

1. Inleiding

Het Nederlands Vaccin Instituut (NVI) heeft een vergunning voor het uitvoeren van dierexperimenteel onderzoek dat gerelateerd is aan de wettelijke taken en opdrachten van het NVI. Het instituut levert vaccins voor de Nationale Vaccin Voorziening in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma en voor de griepvaccinatie. Daarnaast levert het NVI reizigersvaccins en vaccins bij calamiteiten. Verder voert het NVI onderzoek uit en ontwikkelt het nieuwe vaccins ten behoeve van de Nationale Vaccin Voorziening. Voor de ontwikkeling, productie en wettelijk verplichte kwaliteitscontrole van sera en vaccins is dierexperimenteel onderzoek noodzakelijk. De dierexperimentencommissie NVI (DEC NVI) toetst voor de vergunninghouder de ethische toelaatbaarheid van deze dierexperimenten. Zij doet dit op basis van de uitgangspunten van de Wet op de dierproeven (Wod). Deze wet stelt, in algemene zin, dat dierproeven niet zijn toegestaan, tenzij het maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang opweegt tegen het ongerief dat de proefdieren ten gevolge van het experiment kunnen ondervinden en er geen alternatieven voorhanden zijn.

Het secretariaat van de DEC NVI is organisatorisch ondergebracht bij het Gemeenschappelijk Proefdierlaboratorium (GPL) van het NVI.

Naast het dierexperimenteel onderzoek van het NVI beoordeelt de DEC NVI ook het dierexperimenteel onderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). In een convenant tussen het NVI en het RIVM is geregeld, dat het dierexperimenteel onderzoek van het RIVM plaats zal vinden bij het NVI. Dit convenant regelt ook de ethische beoordeling van dit onderzoek.

Het RIVM is het kenniscentrum van de rijksoverheid en richt zich op het bevorderen van de publieke gezondheid en een gezond en veilig leefmilieu. Ter onderbouwing van het beleid op deze terreinen voert het RIVM zelfstandig onderzoek uit. De kerntaken van het RIVM zijn bij wet beschreven. De uitvoering van een deel van de kerntaken gaat gepaard met dierexperimenteel onderzoek.

Het NVI en het RIVM zijn beide agentschappen die ressorteren onder het ministerie van VWS.

Naast externe leden bestaat de DEC NVI uit medewerkers van zowel het NVI als het RIVM. De DEC NVI en haar werkwijze zijn medio 2003 officieel door het ministerie van VWS erkend.

2. Uitgangspunten en werkwijze van de commissie

Uitgangspunten

De uitgangspunten van de DEC NVI voor de beoordeling van de ethische toelaatbaarheid van dierexperimenten zijn als volgt :

- In hoeverre houdt het onderzoek rekening met de intrinsieke waarde van het proefdier?
- Wat is het wetenschappelijk en/of het maatschappelijk belang van het beoogde experiment en wegen deze belangen op tegen de mate van ongerief en hoe verhoudt dit zich tot de taakstellingen van het NVI en het RIVM?
- Wat zijn de proefdierkundige aspecten, inclusief de zorg voor het welzijn, van het experiment?
- Welke mogelijkheden voor vervanging, vermindering en/of verfijning zijn er voor het dierexperiment en is het proefdiergebruik, in methodologische zin, verantwoord?

Werkwijze

Jaarlijks wordt een substantieel aantal aanvragen voor dierexperimenten bij de DEC NVI ingediend. Zo heeft de commissie in 2009 in totaal 265 onderzoeksplannen behandeld. Voor de behandeling van deze onderzoeksplannen wordt een procedure gevolgd die een verantwoorde ethische afweging borgt en de beoordeling van de stroom aan onderzoeksplannen beheersbaar houdt. Uitgangspunt hierbij is dat alle, voor een verantwoorde afweging noodzakelijke, informatie op schrift ter beschikking staat van de DEC. De onderzoeksplannen, alsmede de DEC adviezen, worden in een geautomatiseerd bestand opgeslagen.

