

Stabilisatie dieproeven in groeiende testmarkt

Betere testen met minder proefdieren?

Door Els van den Brink, gepubliceerd in het Laboratorium Magazine van februari 2007

Dierproeven kunnen steeds vaker worden vervangen door alternatieven. Dat is niet alleen prettig voor de dieren, maar komt ook de kwaliteit van de testen ten goede.

Als we sommige activisten moeten geloven, is het slecht gesteld met de proefdieren in Nederland. Het recente nieuws over de slechte behandeling van proefdieren in het Radboud UMC bevestigt natuurlijk dat beeld. Veel politieke partijen vinden daarom dat er meer geld moet komen voor onderzoek naar alternatieven. De Partij voor de Dieren zal haar nieuw bemachtigde kamerzetels wel benutten om dat extra te benadrukken. Jan van der Valk, beleidsmedewerker bij het Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA), laat echter een ander geluid horen. "De farmacie heeft al heel veel gedaan: het proefdiergebruik is nog maar tien tot vijftien procent van wat het vroeger was." Dat is ook de boodschap van René Remie, proefdierdeskundige binnen Solvay. "Wij zijn in staat geweest om het proefdiergebruik tussen 1983 en 2003 met meer dan negentig procent te beperken", vertelt hij trots. Het totale aantal dierproeven in Nederland is sinds 1978 gedaald met 61% tot een aantal van 612.809 dierproeven in 2005, met in totaal 584.092 proefdieren. De laatste jaren stabiliseert het aantal dierproeven. "Maar het aantal producten dat ontwikkeld wordt, gaat wel omhoog. Per product worden er dus wel steeds minder proefdieren gebruikt", zegt Van der Valk.

Vervanging

Het NCA stimuleert de ontwikkeling, het testen van betrouwbaarheid en bruikbaarheid oftewel validatie en de toepassing van alternatieven voor dierproeven in Nederland. Daarbij hanteren ze het principe van de drie V's: Vervanging van dierproeven door proefdiervrije methoden, Vermindering van het aantal proefdieren per experiment en Verfijning van dierproeven om ongerief van de dieren te beperken. "Het is te simpel gedacht om te zeggen dat je een dierproef kan vervangen door een enkele alternatieve test zonder proefdieren", zegt Van der Valk. "Daar is een dierproef veel te ingewikkeld voor. Eigenlijk is dat alleen mogelijk als je een duidelijk eindpunt hebt." Dat is bijvoorbeeld het geval bij een huidirritatietest, wat tegenwoordig mogelijk is met gekweekt menselijk huidweefsel. "Dierproeven vervangen wordt lastiger bij complexe processen, zoals reproductie", zegt hij. "Dat zijn lange testen waarbij heel veel zaken een rol spelen, zoals het effect op de geslachtsorganen, de hormoonhuishouding en de chromosomen."

Realisme

Dat is ook het belangrijkste bezwaar van Jan Willem van der Laan, hoofd preklinische geneesmiddelbeoordelingen bij het RIVM, en gespecialiseerd op het gebied van carcinogeniteit en immunotoxiciteit. "Het immuunsysteem is zo complex. Daar kun je wel allerlei testen voor doen, maar je wilt toch het complete beeld zien in vivo. Op het congres 'Europe goes alternative' in 2005 werd daarom naast de 3 R's, de Engelse variant van de 3 V's, een 4^e R gepresenteerd: Realism. Bepaalde afwijkingen kún je nu eenmaal niet in vitro zien." Sommige alternatieve testen zijn wel geschikt voor chemicaliën, maar niet voor geneesmiddelen. Van der Laan: "Kenmerkend voor geneesmiddelen is dat een fabrikant altijd op zoek is naar een unieke stof. Dan heb je niet zo veel aan een computermodel dat is gebaseerd op bestaande stoffen." Dat onderscheid heeft niet iedereen even helder voor ogen, ook subsidieverstrekkers niet. "Ongeveer tachtig tot negentig procent van het geld gaat naar onderzoek naar alternatieven voor chemicaliëntesten, terwijl maar vijf tot tien procent van de proefdieren daarvoor wordt gebruikt", zegt Van der Valk.

Slimmer

“Heel veel alternatieven kun je wel als voorscreening gebruiken. Dat bespaart al heel veel proefdieren.”, legt Van der Valk uit. Zo past Solvay een gerobotiseerd *High Throughput Screening*-systeem toe om potentiële geneesmiddelen op te sporen. Remie: “Vroeger gebruikten we daarvoor tachtigduizend muizen per jaar. Dit nieuwe systeem werkt veel gericht en sneller. Pas als we een paar écht interessante stoffen gevonden hebben, gaan we op dierproeven over. Daarna maken we veel sneller dan vroeger de stap naar de mens, omdat dat het uiteindelijke *proof of principle* is.” Volgens Van der Laan is het proefdiergebruik te verminderen door experimenten slimmer te ontwerpen. “We zitten midden in een discussie om de carcinogeniteitstesten in te korten van twee jaar tot zes maanden. Dan zou je ze kunnen combineren met de standaard zes maanden toxiciteitsstudies. Daar zie ik voor geneesmiddelen meer winst in dan dat je helemaal van dierproeven af wilt.”

