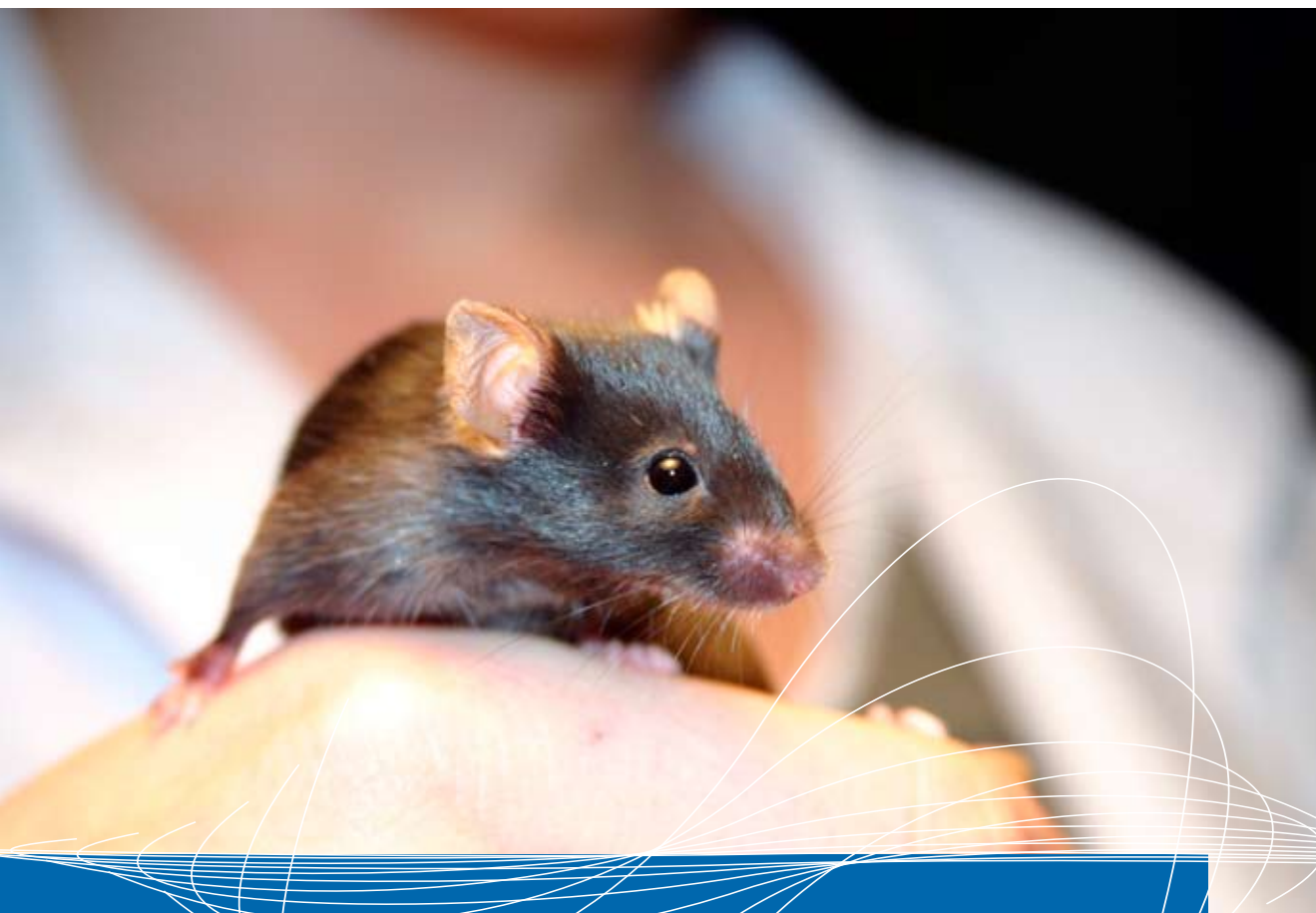


Het waarom van **dierproeven**



VERVANGEN
VERMINDEREN
VERFIJNEN





Geneesmiddelenontwikkeling en de 3 V's

Ontwikkelingsfase	Vragen	Duur	Aantal geteste stoffen
Ontdekking van een nieuw geneesmiddel	Welk doelenzym of eiwit? Welk testsysteem om interactie tussen middel en eiwit aan te tonen? Wat zijn de chemische basisstructuren?	3 jaar	1000.000
Optimalisatie	Wat is het verband tussen structuur en activiteit? Welke substanties zijn niet alleen intrinsiek werkzaam, maar hebben ook de eigenschappen van een geneesmiddel (resorbeerbaarheid, metabole stabiliteit)?	2-3 jaar	10.000 100
Preklinische ontwikkeling	Hoe kunnen kilo's van de stof efficiënt worden gesynthetiseerd? Wat zijn geschikte formuleringen? Wat is het farmacokinetische, metabole en veiligheidsprofiel van het kandidaat-geneesmiddel?	1-2 jaar	5
Klinische tests	Wat is het verdraagbare dosisbereik? Wat is het verband tussen dosis en effect? Is het geneesmiddel veilig genoeg in een werkzame dosis?	4-5 jaar	1-2
Registratie	Wat kan variabiliteit veroorzaken? Wat is het bijwerkingenprofiel?	1 jaar	0,1



Tools en 3V-principes die worden toegepast

Onderzoek zonder proefdieren:

Computermodellering
Screening met een hoge doorvoer
Beeldvormingstechnieken

In-vitro-onderzoeken:

Celculturen
Weefsels
Organen

In-vitrotests en dierproeven:

Ethische beoordeling; verbeterde huisvesting en zorg;
verfijnde samplingtechnieken; optimaal onderzoeksopzet;
beeldvormingstechnologieën; chiptechnologie; microdosering;
stamcellen; internationale harmonisatie; hogere door lagere species
vervangen; enz.