Het dierexperimenteel onderzoek wordt ingedeeld in een drietal categorieën, te weten:

- Nieuw, nog niet eerder bij het GPL uitgevoerd dierexperimenteel onderzoek binnen een project;
- Onderdeel van een lopend project;
- Dierexperiment vallend onder een 'masterprotocol' (op grond van een wettelijke bepaling).

De eerste categorie, Nieuw project/onderzoek, omvat dierexperimenteel onderzoek dat nog niet eerder bij het GPL is uitgevoerd of waarvan de beoordeling door de DEC langer dan 12 maanden geleden heeft plaatsgevonden. Deze onderzoeksplannen worden altijd in een plenaire DEC vergadering besproken. De DEC zal de verantwoordelijke onderzoekers voor een mondelinge toelichting uitnodigen.

De tweede categorie, Onderdeel van een lopend project, betreft dierexperimenteel onderzoek dat voortvloeit uit onderzoek dat reeds door de DEC met een positief advies is gehonoreerd en niet binnen de eerste categorie valt. Voor dit type onderzoek dienen de onderzoekers in de proefopzet aan te geven welke resultaten of overwegingen hebben geleid tot het ontwerpen van het dierexperiment. Er dient tevens verwezen te worden naar de beschrijving van en de resultaten verkegen uit vorige, hieraan gerelateerde, onderzoeksplannen. Onderzoeksplannen binnen deze categorie worden altijd ter beoordeling aan de DEC voorgelegd. Wanneer de gepresenteerde informatie voldoende uitgebreid en inzichtelijk is, kunnen deze onderzoeksplannen op twee momenten per maand beoordeeld worden, te weten de reguliere maandelijkse DEC bijeenkomst en een schriftelijke ronde halverwege de maand.

De derde categorie, Dierexperiment vallend onder een 'masterprotocol', is alleen van toepassing op dierexperimenten die plaatsvinden op grond van een wettelijke bepaling en die routinematig worden uitgevoerd. Voor deze categorie verloopt de behandelingsprocedure in de DEC als volgt. Dit type dierexperimenten kent door het wettelijk voorgeschreven karakter een grote mate van routine. In principe is de experimentele opzet telkens hetzelfde. Daarnaast is het specifieke doel en de gebruikte diersoort hetzelfde. Alleen het test-agens varieert. Deze dierexperimenten kunnen derhalve geclusterd worden in de vorm van een 'masterprotocol'. Het 'masterprotocol' bevat naast de gebruikelijke informatie omtrent de experimentele opzet, de proefdiersoort, de proefdierkundige aspecten en een uitgebreide en inzichtelijke toelichting voor de DEC, ook argumenten voor het clusteren van de dierexperimenten en het aantal dieren dat voor de reeks dierproeven nodig is. Het 'masterprotocol' wordt in een plenaire DEC vergadering mondeling toegelicht. Bij een positief advies bepaalt de DEC de geldigheidsduur van het advies en het aantal proefdieren dat bij dit 'masterprotocol' hoort. De beoordeling van de uit het 'masterprotocol' voortkomende onderzoeksplannen is aan het DEC secretariaat gemandateerd. Het onderzoek waarvoor de 'masterprotocol-procedure' gevolgd wordt, betreft met name het werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek van vaccins.

Minimaal één keer per jaar worden de projectleiders/onderzoekers door de DEC uitgenodigd om een toelichting te geven op de resultaten van het onderzoek, op de dierexperimentele ontwikkelingen en de (on)mogelijkheden van alternatieven voor de betreffende dierproeven.

3. De commissie

Samenstelling van de commissie

De samenstelling van de dierexperimenten commissie van het NVI in december 2009 is weergegeven in tabel 1. De commissie voldoet aan de voorwaarden zoals omschreven in artikel 18a, tweede lid van de Wet op de dierproeven.

Tabel 1: Samenstelling Dierexperimenten commissie NVI 2008.

