de weinige modellen die we tot onze beschikking hadden. Dat het onderzoek met dieren wat opgeleverd heeft valt moeilijk te ontkennen. Het poliovaccin of een geneesmiddel als Tamoxifen tegen borstkanker zou er niet zijn geweest zonder dierproeven. Aan meer dan de helft van de Nobelprijzen voor de Geneeskunde heeft – geheel of gedeeltelijk – dierexperimenteel onderzoek ten grondslag gelegen.

Momenteel gebruiken we jaarlijks zo'n 550.000 dieren, het merendeel knaagdieren, voor uiteenlopende doeleinden als hart- en vaatziekten, het effect van klimaatveranderingen op vogeltrek, onderwijs of de diagnostiek van botulisme. Van alle dierproeven is circa 30 procent voor de ontwikkeling en controle van geneesmiddelen en vaccins. Zonder dierproeven had de wereld er anders uitgezien, dat is zeker.

Toch schuurt er iets. Veel experimenten zouden we niet op onszelf willen doen, waarom dan wel op dieren? Vanuit dat gevoel zijn de meeste Nederlanders voor een verbod op dierproeven, al worden de reacties genuanceerder wanneer we dieper ingaan op die vraag: geen dierproeven voor het zoveelste tabletje tegen hoofdpijn maar wel voor een medicijn tegen kanker.

De maatschappelijke bezwaren tegen dierproeven zijn verwoord in Europese en nationale wetgeving: de enige wetgeving op het gebied van bescherming van dieren die specifiek op maar één categorie dieren is gericht. Onze Wet op de dierproeven (Wod) verplicht iedere onderzoeker om een nieuw projectvoorstel te laten toetsen door een Dierexperimentencommissie en door de Centrale Commissie Dierproeven (CCD). Deze commissies beoordelen of het belang van het onderzoek opweegt tegen het ongerief voor de dieren en of het onderzoek ook niet zonder dieren kan. Wetgeving wordt wel eens gestolde ethiek genoemd.

Ook vanuit de onderzoekswereld zelf groeit de onvrede over het proefdiergebruik. Dierproeven zijn duur en tikken zwaar op de onderzoeksbudgetten. Daarnaast zorgt het papierwerk rondom een projectaanvraag ervoor dat een onderzoeker pas maanden na indiening met het onderzoek kan beginnen. Maar de achilleshiel van de dierproef is toch het feit dat het onderzoek een surrogaat is voor de mens. Resultaten van dierproeven moeten altijd met een kritische blik worden gezien; hoe vertaalbaar zijn die resultaten naar de mens. Waarom vallen 9 van de 10 ontwikkelde geneesmiddelen die door de dierstudies zijn gekomen alsnog af als ze in een klinische studie op de mens worden

getest? De tijd dat het adagium '*in vivo veritas*' gold, waarmee bedoeld werd dat de waarheid in de dierproeven lag, hebben we gehad.

Als dierproeven niet de gouden standaard zijn, wat dan? De oplossing wordt gezocht in de ontwikkeling van 3V-alternatieven: methoden die het proefdiergebruik kunnen Verfijnen (minder dieronvriendelijk), Verminderen en vooral Vervangen. Sinds de jaren zeventig vormt het 3V-principe wereldwijd het uitgangspunt van alle bestaande wetgeving op het gebied van dierproeven en heeft een significant effect gehad op het proefdiergebruik. Tussen 1980 en 2000 daalde het proefdiergebruik met 50 procent, vooral omdat er veel kritischer over werd nagedacht: is die dierstudie nu echt nodig of kunnen we niet met minder dieren werken? Vervangingsalternatieven, zoals *in vitro*-methoden (weefselkweek), werden populair, maar de resultaten waren vaak niet zodanig dat ze konden wedijveren met die van de dierstudies. Wel waren *in vitro*-methoden uitermate geschikt voor het screenen van grote aantallen stoffen op een mogelijke farmacologische werking en op neveneffecten. Farmaceutische bedrijven beschikken tegenwoordig over opstellingen met honderden gerobotiseerde *in vitro*-methoden die mogelijk interessante stoffen eruit pikken, voordat zij het bij dieren verder bestuderen. Per stof leidde dat tot een sterke daling in het proefdiergebruik, maar die werd deels weer teniet gedaan doordat door de snelle en effectieve selectie er meer stoffen beschikbaar kwamen voor bestudering in het dier.