Klinische trials met mensen:

Fase I, II en III (veiligheid, doeltreffendheid, variabiliteit)

De medische research gaat snel vooruit, maar er liggen nog veel uitdagingen in het verschiet. Daarbij zullen proefdieren een rol van onschatbare waarde blijven spelen - bij het experimentele onderzoek, maar ook om de maximale veiligheid van een geneesmiddel te kunnen garanderen voor het aan mensen wordt gegeven.

Het onderzoek en de ontwikkeling van een geneesmiddel begint niet met dierproeven, die slechts 10 % van het hele proces voor hun rekening nemen. Er worden pas dierproeven uitgevoerd als dat noodzakelijk wordt geacht om een specifieke wetenschappelijke vraag te beantwoorden waar via andere manieren geen antwoord op kan worden gevonden.

Het onderzoek en de ontwikkeling bestaat voor het grootste deel uit technieken waarbij geen dieren worden gebruikt, en uit klinische trials met proefpersonen. Maar als er op dieren wordt getest, is dat omdat het onontkoombaar en van cruciaal belang is. En dat zal ook in de toekomst zo zijn, om de gezondheidszorg verder te kunnen verbeteren.

Door wetenschappelijke vooruitgang komen er voortdurend nieuwe en betere behandelingen - voor mens en dier. En dezelfde vooruitgang levert ook meer en meer alternatieven op voor het gebruik van dieren.

In deze publicatie wordt een beeld geschetst van de totstandkoming van nieuwe geneesmiddelen. Er wordt ook toegelicht hoe de onderzoekers tegelijkertijd methoden ontdekken om het gebruik van dieren te verfijnen, te verminderen en in sommige gevallen zelfs te vervangen.

Verder wordt besproken wat we nu kunnen doen zonder dieren te hoeven gebruiken bij het onderzoek, wat nog niet kan en wat de vooruitzichten zijn voor de toekomst. Centraal staat echter het nauwe verband tussen het maken van nieuwe geneesmiddelen en nieuwe ontwikkelingspistes. De wetenschappelijke vooruitgang bevorderen is nuttig voor het onderzoek op dieren - en baant de weg voor alternatieven.



Zonder dierproeven, geen geneesmiddelen...

...in het verleden...

Veel van de vorderingen die in het verleden zijn geboekt, vinden we nu vanzelfsprekend. Maar zonder dierproeven waren die vorderingen er nooit gekomen. Meer dan honderd jaar lang hebben de wetenschappers mede door proeven op ratten, honden en varkens nieuwe behandelingen gevonden voor hartziekten en infecties, maar ook voor hersenaandoeningen en artritis.

Eeuwenlang zijn er mensenlevens verwoest door poliomyelitis en in de vorige eeuw nog heeft de ziekte honderdduizenden slachtoffers gemaakt. Nu is poliomyelitis vrijwel overal ter wereld uitgeroeid. Dat is te danken aan een reeks nieuwe geneesmiddelen - vaccins die zijn ontwikkeld na veertig jaar onderzoek met apen en muizen.

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. In de afgelopen twintig jaar zijn er een aantal succesvolle nieuwe behandelingen verschenen. De drastisch verbeterde overlevingspercentages die deze geneesmiddelen opleveren, zijn het directe gevolg van uitgebreid onderzoek, onder andere op proefdieren.

Astma is de meest voorkomende ernstige kinderziekte in de geïndustrialiseerde landen, waar elk jaar nog duizenden kinderen aan overlijden. Maar de puffers die we tegenwoordig op alle scholen zien, geven een geneesmiddel af dat de aandoening onder controle houdt en de patiënten een normaal leven biedt.

We kunnen deze geneesmiddelen enkel gebruiken omdat in onderzoeken met proefdieren is vastgesteld dat ze veilig en doeltreffend zijn.

Eeuwenlang hadden diabetici een kort en zwaar leven. Diabetes was een dodelijke ziekte en alleen door een streng dieet te volgen, kon het overlijden worden uitgesteld. Zo was het tot in 1922 het leven van een dertienjarige in Toronto werd gered dankzij een injectie met een gezuiverd extract uit de pancreas van varkens. Nadat deze innovatieve aanpak was geëvalueerd op een beagle-teefje kregen de wetenschappers inzicht in hoe insuline de bloedglucose verlaagt. Dankzij deze ontdekking leven miljoenen patiënten nu een normaal en lang leven.