Naam	Deskundigheid	Arbeids- verhouding	Betrokken bij dierproeven
Voorzitter *	ethische toetsing	Nee	Nee
Lid 1	ethische toetsing	Nee	Nee
Lid 2* secretaris	alternatieven voor dierproeven	Ja	Ja
Lid 3.	bescherming proefdieren	Nee	Ja
Lid 4.	dierproeven	Ja	Ja
Lid 5. * ¹	dierproeven	Nee	Ja
Lid 6. *	bescherming proefdieren	Ja	Ja
Lid 7. ²	alternatieven voor dierproeven	Nee	Nee
Lid 8 ²	dierproeven	Nee	Ja

* Leden van het ad hoc Klein Comité. Afhankelijk van de beschikbaarheid en de aard van het dierexperiment hebben deze leden in 2009 in het ad hoc Klein Comité geparticipeerd.

¹ Tot en met juni 2009 lid van de DEC NVI.

² Vanaf 1 mei 2009 lid van de DEC NVI.

Aantal vergaderingen

In 2009 zijn de onderzoeksplannen en -projecten besproken in 11 plenaire bijeenkomsten van de DEC. Daarnaast heeft de DEC 12 schriftelijke rondes georganiseerd.

Tijdens de plenaire vergaderingen van de DEC worden de onderzoekers in de gelegenheid gesteld de context van hun onderzoeksplannen en -projecten nader toe te lichten. Deze gelegenheid biedt de commissie de kans om verduidelijking te vragen over de aangeleverde informatie. In 2009 hebben onderzoekers in totaal 52 keer een toelichting aan de DEC gepresenteerd. De besluitvorming van de DEC over de advisering vindt altijd plaats in afwezigheid van de onderzoekers.

4. Overzicht van uitgebrachte adviezen.

Op de bijgevoegde CD-rom is een overzicht gegeven van alle uitgebrachte DEC adviezen, met inbegrip van de duur van het experiment en de eventuele nadere voorwaarden, conform de dierproevenregeling d.d. 20 november 1996. Elk advies heeft ook een korte samenvatting van het doel van het experiment. De adviezen zijn gerangschikt naar het doel van de proef en hebben allen een geldigheidsduur van 12 maanden.

De bestanden op de CD-rom zijn middels een wachtwoord beveiligd ter voorkoming van ongewenste ontsluiting van de gegevens van natuurlijke personen en andere tot de persoon herleidbare gegevens, alsmede bedrijfs- en fabricage gegevens.

In 2009 heeft de commissie 202 positieve adviezen zonder nadere opmerkingen of voorwaarden uitgebracht . In 58 gevallen heeft de commissie het advies voorzien van op- en aanmerkingen, in 16 gevallen hebben de opmerkingen tot wijzigingen in de proefopzet geleid. Een drietal beoordelingen hebben tot een positief advies onder strikte voorwaarden geleid. In alle gevallen hebben de onderzoekers voldaan aan de gestelde voorwaarden. Bij de beoordeling van twee onderzoeksplannen heeft de DEC gemeend de beoordeling aan te houden voor het verkrijgen van nadere informatie. Uiteindelijk heeft de DEC ook in deze twee gevallen een positief advies afgegeven. In het verslagjaar heeft de commissie geen inhoudelijk negatief advies uitgebracht.

5. Reflectie en evaluatie

Aan de hand van een tweetal voorbeelden zal getracht worden inzicht te geven in de afwegingsprocedure van de commissie. De voorbeelden zijn representatief voor een belangrijk deel van het soort onderzoek dat aan de DEC wordt voorgelegd. Dit deel

betreft in veel gevallen onderzoek naar de effecten van zaken als milieucontaminanten, leefstijl, medicijngebruik en veroudering op de volksgezondheid. De resultaten van dergelijk onderzoek zijn bij uitstek van belang voor het formuleren en onderbouwen van beleid op het terrein van de volksgezondheid. Een ander belangrijk deel van het onderzoek dat voorgelegd wordt, betreft het onderzoek naar de ontwikkeling van vaccins en de controle van geproduceerde vaccins en is afkomstig vanuit het NVI. In het afgelopen jaar zijn de ontwikkelingen binnen dit type onderzoek minder illustratief gebleken om als voorbeeld voor dit hoofdstuk te kunnen dienen.

