



Parelproject

Parel voor handleiding humanere dierproeven

Dierproeven zijn meestal onaangenaam, vooral als de test de dood van het dier vereist. Er zijn echter alternatieven die het lijden van proefdieren beperken of zelfs overbodig maken. Prof. dr. Coenraad Hendriksen van het Nederlands Vaccin Instituut en de Universiteit Utrecht lanceerde een website die onderzoekers zulke humanere alternatieven biedt. Daarvoor ontvangt hij een Parel van ZonMw.

Dode dieren als maat

Eind vorige eeuw schreef praktisch alle nationale en internationale wetgeving voor dat vaccins alleen op de markt gebracht mogen worden als ze de juiste proefdiertests hebben doorstaan. Hierbij wordt gekeken of dieren na vaccinatie sterven bij een blootstelling aan het desbetreffende virus, bacterie of toxine. Het aantal dieren dat sterft is een maat voor de werkzaamheid van het vaccin. De uitslag 'dood' of 'niet-dood' is weliswaar duidelijk en gemakkelijk vast te stellen, maar kent weinig mededogen met het proefdier. Dieren waarvan het duidelijk is dat ze zullen sterven, moeten nog dagenlang in leven blijven omdat het protocol dit vereist. Een onmenselijke en onnodige situatie vond Hendriksen, onderzoeker bij het Nederlands Vaccin Instituut en bijzonder hoogleraar Alternatieven voor Dierproeven aan de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht. Samen met collega's in Duitsland en Engeland werkte Hendriksen aan een alternatief voor deze test.

Humane(re) eindpunten

De onderzoekers stelden vast dat er klinische verschijnselen zijn die een op handen zijnde dood van een dier aankondigen. Bijvoorbeeld een verlaging van de lichaamstemperatuur van het proefdier, gewichtsverlies of een specifiek ziekteverschijnsel. Zij onderzochten het verband van diverse klinische verschijnselen en de zekerheid van de erop volgende dood bij verschillende proefdieren. Van een aantal van zulke verschijnselen, die 'humane eindpunten' worden genoemd, constateerden zij een meer dan 90 procent groot verband met de dood. Zij adviseerden dieren die zulke klinische verschijnselen vertonen uit het experiment te halen en te beschouwen als gestorven aan de onderzochte infectie. Voor het testen van vaccins tegen kinkhoest, hondsdolheid en tetanus bleek dat verband zonder problemen op te gaan. De onderzoekers slaagden erin de Europese regels – de Europese Farmacopee, het officiële Europese handboek met voorschriften voor de analyse van geneesmiddelen – zo te beïnvloeden dat voor het testen van een aantal vaccins zulke humane eindpunten werden geaccepteerd in plaats van de latere dood van het proefdier.

5 juli 2012

Parelproject ZonMw

ZonMw subsidieert via haar tientallen programma's veel verschillende projecten op het gebied van onderzoek en implementatie. Het is de ambitie dat de resultaten hiervan uiteindelijk een bijdrage leveren aan een betere praktijk in preventie en zorg. Om duidelijker zichtbaar te maken waar ZonMw voor staat, worden jaarlijks enkele projecten in het zonnetje gezet. Deze Parelprojecten hebben bijzonder vernieuwende resultaten die zich lenen voor landelijke invoering, of zijn tot stand gekomen via uitstekende samenwerking, of hebben extra oog voor aspecten als diversiteit, patiëntgerichtheid of innovatie. Met het uitreiken van een Parel aan deze projecten wil ZonMw deze extra inspanningen van projectleiders en hun teams belonen, en anderen inspireren om het beste uit hun projecten te halen.

ZonMw stimuleert
gezondheidsonderzoek en
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
Fax 070 349 51 00
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdplichtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Training via CD-rom en website

Na de aanpassing van de richtlijnen bleken slechts weinig vaccinfabrikanten de nieuwe humanere eindpunten in de praktijk toe te passen. De meeste firma's gebruikten nog steeds sterfte als criterium. Hendriksen en zijn collega's merkten dat onbekendheid met het bestaan van klinische criteria voorafgaand aan sterfte en de omgang daarmee belangrijke redenen waren voor het blijven gebruiken van de sterfte als uitkomstmaat. Als onderdeel van zijn werk ten behoeve van de vermindering en vervanging van diertests in de vaccincontrole ontwikkelde Hendriksen samen met zijn medewerkster Iris Bouman daarom een trainings CD-rom. De informatie daarop ging verder dan de productie en het testen van louter vaccins. Aan bod kwamen ook meer algemene vragen als wat een gezonde muis of rat is, wat pijn en ongerief bij deze dieren zijn en hoe die vallen te herkennen. En natuurlijk de bij proefdieren te meten klinische verschijnselen die vooraf gaan aan hun dood. De in 2006 verschenen CD was een verbazingwekkend groot succes. Er zijn er ruim 4.000 van besteld, hij heeft aftrek gevonden in zo'n vijftig landen en is vertaald in het Engels en Frans.