Het succesverhaal van transplantaties begon in 1905 met de eerste succesvolle transplantatie van een cornea bij een mens. Een grote doorbraak was er toen Christian Barnard in 1967 de eerste harttransplantatie uitvoerde. Sinds die tijd worden er regelmatig hartkleppen, nieren, harten en beenmerg vervangen. Elke chirurg moet de gecompliceerde technieken van een transplantatie eerst op dieren oefenen, voordat hij mensen kan opereren. Alleen dankzij dierproeven begrijpen we nu hoe het immuunsysteem reageert op een transplantaat en hebben we geneesmiddelen kunnen ontwikkelen om afstoting te voorkomen. Dit soort geneesmiddelen wordt nog steeds ontwikkeld en bestudeerd bij knaagdieren, honden en apen.



...en vandaag

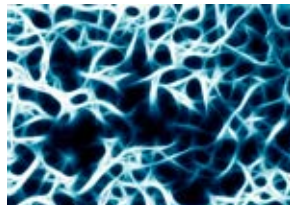
Er zijn nog steeds veel vragen waar we alleen een antwoord op kunnen vinden met behulp van dierproeven. Ondanks de vorderingen die zijn geboekt bij computermodellering en alternatieve methoden, zoals het gebruik van afzonderlijke, geïsoleerde cellen, kunnen we het ziekteverloop en de fysiologische processen niet altijd voldoende bestuderen met die technieken. Dierproeven bieden hoop aan miljoenen mensen met uiteenlopende aandoeningen, van een beroerte tot een dwarslaesie en sikkcelziekte tot malaria. Door proefnemingen met apen komen er nieuwe mogelijkheden voor diepe hersenstimulatie bij de ziekte van Parkinson; muizen leveren een onmisbare bijdrage aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor leukemie bij volwassenen en lymfoom; konijnen en rundvee spelen een belangrijke rol bij het produceren van een vaccin voor baarmoederhalskanker en geiten bij het ontwikkelen van bloedstollingsmiddelen uit melk, terwijl bij de ontwikkeling van een vaccin tegen de vogelgriep kippen en fretten worden gebruikt.

Om behandelingen te kunnen ontwikkelen voor de ziekte van Alzheimer moeten we inzicht krijgen in de gedragsveranderingen die de aandoening veroorzaken. Dat kan niet met computerprogramma's en celonderzoek alleen. De wetenschappers maken ook gebruik van dierenmodellen, om meer informatie te krijgen over de oorzaken en om nieuwe behandelingen te kunnen ontwikkelen. Met muizen kon worden aangetoond dat antilichamen tegen een plaque-eiwit die rechtstreeks in de hersenen worden geïnjecteerd, de groei ervan remmen. Gentherapie die nu mag worden gebruikt in klinische trials bij mensen, is eerst bij dieren onderzocht.

Mucoviscidose is de levensbedreigende erfelijke ziekte die het meest voorkomt in Europa. Er hoopt zich taai slijm op in de longen en het spijsverteringsstelsel van de patiënten. Een op de dertig Europeanen draagt het gen dat de ziekte veroorzaakt, en 30.000 kinderen en jonge volwassenen hebben de aandoening. Sommige patiënten worden 40 jaar oud, maar anderen slechts 4, afhankelijk van de plaats waar ze leven in Europa. Er bestaat nog geen geneesmiddel, maar dankzij transgene muizenmodellen krijgen we steeds meer kennis over de ziekte. Op basis daarvan kunnen we nieuwe behandelingen voor de longen uittesten. Er zijn al verschillende manieren ontwikkeld om het vochttransport te corrigeren bij muizen.

Muizen worden ook gebruikt om mogelijke hiv-vaccins te testen. Maar omdat het virus de cellen van muizen niet infecteert, worden veelbelovende vaccins daarna getest op makaakapen, die een immuunsysteem hebben dat meer lijkt op dat van de mens. Zo krijgen we een beter idee over hoe de cellen zullen reageren.

Epilepsie is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door stuipen. Die zijn het resultaat van een te hoge elektrische activiteit in de hersenen. Bij ratten die gevoelig zijn voor epilepsie hebben onderzoekers het eiwit kunnen identificeren dat de stuipen opwekt. Daar-



bij is een techniek gebruikt om de hersenactiviteit te meten. Zo is er ook een stof gevonden, ethosuximide, die jonge dieren beschermt tegen de epileptische aanvallen.

Door onderzoek met muizen en honden krijgen we meer inzicht in spierdystrofie, een dodelijke ziekte waarbij de spieren worden afgebroken. Bij sommige honden komt een aandoening voor die sterk lijkt op de menselijke vorm. Dat leverde een waardevol model op om te onderzoeken hoe de normale lichaamsfuncties worden verstoord en hoe we dat kunnen behandelen.



Wetenschappelijke vooruitgang leidt tot vernieuwende **alternatieve testmethoden**

Bij hun zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen gaan alle wetenschappers ook op zoek naar betere onderzoeksmethoden. Door de grotere wetenschappelijke kennis en nieuwe technologieën komen er voortdurend nieuwe mogelijkheden om de methoden en resultaten te verbeteren.