Toch is er een reden optimistisch te zijn over de mogelijkheden voor de toekomst. De wetenschap maakt grote stappen op het gebied van *in vitro*-methoden, die ons veel relevante informatie geven en eveneens de potentie hebben om proefdieren te vervangen. Het gaat om innovatieve weefselkweekmethoden zoals het gebruik van stamcellen, vaak gekweekt in een 3D-structuur als miniorgaantjes (zogenaamde *organoid culturen*), of complexe celkweken zoals *organs-on-a-chip*, waarbij de verschillende celtypen van een orgaan met elkaar kunnen communiceren. Dat zal het mogelijk maken de effecten van potentiële geneesmiddelen op orgaanniveau te bestuderen. Maar het gaat om meer. Bij het geneesmiddelenonderzoek wordt het – onder strikte voorwaarden – steeds vaker mogelijk om met de meer relevante menselijke (stam)cellen te werken. Ook kunnen nu technologieën gebruikt worden die menselijke vrijwilligers kunnen blootstellen aan minieme doseringen van een mogelijk geneesmiddel en zo te leren over distributie in het lichaam. Dat alles is ook interessant voor '*personalised medicine*', waarbij de effectiviteit van geneesmiddelen wordt verbeterd door ze af te stemmen op patiëntengroepen. Verder kunnen bijvoorbeeld vaccins steeds beter gekarakteriseerd worden met analytische technieken als massaspectrometrie, vaak beter dan met een dierproef. En tenslotte zie je dat er in toenemende mate nagedacht wordt over andere onderzoeksstrategieën waarin niet de dierproeven maar de proefdiervrije methoden de standaard zijn.

Het onderzoek en daarmee ook de ontwikkeling van geneesmiddelen staat op een kantelpunt. Tot op heden waren de dierproeven daarin leidend, ondanks de beperkingen daarvan. De proefdiervrije methoden hebben nog beperkingen en onderzoek doen is vaak het kiezen tussen twee 'kwaden'. Maar de beperkingen van de proefdiervrije methoden zijn vroeg of laat op te lossen zoals het recente rapport *In Transitie* van de gezondheidsonderzoek financierende organisatie ZonMw dat laat zien. Ook het advies van het Nationale Comité advies dierproevenbeleid (NCad), in december 2016 uitgebracht aan de staatsecretaris van het ministerie Economische Zaken, wijst in die richting. Vòòr 2025 zouden we af moeten kunnen van proefdiergebruik voor het veiligheidsonderzoek op geneesmiddelen. Dat zal een uitdaging zijn, want zoals zo vaak zit het venijn in de staart. Zeker voor nieuwe geneesmiddelen geldt dat we ze één keer

in een complexer organisme dan een celkweek willen beoordelen voordat het medicijn aan mensen wordt toegediend. Op het gebied van complexiteit schieten de innovatieve methoden nog tekort. Daarnaast is het geneesmiddelenonderzoek onderhevig aan internationale wet- en regelgeving die voorschrijft onder welke voorwaarden een geneesmiddel op de markt mag komen. We zijn daardoor afhankelijk van andere landen die soms een andere ambitie hebben dan het terugdringen van het proefdiergebruik. Het antwoord op de vraag of nu nieuwe medicijnen zonder proefdieren ontwikkeld kunnen worden, is dus ontkennend. Maar een utopie is het zeker niet meer. Er zal eens een dag komen dat we ons afvragen waarom we in hemelsnaam ooit dieren hebben kunnen gebruiken voor geneesmiddelenontwikkeling.

#### Korte biosketch:

Coenraad Hendriksen studeerde diergeneeskunde aan de Universiteit van Utrecht. Na zijn afstuderen is hij als onderzoeker en proefdierdeskundige werkzaam geweest bij het RIVM en thans bij het Instituut voor Translationele Vaccinologie (Intravacc) te Bilthoven. Zijn onderzoek-interesses liggen vooral op het gebied van de alternatieven voor dierproeven, in het bijzonder binnen het vaccinonderzoek. Van 2000 tot 2016 is hij als bijzonder hoogleraar alternatieven voor dierproeven verbonden geweest aan de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Thans is hij emeritus hoogleraar bij de faculteit.