

Samen kansrijke transitiepaden inslaan naar proefdiervrije innovatie

Het Dutch Research Institute For Innovations (DRIFT) onderzocht waar de transitie naar proefdiervrije innovatie (TPI) nu staat, en hoe die zich verder kan ontwikkelen. In nauwe samenwerking met mensen en organisaties uit het TPI-netwerk heeft DRIFT een aantal problemen en oplossingsrichtingen geschetst. Het resultaat van dit onderzoek presenteerde DRIFT tijdens een webinar en hebben we in dit document kort samengevat. Dit vormt de basis voor de verkenning de komende maanden van hoe TPI na 2020 het beste verder kan gaan.

Stand van de transitie

De analyse van transities benadert DRIFT op drie niveaus: op macroniveau in 'het landschap' van de grote autonome ontwikkelingen, op microniveau in 'niches' van afzonderlijke vernieuwingen en op mesoniveau in de instituties die samen het heersende bestuurlijke regime vormen.

Op microniveau zijn er veel technologische proefdiervrije innovaties. Deze vormen een belangrijke technologische drijfveer, omdat klassiek onderzoek met diermodellen minder, en sommige mensmodellen juist meer, lijken te passen bij de hedendaagse complexiteit van biomedisch onderzoek.

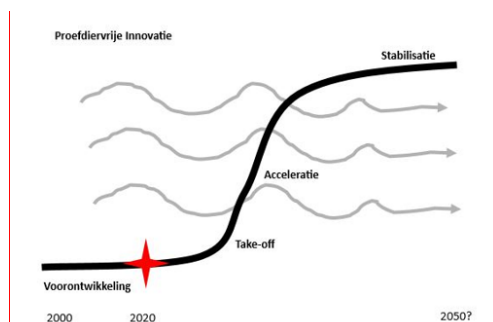
Op macroniveau zijn er ontwikkelingen die de transitie mogelijk maken, denk aan digitalisering of de veranderde verhouding tussen mens en dier. Door een veranderde mens-dierverhouding in de samenleving wordt de mens niet meer boven het dier geplaatst. Dat vormt een ethische drijfveer voor de transitie. Ook is er een opvallend sterke politieke betrokkenheid de transitie naar proefdiervrije innovatie. Die loopt voor op de urgentie in de samenleving, terwijl in ook druk vanuit een breed publiek van belang is in transities.



Op het mesoniveau (het regime), tussen niches en landschap, zijn nog geen institutionele ontwikkelingen te zien, zoals op het vlak van wet- en regelgeving of onderwijs en ethiek.

Hieruit maken we op dat we pas aan het begin staan. Er is nu smal en diep draagvlak voor de transitie, maar nog geen doorbraak op systeemniveau. De dierproef lijkt nog de gouden standaard.

TPI bevindt zich dus nog in de voorontwikkeling. De contouren waarlangs de transitie vorm kan krijgen worden wel al zichtbaar, net als de netwerken die de transitie dragen.