Beter

Verfijning kan via een omweg ook leiden tot een vermindering van het aantal dierproeven”, vertelt Remie. “Door betere technieken hebben we het dierenwelzijn kunnen verbeteren. Dat leidde uiteindelijk tot minder spreiding en betere resultaten, waardoor we dierproeven minder vaak hoeven te herhalen.” Hij gebruikt bijvoorbeeld permanent gekatheteriseerde dieren, zodat hij van één dier meerdere keren bloed of gal kan afnemen. Van der Valk noemt het voorbeeld van bioluminescentie. Daarmee worden in levende dieren bijvoorbeeld tumorcellen zichtbaar maken met een fluorescerend eiwit, zelfs in een heel vroeg stadium. Dat bespaart een hoop muizen en vermindert hun lijden, en geeft tegelijkertijd betrouwbaarder data over de tumorvorming. Lang werden alternatieven voor dierproeven vooral ontwikkeld om ethische redenen, omwille van het dierenwelzijn. “We zien steeds meer dat de alternatieven wetenschappelijk gezien echt betere testen zijn”, vertelt Van der Valk. “Een test op menselijk huidweefsel is beter korreleerbaar dan een test op rattenhuid. Ook computermodellen kunnen relevantere data opleveren. Er gaan zelfs stemmen op om de A in de naam van Het Europese bureau voor de validatie van alternatieve methodes (ECVAM) te veranderen van *Alternative* in *Advanced*”, vertelt hij.

Kwaliteit?

De alternatieve methodes worden niet alleen steeds beter, het wordt ook steeds duidelijker dat de kwaliteit van de traditionele dierproeven soms te wensen overlaat. “Een probleem met veel diertesten is de slechte reproduceerbaarheid:”, vervolgt Van der Valk. Bovendien is de vraag altijd in hoeverre dieren eigenlijk wel op mensen lijken. “Daarom worden er vaak meerdere soorten dieren getest en worden er veiligheidsfactoren ingebouwd, een factor tien tot duizend. Dat zegt wel iets over de kwaliteit van dierproeven.”

Remie vult aan: “Na validatie van alternatieve testen moet je de overheden nog overtuigen dat het inderdaad goede testen zijn, en de mensen van de regelgeving. Vandaar dat we toch nog vaak dierproeven blijven doen. Dat is niet omdat wij ervoor kiezen, maar we moeten wel, omdat we de geneesmiddelen anders niet geregistreerd kunnen krijgen.” Heel herkenbaar, stelt Van der Laan: “Eerlijk gezegd kennen wij niet zoveel alternatieven in de geneesmiddelbeoordeling. Dat ligt heel moeilijk, omdat ze nog onvoldoende geëvalueerd zijn. We accepteren het wel als het gaat om fototoxiciteit.” Toch zijn al die dierproeven officieel niet wettelijk verplicht. “Het zijn richtsnoeren, aanraders dus. Een fabrikant mag daarvan afwijken als hij dat voldoende onderbouwd.” Volgens Van der Laan durven fabrikanten dat vaak niet. “Als een bedrijf echt wil en durft, dan is er heel veel mogelijk.”

Generatiekloof

“Soms zijn de vereiste dierproeven echt overbodig”, zegt Remie. Als voorbeeld noemt hij de vaccins, die in Amerika zijn geproduceerd en getest op proefdieren. “Als die eenmaal naar Europa verscheept zijn, moeten hier alle dierproeven opnieuw gedaan worden. Men is wel bezig met de harmonisatie van dat soort regels, maar dat is een langzaam draaiende molen.” Volgens Van der Valk is het een

soort generatiekloof. “De mensen die moeten beoordelen zijn gewend aan dierproeven en weten niet goed hoe ze resultaten moeten interpreteren van alternatieven.” Zelf besteedt hij bij de verplichte opleiding proefdierkunde daarom veel aandacht aan de alternatieven, in de hoop dat die kloof steeds kleiner wordt.

Kader 1: Gouden standaard

Nieuwe, alternatieve testen voor dierproeven moeten door het ECVAM, het Europese bureau voor de validatie van alternatieve methoden, worden gevalideerd. De uitkomst van de alternatieve test wordt dan vergeleken met de uitkomst van de traditionele dierproeven. Dat klinkt logisch, maar dat is het bij bijvoorbeeld de huidige carcinogeniteitstesten op proefdieren niet. Hier kunnen bij dieren allerlei tumoren ontstaan die voor mensen niet relevant zijn. Daarbij duren de testen twee jaar. In die tijd kunnen ook spontane tumoren ontstaan die niets met het toegediende geneesmiddel te maken hebben. Wat is dan de gouden standaard? Datzelfde probleem speelde bij de validatie van enkele alternatieven voor de *Draize*-ogetest. Het ECVAM keurde in de jaren negentig deze alternatieven af vanwege afwijkende uitkomsten. Uiteindelijk bleken echter de uitkomsten van de klassieke konijntest niet altijd te kloppen. ECVAM bekijkt de zaak nu opnieuw.

Kader 2: Nieuwe alternatieven

In maart 2006 heeft het ECVAM zes nieuwe proefdiervrije testmethoden goedgekeurd. Een van de testen is bedoeld om de dosering vast te stellen van chemotherapeutica. Het maakt gebruik van beenmergcellen van muizen en bloedcellen uit het ruggenmerg van mensen. De test is betrouwbaarder dan de huidige dierproeven en verkleint het risico op een dodelijke overdosis. De vijf andere testen zijn pyrogeniteitstesten om vast te stellen of geneesmiddelen al dan niet zijn verontreinigd met bacteriën of resten daarvan. Zulke verontreinigingen kunnen een afweerreactie oproepen die leidt tot koorts, pijn of zelfs shock. Tot nu toe werden voor zulke testen jaarlijks tweehonderdduizend konijnen gebruikt. De nieuwe testmethodes, waarvoor kweken van menselijke afweercellen worden gebruikt, zijn effectiever, sneller en goedkoper. In totaal zijn er nu 21 verschillende testen goedgekeurd, terwijl er nog ongeveer 150 alternatieve testen onderzocht worden.

www.informatiedierproeven.nl