**Rondetafelgesprek dierproeven Tweede Kamer 20 april 2023**

Door Merel Ritskes-Hoitinga
36 jaar werkervaring in de proefdierkunde in binnen- en buitenland en sinds 1 juni 2022 aangesteld bij de UU als [Hoogleraar Evidence-Based Transitie Proefdiervrije Innovaties](https://www.uu.nl/achtergrond/merel-ritskes-hoitinga-nieuwe-hoogleraar-evidence-based-transitie-proefdiervrije-innovaties)

**Stand van de wetenschap inzake alternatieven voor dierproeven?**

De afgelopen decennia is er een enorme ontwikkeling geweest m.b.t. human-relevant-science, zoals *in vitro* modellen met humane weefsels zoals organ-on-a-chip en organoiden en *in silico* modellen en kunstmatige intelligentie. Het is nu zaak dit alles effectief te gaan implementeren. Het Virtual Human Platform for Safety (VHP4Safety) is hiervan een voorbeeldproject. Bij de voorbereidende gesprekken voor onze door [NWO gehonoreerde fondsaanvraag](https://www.ru.nl/en/research/research-news/nwa-funding-for-research-on-transition-to-animal-free-models-in-safety-assessment) gaven de experts van het EU Joint Research Center EURL ECVAM aan dat **alle wetenschap en technologie nu aanwezig is** om de switch te kunnen maken naar vervangende alternatieven voor dierproeven.

**Acceptatie**
Voor de implementatie van beschikbare alternatieven is sociaal wetenschappelijk onderzoek nodig om de nieuwe methoden geaccepteerd te krijgen. Het ‘collective belief system’ is nog dat we dierproeven moeten doen om te voorspellen wat er kan gebeuren bij de mens, zelfs al is er overtuigend bewijs dat dierproeven niet goed voorspellend zijn voor de mens: ca 90% van geneesmiddelen met positieve uitkomsten uit dierproeven falen vervolgens in de kliniek. Daarnaast zien we dat alternatieve testen die al 25 jaar geleden zijn gevalideerd nu pas worden opgenomen in de Europese wetgeving. Zo komt de Monocyte Activation Test met humaan bloed i.p.v. de rabbit-pyrogen-test nu na 25 jaar eindelijk in de Europese Pharmacopee. Waarom duurt dat zo lang? Geschiedenis onderzoek laat daarnaast zien dat de verplichte dierproeftesten in de wetgeving niet gebaseerd zijn op een duidelijke wetenschappelijke onderbouwing maar een acute reactie zijn geweest op medische rampen ([Swaters et al.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35983829/) 2022). Omdat het huidige systeem al zolang heeft bestaan wordt aangenomen dat deze testen op deugdelijk bewijs zijn gestoeld, hetgeen bij nader onderzoek niet het geval blijkt te zijn. Om dit te kunnen veranderen is transitieonderzoek nodig. Het Nederlandse TPI-programma is hiervan mondiaal gezien een geslaagd voorbeeld, vooral ook omdat alle stakeholders erbij worden betrokken.

**Het bewijs**Het bewijs uit vele systematische reviews heeft laten zien dat de vertaalbaarheid van dierproeven naar de mens in het algemeen zeer laag is en dat we niet kunnen voorspellen welke dierproeven wel dan niet goed zullen vertalen naar de mens. Ca. 90% van de positieve resultaten van geneesmiddelen uit dierproeven falen in de klinische testen, en voor Alzheimer is dat zelfs 99.6%. Met menselijke cellen, weefsels en data is er geen diersoortverschil meer dat overbrugd dient te worden. Tijdens de COVID pandemie konden onder druk van de omstandigheden vaccins ook veel sneller worden goed gekeurd (al na 1 jaar ipv de gebruikelijke 10-15 jaar) met minder dierproeven, meer alternatieven, meer data deling, gebruik van historische data en eerder bij de mens testen (dierproefresultaten werden niet afgewacht voordat studies in de mens konden beginnen). ([Ritskes-Hoitinga](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804634/) et al. 2022).