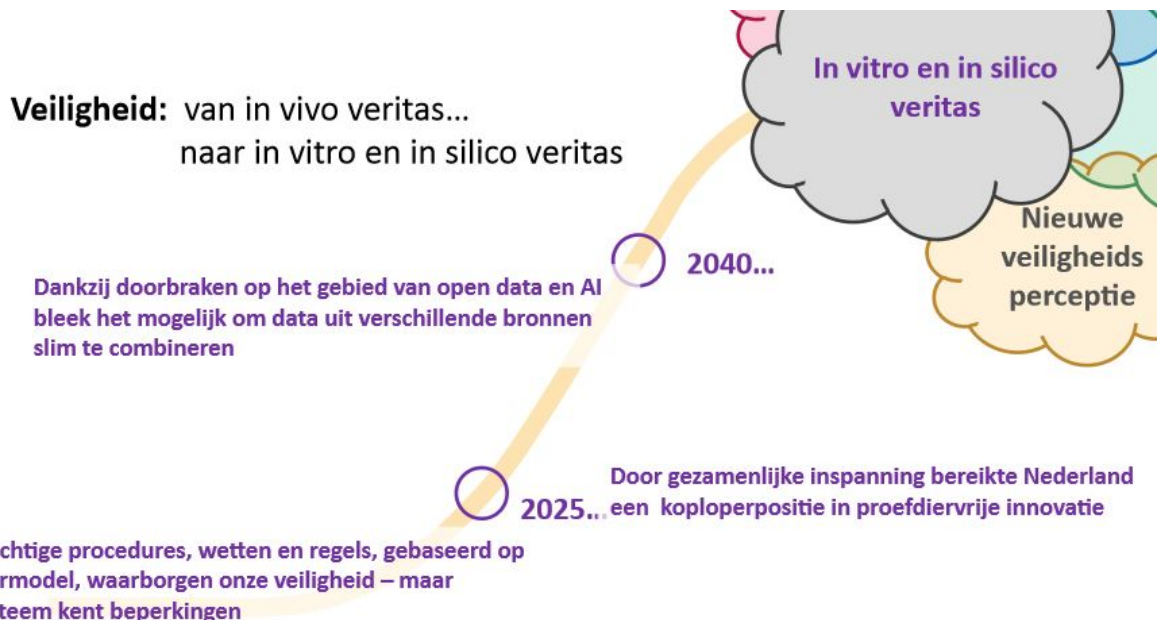
Transitiepaden

Transitiepaden beantwoorden de grote 'van ... naar ...'-vragen. Ze laten zien dat 'de' transitie niet bestaat, want er is tegelijkertijd een pluraliteit aan bewegingen. Dat zie je bijvoorbeeld bij de energietransitie: dat is een beweging van fossiel naar duurzaam en tegelijk van centraal naar decentraal.

DRIFT schetst met deze transitiepaden een aantal toekomstscenario's waarin betere wetenschap voor betere gezondheidszorg en veiligheidsbeoordeling centraal staan, niet proefdiergebruik.



In het eerste scenario, over gezondheid, is kennis over de mens de basis van methoden en technieken. In dit scenario geldt de mens als gouden standaard voor de mens. Er wordt geïnvesteerd in alternatieven voor diermodellen en wetenschappers en onderzoekers in bedrijven delen open data.



In het tweede DRIFT-scenario staat veiligheid centraal. Daarin blijken diermodellen soms obsolet en leveren mensmodellen vaak beter voorspellend onderzoek op. Er wordt een mismatch gesignaleerd: kijken of vervanging van diermodellen past in de richtlijnen is appels met peren vergelijken. De crux is dat de richtlijnen herontworpen moeten worden, zodat data uit diverse bronnen effectief gekoppeld kunnen worden.

Handen en voeten, namen en rugnummers

De deelnemers aan het webinar riepen elkaar op om verdere stappen te zetten. We moeten samen een steil pad op om de berg te beklimmen. De komende maanden wordt binnen en buiten het TPI-netwerk dan ook besproken: Wat is al gaande op de twee transitiepaden en hoe kan dat verder worden verdiept? Wie wil aansluiten en de beweging verder verbreden? En, wie of wat is nodig om validatie en acceptatie van proefdiervrije innovaties te verankeren in regels?

Op dit moment is er smal en diep draagvlak voor de transitie. Het is de kunst om samen het draagvlak te verbreden. Versnelling van de transitie valt of staat met het enthousiasme, commitment en de acties vanuit het TPI-netwerk.

Handelingsperspectieven

Naast de twee kansrijke transitiepaden die DRIFT beschrijft, opperden de mensen uit het TPI-netwerk vijf mogelijke actielijnen in de zgn. arenasessies die DRIFT organiseerde. In dit webinar kwam er een zesde bij.

Actielijnen zijn meer in het nu dan de transitiepaden. Het zijn handelingsperspectieven die verbonden zijn aan één of aan beide transitiepaden. Denk bij de energietransitie aan inzet op én elektrische auto's, én warmtepompen én opvang van CO₂.

Met financiële voorwaarden sturen op betere wetenschap

Het initiatief Humane Meetmodellen loopt al met inmiddels twee calls ter waarde van samen ca 10 miljoen. Het is een initiatief van de Samenwerkende Gezondheidsfondsen, Stichting Proefdiervrij, ZonMw en de Nationale Wetenschapsorganisatie NWO voor een onderzoeksprogramma waarin betere wetenschap en translatie centraal staan. Dit programma is een begin. Meer financiering van humane meetmodellen en validatie daarvan in een centraal programma is nodig om meer massa te maken. Dat zou idealiter niet alleen bekostigd worden vanuit grote onderzoeksbudgetten, maar daarnaast met mecenasen, *crowdfunding* en financiering vanuit het bedrijfsleven. Betere gezondheidszorg, betere veiligheid en betere wetenschap zijn een interessante propositie en daarmee een goed businessmodel voor het bedrijfsleven.

Interimstudies om parallel te valideren

Er zijn twee redenen voor parallel studies. Ze zijn goed voor 1 op 1 leren over mechanismen waar mensmodellen beter voorspellen over werkzaamheid en veiligheid en waar diermodellen niet goed transleren naar de mens. Het BPRC wil daarom veiligheidsstudies gaan doen met Intravacc, waarbij ze *side by side* in vitro testen ontwikkelen naast in vivo-testen. Ze dienden een aanvraag in hiervoor in de Covid-19-call van ZonMw.