Een aantal revolutionaire vorderingen die de afgelopen 20 jaar zijn geboekt zijn bijvoorbeeld de sequencing van genen, de grotere precisie van de moderne MRI-scanners, highspeed computermodellering en screening en de grotere kennis van het gedrag van de cel. Door die vorderingen hoeven we in veel gevallen geen proefdieren meer te gebruiken. Als er nog wel dierproeven nodig zijn, kan vaak

de onderzoeksmethode worden verfijnd, wat leidt tot minder stress bij de dieren en betere gegevens.

Momenteel wordt er onderzoek gedaan naar het gebruik van stamcellen om menselijke lever- en hartspiercellen te kweken. Ook dat zal het aantal dierproeven beperken.

Vroeger werden implantaten voor de behandeling van botfracturen onderzocht bij schapen. Nu we cellen kunnen kweken om nieuw weefsel te creëren, kan veel van dat werk worden gedaan zonder proefdieren. Uit culturen van botkernen halen de onderzoekers weefsel dat zich gedraagt als levend bot. Op dat weefsel kunnen ze de sterkte testen en ook de processen in botweefsel efficiënter onderzoeken.

Om producten te ontwikkelen tegen teken werden in het verleden katten gebruikt als gastdieren, zodat de teken hun bloed konden opzuigen. Nu hebben wetenschappers kunstmembranen ontwikkeld die de huid van gastdieren imiteren. Bovendien kan met deze methode beter worden gemeten welk effect bepaalde stoffen hebben als ze worden toegevoegd aan het bloed in die kunstmatige systemen.

Niet-invasieve beeldvormingstechnieken worden toegepast om ziekten te onderzoeken en de veiligheid van nieuwe verbindingen in-vivo te bestuderen. Daardoor is het gebruik van proefdieren met 80 % afgenomen. Die beeldvormingstechnieken leveren ook gegevens van hogere kwaliteit en onderzoeken met een grotere statistische kracht op. Met beeldvormingstechnieken kan een dier dat onder narcose is gebracht continu worden geobserveerd en hoeven er niet langer dieren te worden gedood in verschillende stadia van het onderzoek om er sectie op te doen. Ze geven informatie over de structuur en functie van organen, de voortschrijding van een ziekte en over hoe dezelfde techniek zou kunnen functioneren bij mensen.



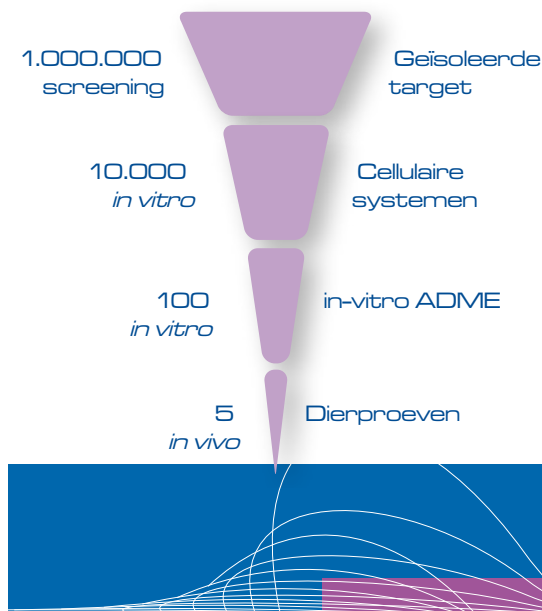
De wetenschap blijft vooruitgang boeken...

Onderzoeken van het menselijk genoom, doorbraken in informatieverwerking op hoge snelheid en de mogelijkheden van nanotechnologie bieden het vooruitzicht op nieuwe of verbeterde geneesmiddelen.

De mogelijkheden om succes te boeken bij bijvoorbeeld nieuwe aandoeningen of met nieuwe onderzoeksmethoden komen pas aan het licht naarmate onze kennis groeit.

In deze snel veranderende omstandigheden blijven proefdieren een waardevolle rol spelen, zowel bij wetenschappelijk onderzoek, door de mogelijkheden om een geneesmiddel te bestuderen, als bij het veiligheidsonderzoek, om bijwerkingen aan het licht te brengen voordat het middel bij mensen wordt gebruikt.

De ontwikkeling van een geneesmiddel begint niet met dierproeven. Dierproeven worden pas gedaan als ze noodzakelijk worden geacht om een specifieke wetenschappelijke vraag te beantwoorden waar via andere manieren geen antwoord op kan worden gevonden.



...en onderzoekers blijven op zoek gaan naar alternatieven.

Bij hun zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen zijn de onderzoekers ook constant op zoek naar manieren om hun methodologie te verfijnen, voor een grotere efficiëntie en betere resultaten. Dat betekent dat verfijning en vervanging van dierproeven en vermindering van het aantal dierproeven deel uitmaken van het wetenschappelijke proces.

Het is niet in het belang van de wetenschappers om dieren te gebruiken, tenzij ze absoluut nodig zijn. Dierproeven zijn erg duur, niet alleen vanwege de kosten voor het fokken en kopen, of de complexe procedures, maar ook omdat dieren een goede verzorging en welzijn eisen en verdienen. Daarnaast is de wetenschappelijke informatie die we in het verleden vooral via dierproeven kregen tegenwoordig ook vaak verkrijgbaar met nieuwe technieken. Die technieken zijn vaak ook nauwkeuriger, omdat ze niet worden beïnvloed door de inherente verschillen tussen dieren of door milieufactoren. Het gebruik van dieren roept ook altijd ethische vragen op en eist de meeste rigoureuze verantwoording op persoonlijk en professioneel gebied.