Hormoonverstorende stoffen in het milieu en overgewicht

Onderzoekers hebben een onderzoeksplan bij de DEC ingediend in het kader van een breed opgezet internationaal gefinancierd project. Binnen dit project wordt onderzoek verricht naar de hypothese dat blootstelling aan milieucontaminanten met hormoonverstorende werking tijdens de vroege ontwikkeling van pas geboren en kan leiden tot ontwikkeling van overgewicht op latere leeftijd. In het project wordt naast epidemiologisch onderzoek, in cohorten afkomstig uit Europese regio's met een verschillende graad van milieuvervuiling, ook dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd. Dit onderzoek dient ter ondersteuning van de epidemiologische bevindingen door het vaststellen van eenduidige oorzaak-gevolg relaties en mechanistische analyses. In het onderzoeksplan wordt de eerste van totaal acht contaminanten met model-hormoonverstorende werking onderzocht in drachtige muizen en de F1 generatie. Het dierexperiment wordt volgens een bench-mark design uitgevoerd. De controle groep wordt hierbij als laagste doseringsgroep gebruikt. De overige doseringen zijn gekozen op basis van literatuurgegevens. Verwacht wordt dat de doseringen niet tot klinische verschijnselen zullen leiden. De onderzoekers verwachten subtiele (histo)pathologische veranderingen. Om inzicht in de daadwerkelijke belasting te krijgen dient de individuele voerinnamen bekend te zijn. De onderzoekers achten daarom solitaire huisvesting van de F1 generatie noodzakelijk. Op basis van de lage, normaalgesproken niet toxische doseringsniveaus hebben de onderzoekers het mogelijk ongerief voor de proefdieren als gering ingeschat.

Naast het ingediende onderzoeksplan hebben de onderzoekers het project en het dierexperiment mondeling toegelicht in een plenaire DEC vergadering. De DEC onderkent het feit dat overgewicht in toenemende mate een maatschappelijk probleem aan het worden is. In verband met de bijbehorende volksgezondheidsaspecten (overgewicht wordt geassocieerd met het voorkomen van bijvoorbeeld diabetes en andere metabole ziekten) acht de DEC dierexperimenteel onderzoek op dit terrein gerechtvaardigd. Te meer omdat dit onderzoek een aanvulling op epidemiologisch onderzoek naar de mogelijke relatie tussen hormoonverstorende stoffen in het milieu en een toename van overgewicht in de bevolking. In de discussie ten behoeve van de afweging heeft de DEC met name aandacht besteed aan de noodzaak van individuele huisvesting van jonge dieren en de mate van ongerief die deze dieren in het experiment zullen ondergaan. De onderzoekers hebben de volgende argumenten ingebracht om de noodzaak van individuele huisvesting te onderbouwen. Allereerst zal de individuele huisvesting de stressfactoren limiteren. In de visie van de onderzoekers zal de eventuele stress door solitaire huisvesting minder zijn dan de 'hiërarchische stress' als gevolg van de groepshuisvesting. Verder biedt de individuele huisvesting de mogelijkheid tot accurate monitoring van de voedselopname. De DEC betwijfelt de visie van de onderzoeker ten aanzien van de verschillen in stressniveaus tussen groepshuisvesting en solitaire huisvesting van sociale dieren. Zij acht, conform de gangbare opvattingen van proefdierkundigen, de negatieve gevolgen van stress als gevolg van solitaire huisvesting groter dan de stress als gevolg van groepshuisvesting. Daarnaast betwijfelt de DEC of in de dagelijkse praktijk de monitoring van de voedselopname zodanig accuraat is dat de individuele variatie voldoende klein is om subtiele veranderingen te kunnen waarnemen. Na ampel beraad met de onderzoekers is besloten om de dieren in kleine groepen van maximaal vijf dieren, bij voorkeur uit één nest, te huisvesten. Op deze wijze kan ook de voedselopname nauwkeurig bepaald worden. Omdat de biotechnische handelingen met name beperkt blijven tot wegen, acht de DEC het gerechtvaardigd het ongerief voor de dieren als gering in te schatten. Alles afwegende heeft de DEC geconcludeerd dat het maatschappelijk en wetenschappelijk belang van dit onderzoek in voldoende mate is aangetoond. De DEC meent dat dit belang opweegt tegen het ongerief dat de dieren in dit experiment naar alle waarschijnlijkheid zullen ondervinden. De DEC heeft daarom besloten de vergunninghouder positief te adviseren ten aanzien van de uitvoering van het experiment.