In mei 2012 maakte de CD-rom plaats voor een interactieve website. Daarop staan nog meer informatie, voorbeelden, foto's en filmpjes over het gedrag van proefdieren en het voorkomen van ongerief. Er is een uitgebreide toetsingsmodule toegevoegd, die onderzoekers kan helpen de juiste en de minst belastende dierproef te kiezen of hen op het spoor kan zetten van geschikte alternatieven.

Nationale en mondiale wetgeving

Het is bijzonder dat Hendriksen en zijn collega's er niet alleen in zijn geslaagd de humane eindpunten voor proefdieren ingevoerd te krijgen in een aantal Europese richtlijnen, maar dat deze ook zijn opgepikt door de Amerikaanse (medische) toetsingsinstantie FDA. Ook de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft ze opgenomen in haar veiligheidsrichtlijnen voor vaccins, die de basis vormen voor wetgeving in diverse landen, zoals in Afrika en Oost-Europa. De invoering ervan gaat niet zonder slag of stoot. Zowel economische als meer principiële overwegingen staan introductie in regels en praktijk in de weg. Zo is het voor het vaststellen van de dood voldoende om geregeld te kijken naar de soms ruim honderd voor een test benodigde proefdieren. Voor het vaststellen van klinische criteria die een naderende dood verraden, moet elk dier minstens twee keer per dag worden bekeken. Dat betekent extra werk. Ook is er discussie over de wenselijkheid van het vervangen van een objectief eindpunt (de dood van het proefdier) door meer subjectieve eindpunten. Bedrijven die vaccins leveren aan landen waar humane eindpunten niet zijn toegestaan, zoals Japan en China, zijn ook minder geneigd humane eindpunten toe te passen op leveranties aan regio's waar deze wel zijn toegestaan of zelfs worden aangemoedigd, vanwege de uniformiteit van hun productieproces.

Hoe verder?

Hendriksen en zijn medestrevers proberen nu vaccintests ingevoerd te krijgen, waarvoor minder proefdieren nodig zijn en waarbij in vitro gekeken kan worden naar de door het vaccin opgewekte bescherming door bloed van het dier af te nemen. Zo hoeft het dier niet te worden blootgesteld aan virulente micro-organismen of toxines, laat staan dat het zou moeten overlijden. De validatie van zulke tests blijkt vaak lastiger dan verwacht. Niet in de laatste plaats doordat de tests met proefdieren dikwijls onvoorspelbare uitkomsten geven, maar wel gelden als de 'gouden standaard' in het veiligheidsonderzoek. Niettemin worden, mede dankzij het werk van Hendriksen, de tests op vaccins voor difterie en tetanus tegenwoordig uitgevoerd met deze minder belastende methoden, die ook zijn geaccepteerd door de Europese Farmacopee en de WHO. Hiervoor is slechts de helft van het aantal proefdieren nodig.

De belangrijkste punten:

- Voor het testen van de werkzaamheid en veiligheid van vaccins werden relatief veel proefdieren gebruikt, die daarbij vaak stierven.
- Andere, minder belastende, uitkomstmaten – humane eindpunten – dan de dood zijn ook te gebruiken in dit soort tests en zijn ook opgenomen in diverse farmacopees.
- Die 'humane eindpunten' worden nog te weinig toegepast. Meer informatie en training kunnen alternatieve tests stimuleren.
- Na een succesvolle trainings-CD moet een website (www.humane-endpoints.info) beschikbare alternatieven breder (internationaal) verspreiden.

Het programma Meer Kennis met Minder Dieren

Waar mogelijk dienen dierexperimenten te worden vervangen door alternatieven zodat minder proefdieren nodig zijn en minder ongerief wordt veroorzaakt. Daaraan heeft sinds 2000 het ZonMw-programma Dierproeven Begrensd bijgedragen en sinds 2011 het programma Meer Kennis met Minder Dieren. Financiering van initiatieven heeft geleid tot nieuwe inzichten.