Daarom worden er grote investeringen gedaan in de ontwikkeling van alternatieve methoden - om het aantal proefdieren te verminderen, de manier waarop ze worden gebruikt te verfijnen teneinde



ongemak en pijn te beperken, en ze waar mogelijk te vervangen. Er is veel steun voor deze strategie van vermindering, verfijning en vervanging die vaak de "3V"-aankpak wordt genoemd.

Druk bezig met alternatieven

Er lopen duizenden initiatieven in heel Europa om alternatieven te ontwikkelen voor bestaande onderzoeksmethoden. Door sommige nieuwe methoden kan het aantal proefdieren worden verminderd en in verschillende gevallen kunnen ze zelfs helemaal worden vervangen. Het doel van deze activiteiten is om het onderzoeksproces te verfijnen en waar dierproeven nodig blijven het comfort te maximaliseren en de pijn te minimaliseren. Zo heeft de farmaceutische industrie onlangs een methode ontwikkeld om met in-vitrolevercellen het metabolisme en de uitscheiding te analyseren. Synthetisch eiwit wordt gebruikt om dierlijk weefsel ten dele te vervangen en bloedcellen om op pyrogeniteit te testen. Er wordt ook gebruik gemaakt van computertechnologieën in het beginstadium van de ontdekking van een geneesmiddel, om neurochemische stoffen te meten in zoogdierenhersenen met behulp van in-vivomicrodialyse. Cavia's worden vervangen door een toetsing met cellen om de duur en de werking van geneesmiddelen voor de behandeling van astma te evalueren.

VERFIJNING

► de stress bij de dieren beperken

Laboratoriummuizen en -ratten brengen hun leven in een kooi door. Als er in hun kooi een schuilplaats is, papiersnippers, stukjes hout en klimtoestellen, kunnen ze hun omgeving verkennen, nesten bouwen en zich verbergen, kortom hun normale gedrag vertonen. Dat zorgt voor minder stress. Er is aangetoond dat een meer natuurlijke omgeving leidt tot minder variabiliteit in de respons op experimentele omstandigheden. In sommige gevallen zijn er daardoor minder proefdieren nodig om de vereiste informatie te krijgen.



VERMINDERING EN VERVANGING

► **grotere nauwkeurigheid bij in-vitrosystemen**

Met in-vivomodellen kunnen we de veranderingen in gewrichtskraakbeen nauwkeurig bepalen, maar de mechanismen in de cellen die die veranderingen regelen, zijn moeilijk te onderzoeken. Een meer rechtstreekse manier om de respons van de cellen op belasting in gecontroleerde omstandigheden te onderzoeken, is met in-vitromodellen. Omdat zulke in-vitro-onderzoeken een gesloten systeem zijn, kunnen we de omstandigheden van het experiment beter beheersen en de inter-individuele variabiliteit beperken.



VERFIJNING, VERMINDERING EN VERVANGING

► **ethische procedures garanderen**

Ondernemingen hebben hun eigen structuren om de ethiek te beoordelen, die vaak verder gaan dan de wettelijke verplichtingen; ze hanteren hoge normen voor de huisvesting van proefdieren; ze hebben controlemechanismen voor alle dierproeven; en ze investeren in onderzoek naar levensvatbare alternatieven en bevorderen de voorlichting over alternatieven door het uitreiken van prijzen en educatie.



VERFIJNING EN VERMINDERING

► optimale onderzoeksopzet

De opzet van onderzoeken waarbij proefdieren worden gebruikt, wordt constant verbeterd, bijvoorbeeld door vooraf een humaan eindpunt te bepalen - het punt waarop de test kan worden afgebroken omdat de doelstellingen



zijn bereikt en om het dier ernstig lijden te besparen. Dat kan alleen als er goed opgeleid personeel is en als er doeltreffende methoden zijn om de pijn te meten. Door nauwgezet na te denken over de opzet, kan vaak ook het aantal proefdieren worden beperkt. Met statistische technieken kan worden gegarandeerd dat het aantal dieren zo klein mogelijk is en dat het onderzoek toch wetenschappelijk relevante resultaten oplevert.

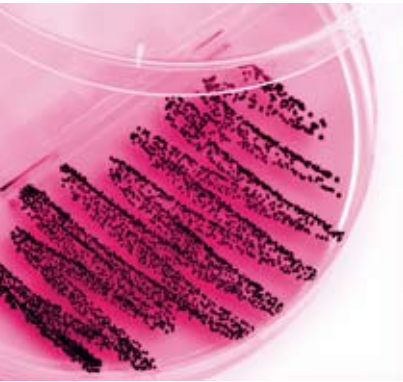
VERFIJNING EN VERMINDERING

► informatie uit implantaten

Met een klein implantaat kan de hartslag en de bloeddruk van een proefdier op afstand worden gemeten tijdens een experiment. Dat betekent dat de onderzoekers de dieren niet steeds uit hun sociale omgeving hoeven te halen voor een scan, wat veel stress bij de dieren (en werk) veroorzaakt. Het levert ook meer en betere gegevens op en daardoor hoeven er minder proefdieren te worden gebruikt voor relevante resultaten.