De situatie met Covid-19 lijkt een goed ijkpunt voor hybride studies. In het AMC bijvoorbeeld zijn diverse humane modellen opgezet met klinische data uit de mens en wordt gekeken hoe die te integreren. Ook in Erasmus MC is de ervaring dat met het Covid-19 onderzoek alles tegelijk gebruikt wordt: virologie, patiëntmateriaal, cellijnen, moleculaire technieken. Ook publiceren wetenschappelijke tijdschriften nu snel en worden databases wereldwijd gedeeld.

De coronacrisis is dus een bijzondere tijd waarin veel valt te leren. Zo is de validiteit van alternatieven is nog steeds lastig in verband met het behalen van eindpunten en eisen aan herhaalbaarheid van in vitro-studies. Out of the box-denken is nodig voor de regulatoire toets. In samenwerking is nog veel winst te behalen nu ieder land een eigen koers vaart in toelating van stoffen. En veel labs blijken niet toegerust zijn voor de biomedische eisen die gesteld worden aan gebruik van donormateriaal. Juist om ervan te leren zal LNV na de coronacrisis advies vragen aan het Nationale Comité adviezen dierproevenbeleid, het NCad.

De veiligheidsketen baseren op kennis over de mens

De veiligheidsbeoordeling in de EU kent sterk gestandaardiseerde en gevalideerde testsystemen. Dit rigide systeem is er niet voor niets, maar maakt vernieuwing erg lastig. Het is nodig om nieuwe methoden ruimte te geven als diermodellen geen antwoord geven, bijvoorbeeld op het verband tussen blootstelling aan bepaalde chemische stoffen en ADHD. Of als er nog helemaal geen modellen bestaan, zoals voor cel en gentherapieproducten (ATMPs). Er wordt gesignaleerd dat er een bedrijf is dat proefdiergebruik voor gentherapieproducten met 75% reduceert. Dat is hoopvol, want kennelijk biedt regelgeving daarvoor ruimte.

Van kijken hoe een nieuwe methode aansluit op bestaande richtlijnen moeten we toe werken naar effectiever kijken wat nodig is voor de nieuwe methode. Nieuwe richtlijnen ontwerpen is dus het devies, in plaats van bestaande ombouwen. Daarbij kunnen we leren van hoe bestaande richtlijnen ooit zijn ontstaan (reverse engineering).

In opdracht van LNV werkt het RIVM -in een groot consortium- aan het Virtual Human Platform (VHP). Daarin hebben hybride studies een plaats en wordt gewerkt met *backwards validation*. Dat levert goede bewijzen op om een nieuw systeem op te bouwen. Voor dit VHP is een aanvraag ingediend bij de Nationale Wetenschapsagenda. Het consortium zoekt daarnaast andere financieringsbronnen en wil met diverse disciplines hier samen aan werken. Ook de beschikbare *organ on a chip*-technologie kan worden toegepast voor veiligheidsonderzoek. Het is van belang om te weten wat nodig is voor een testsysteem. Wanneer zegt de regulator dat iets veilig is?

Translatie verbeteren in een verbindend kennisinstituut

Voor het bewerkstellingen van 'betere translatie' wordt geopperd een -fysiek of virtueel- instituut voor methodologische vernieuwing en proefdiervrije innovatie op te richten. De focus daarbij zou gelegd moeten worden bij zeldzame ziektebeelden, multimorbiditeit en public health. De ervaring in het netwerk is dat het veel oplevert wanneer verschillende lijnen en diverse disciplines die werken aan alternatieven bij elkaar komen. Een voorbeeld illustreert dat dit gangbare veronderstellingen omver kan werpen: in de Noordelijke provincies komt meer obesitas voor. Door geografische gezondheidsdatasets met real life data te combineren blijkt dit niet te komen door leefstijl, maar door voorschrijfgedrag door huisartsen.

Verhalen vertellen over alternatieve 'proefkonijnen'

Om draagvlak te verbreden en de nuance te laten zien van proefdiergebruik, naast de ethische discussie, zijn verhalen in begrijpelijke taal nodig waar 'koplopers', maar ook 'het peloton' en 'achterblijvers' uit de hele keten zich in kunnen herkennen. De Stichting Proefdiervrij is dagelijks bezig met vertellen waarom proefdiervrije alternatieven beter zijn. Bijvoorbeeld via de website met verhalen op video van genomineerden voor de Hugo van Poelgeestprijs.

Onderwijzen over beste beantwoording van de wetenschappelijke vraag

Onderwijs zou de zesde actielijn moeten zijn, vinden deelnemers aan het webinar waarin DRIFT haar resultaten presenteert. Het vormt de basis voor een houding waarbij wetenschappers bepalen welke methode het beste antwoord geeft op hun onderzoeksvraag. Internationaal zijn er veel initiatieven in onderwijs, onder meer van het Joint Research Centre. En TPI Utrecht onderzoekt de ontwikkeling van een vak voor masterstudenten over alternatieven voor dierproeven. Verder stellen VSNU en NFU een streefbeeld op voor het academisch en post doc onderwijs.