**Vervangende alternatieven**
Vervangende alternatieven dienen nauw gedefinieerd te worden. Vaak wordt er verondersteld dat 1 dierproef vervangen kan worden door 1 alternatieve test (one-on-one Replacement), echter, vaak dient er een hele nieuwe ketenbenadering/denkwijze te worden opgezet (complex Replacement: combineren van *in vitro* en *in silico* data). Een voorbeeld hiervan is de Next Generation Risk Assessment Approach (NGRA) die door de industrie al wordt gebruikt voor cosmetics en chemicals, maar door de regelgevers nog niet wordt geaccepteerd. Een derde vorm van Replacement is het herformuleren van een onderzoeksvraag: kan de vraag ook zonder dierproeven beantwoord worden? Hierbij is het zinvol ook patiënten te betrekken. Astma patiënten gaven aan geen nieuwe geneesmiddelen te willen, maar te willen leren om goed te blijven ademen tijdens astma aanvallen. Er werd een klinische studie met fysiotherapie ingezet met veel succes, zelfs met genezing van astma tot gevolg. Hiervoor was, door de inbreng van patiënten, geen enkele dierproef meer nodig!

**Belangrijkste knelpunten bij de transitie naar proefdiervrij onderzoek**

Studenten geven aan dat er in het curriculum nog veel te weinig aandacht is voor de mogelijkheden die alternatieven bieden en de implementatie ervan. Maar de belangrijkste hindernissen voor de implementatie van alternatieven op dit moment is de regelgeving en het ‘collective belief system’ bij regelgevers en universiteiten. De neiging om vast te houden aan de bekende systemen is daardoor groot. Regelgevers volgen vaste patronen, routines en checklijsten. Veranderingen zijn lastig omdat men risico’s wil vermijden en onvoldoende bekend is met alternatieven. De industrie is zeer actief in het ontwikkelen van alternatieven, maar doet ook nog steeds dierproeven onder druk van de regelgevers. Op de universiteiten is naast het ‘collective belief system’ - we deden het tot nu toe altijd zo – ook het beloningssysteem met ‘perverse publicatie prikkels’ een groot probleem. Deze perverse prikkels leiden tot snel artikelen moeten scoren. Tot slot geven onderzoekers vaak aan dat zij geen tijd en geld hebben voor de 3Vs/3R, terwijl deze in de wet verankerd zijn als wettelijke plicht.

**Onderwijs**

In mijn begeleiding van student projecten merk ik dat er altijd heel gemakkelijk wordt gekozen voor dierproeven, omdat dit ‘normaal’ is en omdat “je nu eenmaal een complex in vivo systeem nodig hebt”. Alternatieven-onderwijs is nog niet of nauwelijks ingebed in het academische curriculum. Ook systematic reviews zijn als onderzoeksmethode bij de meeste studenten niet bekend: terwijl het uitvoeren van systematic reviews een zeer effectieve methode is gebleken om nieuwe inzichten te genereren en de motivatie tot verandering/verbetering te induceren ([Menon et al](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34898637/). 2021). Het uitvoeren van systematic reviews zou mainstream moeten zijn, daar het ook direct leidt tot de implementatie van de 3Vs/3Rs. Er is veel meer gericht onderwijs nodig, zoals [ETPLAS EU module 52,](https://learn.etplas.eu/courses/eu-52/) searching for existing non-animal alternatives. Het blijkt uitdagend om vernieuwend onderwijs een plek te geven in reeds bestaande curricula. De implementatie van het UNL NFU TPI streefbeeld in het onderwijs is een lakmoestest in deze.

**Wet- en regelgeving dierproeven**

De wetgeving zit als basis goed in elkaar en biedt voldoende ruimte om te komen tot alternatieven implementatie. Zo stelt de EU Directive 2010/63EU dat de 3R’s een legal obligation zijn. In deREACH legislation voor chemicals wordt genoemd dat “animal studies only as a last resort” gekozen moeten worden. Het probleem zit in de uitvoering van de wetgeving. De toepassing van de wettelijke kaders vergt nadere uitwerking in policies/gedragscodes/jurisprudentie etc.

De DEC/CCD zouden bijvoorbeeld veel kritischer moeten zijn en zouden een uitgebreide gedocumenteerde literatuursearch moeten eisen ten aanzien van de onderzoeksopzet, bij voorkeur in de vorm van een systematic review.

**Wat is nodig om te komen tot proefdiervrij onderzoek?**

* Onderwijs academie updaten, programma’s opzetten rond TPI streefbeeld implementatie;
* Onderwijsprogramma’s starten vanaf hoogste klas lagere school.
* Vertrouwen in alternatieven verhogen door goede voorbeelden uit te dragen.
* Jurisprudentie ontwikkelen.
* Policies en richtlijnen ontwikkelen en aanscherpen t.a.v. 3V alternatieven
* Systematische reviews vaker verplichten