VERMINDERING



► **in-vitro veiligheidsonderzoek in een vroeg stadium**

Voor de veiligheid van het ongeboren kind moeten we er zeker van zijn dat nieuwe geneesmiddelen geen schade opleveren voor het embryo als ze worden gebruikt bij zwangere vrouwen. De huidige internationale richtlijnen maken onderzoeken op drachtige dieren verplicht, maar sommige ondernemingen werken met een in-vitrotest op embryonale stamcellen. Dat is geen vervanging van de formele test op levende proefdieren, maar we kunnen er wel het aantal dierproeven mee beperken, door substanties uit te sluiten die niet geschikt zijn om verder te worden ontwikkeld en zo onnodige tests te vermijden.

VERFIJNING EN VERMINDERING

► **zachte meting van de pijn**

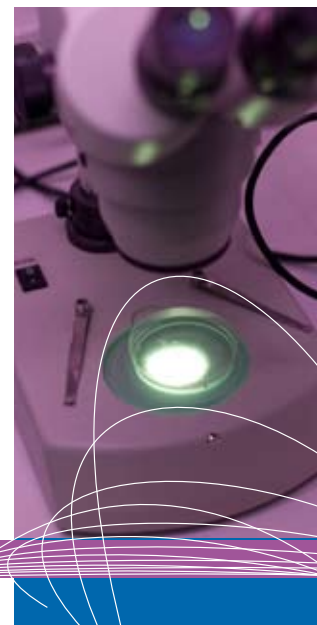
Om te kunnen bepalen hoe goed nieuwe geneesmiddelen de pijn verlichten en de mobiliteit vergroten bij artritis, gebruiken ondernemingen een nieuw systeem om het bewegingspatroon van een ziek dier in beeld te brengen en te analyseren. Subtiële veranderingen na behandeling worden zo onmiddellijk zichtbaar, voordat de aandoening nog pijnlijker wordt. Dat is minder belastend voor het dier dan de oude methode en levert meer nauwkeurige gegevens op bij een kleiner aantal proefdieren.



VERMINDERING

► vroegtijdige eliminatie van ongeschikte verbindingen

De onderzoekers maken steeds vaker gebruik van primaire celculturen om substanties in een vroeg stadium te rangschikken of te selecteren. Ongeschikte substanties worden uit het onderzoek gehaald voordat er dierproeven van start gaan. In-vitro humane hepatocytculturen worden gebruikt om bijvoorbeeld te bepalen hoe het lichaam een verbinding zal metaboliseren en uitscheiden. De nieuwe geautomatiseerde tests verbeteren ook de nauwkeurigheid. Het resultaat daarvan is dat we verbindingen nauwkeuriger kunnen selecteren in een vroeg stadium van het onderzoek en zo het aantal dierproeven kunnen beperken.



VERMINDERING

► Data-uitwisseling tussen onderzoekers

De samenwerking tussen Europese farmaceutische ondernemingen en organisaties voor het dierenwelzijn heeft ertoe geleid dat er minder dierproeven onnodig herhaaldelijk worden uitgevoerd. Er worden gegevens verzameld uit heel Europa over de kenmerken van de hulpstoffen die worden gebruikt bij onderzoek en die gegevens worden ter beschikking gesteld aan wetenschappers die dierproeven willen gaan doen. Dat zal leiden tot een aanzienlijke beperking van de noodzaak om bekende hulpstoffen te testen bij dieren.



De toepassing van 3V-programma's is een integraal onderdeel van de dagelijkse onderzoeksactiviteiten van de farmaceutische industrie. Elke onderneming die zich bezighoudt met het ontwikkelen van geneesmiddelen wil zo weinig mogelijk afhankelijk zijn van dierproeven en de waarde van de gegevens maximaliseren door het welzijn te verbeteren en de kwaliteitsprocedures bij gebruik van proefdieren te standaardiseren. Veel ondernemingen stellen verplicht dat hun researchafdeling een jaarplan opstelt om de huisvesting te verbeteren, minder belastende en invasieve technieken toe te passen of de opzet van onderzoeken te verbeteren, teneinde het gebruik van proefdieren te verminderen.

Complexe wetenschap en complexe processen

In de wetenschap, en ook in de geneeskunde, is niets eenvoudig. Dat geldt ook voor de ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven bij wetenschappelijk onderzoek. En zijn wetenschappelijke, technische, regelgevende en logistieke beperkingen.

Het gebruik van celculturen in plaats van levende proefdieren biedt grote mogelijkheden als alternatieve testmethode. Met het oog op de wetenschappelijke waarde moeten sommige onderzoeken echter worden uitgevoerd met complete levende organismen. Cellen ervaren immers geen angst, ze krijgen geen diarree en lijden ook niet aan neurologische of gedragsstoornissen.

Als we het aantal proefdieren bij een bepaalde procedure beperken, mag dat echter niet ten koste gaan van de wetenschappelijke waarde van de test. Als er te weinig dieren worden gebruikt, kunnen de resultaten ongeldig zijn en moet de test opnieuw worden gedaan. In dat geval worden er meer en niet minder proefdieren gebruikt. Met behulp van statistieken kunnen we de onderzoeksopzet optimaliseren en de vereiste informatie krijgen met een minimum aantal dieren.