Statines en autoimmuunziekten

Statines worden in Nederland frequent gebruikt als cholesterolverlagende medicijnen bij ouderen. Naast de cholesterolverlagende werking hebben statines ook diverse effecten op het immuunsysteem. Statines interfereren in T-helper responsen en in ontstekingsreacties. Deze immuunmodulerende effecten van statines lijken sterk op processen in het immuunsysteem die men ook ziet bij autoimmuunziekten zoals reumatoïde artritis en multiple sclerose. Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat tweederde van de statine-gebruikers een grotere kans heeft op reumatoïde artritis dan niet-gebruikers.

Autoimmuunziekten komen relatief veel voor bij ouderen. Aangezien deze bevolkingsgroep de komende decennia substantieel zal toenemen, is het van belang inzicht te verkrijgen in de mogelijke verbanden tussen het gebruik van statines en de ontwikkeling van autoimmuunziekten. Ten behoeve van een onderbouwing van de hypothese dat er een causaal verband is tussen het gebruik van statines en het voorkomen van autoimmuunziekten zoals blijkt uit epidemiologische bevindingen, is een onderzoeksplan ingediend waarin het effect van diverse soorten statines op de inductie en het verdere verloop van artritis in een diermodel bestudeerd zal worden. Onderdeel van het onderzoeksplan is de introductie van het muis collageen-geïnduceerde artritis model in de onderzoeksgroep.

Naast het ingediende onderzoeksplan hebben de onderzoekers het onderzoek en het dierexperiment mondeling toegelicht in een plenaire DEC vergadering. De DEC onderkent het maatschappelijk belang van het onderzoek naar een mogelijke relatie tussen het gebruik van cholesterolverlagende medicijnen en het voorkomen van autoimmuunziekten bij de groeiende groep van ouderen. In verband met de volksgezondheidsaspecten wordt nader wetenschappelijk onderzoek naar causale relaties rechtvaardig geacht. Het induceren van artritis leidt tot ernstige welzijnsproblemen in de proefdieren. In het algemeen zal er sprake zijn van matig tot ernstig ongerief. De inzet van het diermodel kan dan ook pas gerechtvaardigd zijn wanneer het model in de handen van de onderzoekers robuust is en leidt tot valide resultaten. Aangezien de ervaringen van de onderzoekers met dit model beperkt zijn, acht de DEC het niet onmogelijk dat de resultaten nadelig beïnvloed worden door de experimenteel technische uitvoering van het experiment. De DEC acht het dan ook noodzakelijk dat de onderzoekers eerst een pilot studie opzetten. De pilot studie dient inzicht te geven in de mate van succes van de artritisinductie en in de variatie die optreedt als gevolg van het gebruiken van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren. Daarnaast biedt de pilot studie de gelegenheid biotechnici te trainen en criteria voor humane eindpunten te

ontwikkelen. Verder acht de DEC het noodzakelijk dat de onderzoekers elders in Nederland kennis en ervaring opdoen aangaande dit specifiek artritismodel, voordat de pilot studie bij het NVI uitgevoerd gaat worden. Voor de uitvoering van de pilot studie dienen de onderzoekers een nieuw onderzoeksplan in te dienen. De beoordeling van het oorspronkelijke onderzoeksplan is aangehouden totdat de resultaten van de pilot studie aan de DEC gerapporteerd zijn. Gezien de randvoorwaarden van de DEC hebben de onderzoekers aangegeven de DEC pas in de loop van 2010 te kunnen informeren over de resultaten van de pilot studie.

Bijlage 1: Format onderzoeksplan DEC NVI.

Bijlage 2: CD-rom met overzicht uitgebrachte adviezen.