In sommige gevallen zijn er technische beperkingen, waardoor waardevolle alternatieven toch niet kunnen worden geïmplementeerd. Scans bijvoorbeeld bieden grote mogelijkheden om bepaalde dierproeven te verfijnen, het aantal te verminderen en ze zelfs te vervangen. Tot voor kort werden scanners hoofdzakelijk ontwikkeld voor gebruik bij mensen. Daarom waren ze wat afmetingen en ontwerp betreft ongeschikt voor knaagdieren. Dankzij de recente technologische vorderingen zijn er nu ook miniatuurscanners waarmee uitstekende resultaten worden behaald bij muizen.

Ook de regelgeving kan een hinderpaal zijn voor het gebruik van alternatieven. Er zijn allerlei eisen en verplichtingen voor dierproeven in Europa - en ook voor alternatieven. Als er een alternatief is ontwikkeld en goedgekeurd, moet het nog officieel worden aanvaard

binnen de context van de internationale registratie van een geneesmiddel.

Het duurt soms vijf tot tien jaar om een nieuwe methode te laten erkennen en in te voeren voor de onderzoeken die wettelijk verplicht zijn (en de kosten daarvan bedragen meer dan € 500.000), en drie tot vijf jaar om een nieuwe methode voor fundamenteel onderzoek te laten erkennen en in te voeren. De uitkomst van deze lange en kostbare procedures is niet altijd zeker.

De wetgeving is geen statisch geheel. Ook de wettelijke verplichtingen worden regelmatig opnieuw geëvalueerd. Bijvoorbeeld, de LD50-test (een onderzoek om de dosis van een substantie te vinden die bij 50 %

van de behandelde dieren de dood veroorzaakt) is nu niet langer verplicht. En onlangs hebben farmaceutische ondernemingen aangetoond dat de onderzoeken van de acute toxiciteit van één dosis bij proefdieren niet langer nodig zijn vooraleer een nieuw geneesmiddel aan mensen kan worden gegeven, omdat de resultaten van die onderzoeken ook op een andere manier kunnen worden verkregen. Het gevolg is dat ze deze methode al minder toepassen in hun interne procedures. Momenteel is het onderzoek echter nog een verplicht onderdeel van de goedkeuringsprocedure voor nieuwe geneesmiddelen.

De Europese en nationale wetten op de geneesmiddelen bevatten specifieke verplichtingen voor de veiligheid, kwaliteit en doeltreffendheid waaraan geneesmiddelenproducenten momenteel alleen kunnen voldoen met behulp van dierproeven. De verplichtingen op het gebied van de veiligheid en regelgeving blijven evolueren waardoor het aantal verplichtingen toeneemt.

De Europese wetgeving voor de bescherming van laboratoriumdieren hanteert zeer hoge normen. Aanvullende verplichtingen zijn alleen te verantwoorden als ze het welzijn van de proefdieren tastbaar verbeteren en als ze de toegang van de patiënt tot essentiële behandelingen niet in het gedrang brengen. Een strengere regelgeving in Europa zou een negatieve invloed kunnen hebben. Als bijvoorbeeld het gebruik van niet-menselijke primaten in Europa wordt verboden, zou er geen einde komen aan dit soort onderzoek, maar zou het alleen verhuizen naar andere delen van de wereld waar Europa geen invloed kan uitoefenen op de verzorging en het gebruik van proefdieren.

Overregulering zou het onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen in Europa sterk kunnen beperken. Al wordt er maar in een heel klein deel van de tien jaar of meer die doorgaans nodig zijn om een nieuw geneesmiddel te ontwikkelen dierproeven gedaan, toch zijn ze onmisbaar in preklinische studies. Door de dierproeven in Europa uit te bannen, zouden we ook ander onderzoeks- en ontwikkelingswerk met een hoge toegevoegde waarde bannen. Dan zouden we de wetenschappelijke basis in de EU verlagen, onderzoeksbanen exporteren en bewerkstelligen dat er onderzoek wordt uitgevoerd buiten het toezicht van de Europese regelgevende instanties.



Waar vinden we alternatieven?

Er is een goede kans dat alternatieven een steeds grotere rol gaan spelen bij het onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Dankzij wetenschappelijke en technologische vooruitgang zijn er steeds meer methoden beschikbaar om het gebruik van proefdieren te verfijnen, te verminderen en te vervangen. Er bestaan nu ook mechanismen om alternatieven voor het onderzoek van de veiligheid en doeltreffendheid sneller te laten aanvaarden door de autoriteiten en om de eisen aan tests meer te standaardiseren.

Maar vandaag ligt het niet in het verschiets dat er geen dierproeven meer nodig zijn bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Muizen en ratten leveren een bijdrage aan de ontwikkeling van stamcellen voor het herstellen van schade aan het ruggenmerg en het hart; onderzoek met muizen biedt het perspectief van orale of geïnhalerde insuline voor type 1-diabetes of angiogeneseremmers voor kanker en blindheid, en gentherapie voor spierdystrofie; en muizen en apen (bv. makaken) worden gebruikt bij de ontwikkeling van een vaccin tegen malaria.

Er bestaan momenteel niet alleen onvervulde behoeften voor de behandeling van ziekten, maar er ontstaan ook nieuwe aandoeningen.

Ondertussen worden er steeds strengere eisen gesteld aan de veiligheid van behandelingen en komen er steeds meer verplichtingen voor het onderzoek naar de veiligheid. Met het oog op de volksgezondheid is het nog steeds verplicht dat elke partij vaccins die op de markt komt, wordt getest. In veel gevallen moet dat gebeuren met levende proefdieren. Tot op vandaag zijn deze tests op proefdieren bij wet verplicht.

En omdat onderzoek een activiteit met een open einde is, kan het zijn dat de behoefte aan dierproeven bij testprocedures in de toekomst weer stijgt. Het is nu, door ingrijpende vorderingen in de biotechnologie, mogelijk om genetisch gewijzigde dieren te creëren, die speciaal voor bepaalde testprocedures kunnen worden ontworpen. Transgene dieren zijn nuttige en bijzonder interessante modellen, vooral bij fundamenteel onderzoek en met name sinds het menselijk genoom in kaart is gebracht. Alle menselijke genen zijn geïdentificeerd, maar van veel ervan is de functie nog niet bekend. Het kan zijn dat we met genetisch gewijzigde dieren de antwoorden vinden, omdat veel menselijke genen in een soortgelijke vorm bij muizen worden aangetroffen. Dezelfde technologieën maken wellicht radicale nieuwe behandelopties mogelijk via cel- en gentherapie.

Dankzij deze technieken komen er ook mogelijkheden voor nieuw onderzoek - om gevaarlijke ziekten zoals kanker, aids en hart- en vaatziekten te bestrijden. En daarmee groeit ook de behoefte aan dierproeven, zowel bij fundamenteel en bij toegepast onderzoek als bij onderzoeken naar de veiligheid.



Het onontkoombare dilemma

Als onderzoekers nieuwe geneesmiddelen konden ontwikkelen zonder dierproeven, zouden ze dat zeker doen. Er is geen enkele wetenschapper die een levend wezen pijn of leed wil bezorgen. Momenteel zijn echter alle nieuwe geneesmiddelen afhankelijk van dierproeven. Het is onethisch en illegaal om een nieuwe stof te testen of te gebruiken bij mensen zonder eerst te garanderen dat de stof zo veilig mogelijk is.

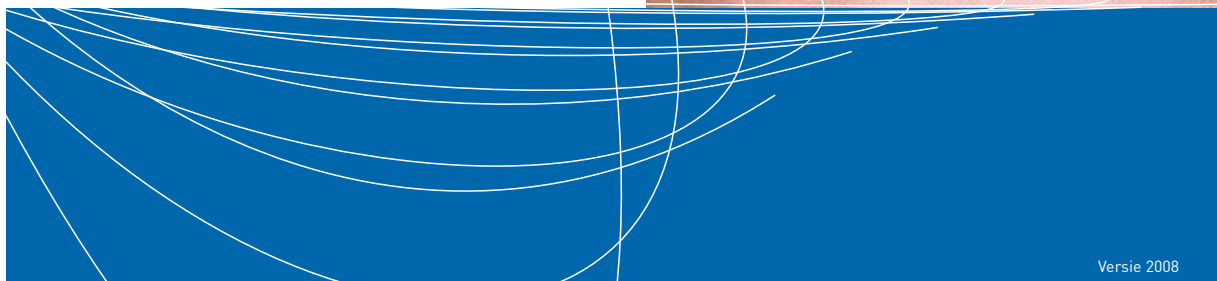


De wetenschappers, de wetgevers, de industrie en de maatschappij in haar geheel staan dus voor een ethisch dilemma. Is het gebruik van proefdieren gerechtvaardigd omdat het een hoger belang dient? In onze tijd zijn de meeste mensen het erover eens dat het gerechtvaardigd is als het niet zonder kan en als mogelijk leed zoveel mogelijk wordt beperkt.

Maar elke nieuwe ontwikkeling in de wetenschap roept nieuwe ethische vragen op. Als er doeltreffende alternatieven worden ontwikkeld en goedgekeurd, moeten we die toepassen. Maar voordat we die alternatieven kunnen gebruiken, moet de overheid ze goedkeuren.

Ook de industrie en de onderzoekers evalueren constant of er een evenwicht is tussen de ontwikkelingen van nieuwe geneesmiddelen en de ontwikkelingen van alternatieven voor dierproeven.

Vooruitgang in de wetenschap leidt tot nieuwe mogelijkheden, nieuwe uitdagingen, nieuwe geneesmiddelen en tot nieuwe alternatieven. Bij sommige alternatieven kan dat minder dierproeven inhouden en bij andere een nieuw soort dierproeven. Alle betrokkenen - en dat omvat ook de maatschappij in het algemeen - moeten er samen over nadenken hoe we dit onontkoombare ethische dilemma kunnen oplossen.



Terhulpesteenweg 166
1170 Brussel
Fax. +32 (0)2 661 91 99
info@pharma.be

www.pharma.be

Versie 2008