



VitalTissue.NL

Hoe de inzet van vers humaan weefsel in translationeel onderzoek kan bijdragen aan de vermindering van dierproeven

Cyrille Krul, Martje Fentener van Vlissingen, Gwendolynn Grootaers, Geny Groothuis, Joost van Hilten, Evita van de Steeg, Evert-Ben van Veen, Beppy van de Waart.

VitalTissue.NL is een initiatief van TNO in samenwerking met Erasmus MC, Universiteit Groningen, Sanquin, MedLawconsult B.V. en Charles River. Email: cyrille.krul@hu.nl

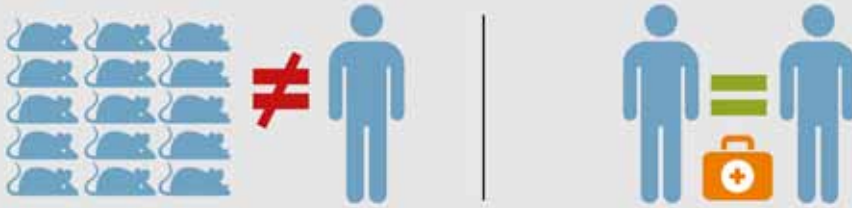
In Nederland worden er elk jaar meer dan 500.000 proefdieren gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek, onderwijs en het testen van de veiligheid en werkzaamheid van producten (1). Voordat producten voor mensen, dieren of in het milieu mogen worden gebruikt, moeten deze eerst door middel van dierproeven of in vitro modellen op basis van gevalideerde toxicologische en farmacologische modellen worden getoetst. Pas daarna kunnen ze op de markt worden gebracht. Het gebruik van vers humaan weefsel kan de tijd, nodig voor het op de markt brengen van nieuwe producten, versnellen terwijl het tegelijkertijd de noodzaak voor dierproeven kan verminderen. In dit artikel wordt de behoefte aan de opzet van een infrastructuur ten behoeve van de uitwisseling van vers humaan weefsel beschreven (VitalTissue.NL; 2) en worden aanbevelingen gedaan hoe een dergelijke infrastructuur opgezet kan worden.

Humaan weefsel voor wetenschappelijk en toegepast onderzoek

Het meeste biomedische onderzoek heeft als doel om onze kennis van de menselijke fysiologie en pathologie te vergroten, ter verbetering van de gezondheid. Bij dit onderzoek worden vaak dieren gebruikt, bijvoorbeeld als modellen om de veiligheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van geneesmiddelen te testen, voordat deze aan mensen worden toegediend. Hoewel de fysiologie van dieren en mensen overeenkomsten vertonen, zijn er grote verschillen. Deze verschillen verklaren voor een groot deel de negatieve effecten (geen toxiciteit bij proefdieren, wel bij mensen, of geen effectiviteit bij mensen wel bij dieren) die tijdens de klinische fase van de medicijnontwikkeling worden waargenomen. Daarnaast wordt er vanuit (inter)nationale overheden druk uitgeoefend om dierproeven in het kader van wettelijk verplicht onderzoek te beperken (3).

»

Human tissue to accelerate research



Wat eraan vooraf ging

Ruim tien jaar geleden is in opdracht van ZonMw onderzoek gedaan naar het gebruik van humaan weefsel in wetenschappelijk onderzoek in Nederland. Uit een in 1996 gehouden enquête (4) bleek dat veel onderzoekers voorstanders zijn van het gebruik van humaan weefselmateriaal, omdat dat een betere extrapolatie naar de mens van de resultaten met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid mogelijk maakt in vergelijking met resultaten op basis van cellijnen en dierproeven. Uit een enquête in 1998 (5) kwam echter naar voren dat veel onderzoeksgroepen nog steeds weinig humaan weefsel gebruiken. De belangrijkste redenen die daarvoor werden gegeven was de beperkte beschikbaarheid en leverbaarheid van humaan weefsel en de onzekerheid met betrekking tot de ethische en juridische implicaties voor artsen en patiënten. Ten slotte bleek ook de infrastructuur voor het opzetten van een organisatie om de beschikbaarheid van het weefsel te faciliteren, een zogenaamde weefsel supply chain, te ontbreken.

In 2001 is de FMWV (Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen) begonnen met het definiëren van de Code Goed Gebruik, voor het laatst herzien in 2011 (6), een richtlijn voor het correcte gebruik van humaan weefsel afkomstig van operaties, voor een ander doel dan waarvoor dit oorspronkelijk werd verwijderd. Deze code bevat aanbevelingen voor een correct gebruik van humaan weefsel, met name met betrekking tot de privacy van de donor, informatieoverdracht en de manier en het tijdstip waarop geïnformeerde toestemming van de patiënt noodzakelijk is. Volgens die richtlijnen moet dit proces mogelijk gemaakt worden door een codeersysteem aan te bieden zodat medische gegevens als gecodeerde data aan onderzoekers beschikbaar kunnen worden gesteld. De donor moet op de hoogte worden gesteld van de aard van het wetenschappelijk onderzoek waarvoor het materiaal gebruikt zal worden en moet tekenen voor akkoord (informed consent). Hoewel deze benadering juridische en ethische belemmeringen wegneemt, moeten de organisatorische en logistieke uitdagingen tot op heden door alle partijen individueel worden opgelost.

Sinds 2014 zijn er in Nederland verschillende stakeholders, zoals eindgebruikers (onderzoekers uit academie en bedrijfsleven), artsen en pathologen en patiëntenverenigingen geïnterviewd om de precieze behoefte van levering van vers humaan weefsel in kaart te brengen. Hoewel er in Nederland al verschillende biobanken met humaan materiaal actief zijn (7), levert geen daarvan vers en vitaal weefsel (dus materiaal dat niet is ingevroren en niet geconserveerd) waaraan in het (toegepast) wetenschappelijk onderzoek behoefte is. Er is een klein aantal commerciële organisaties dat menselijk weefsel, meestal ingevroren, levert, maar er zijn geen non-profit organisaties die vers humaan materiaal leveren voor wetenschappelijk onderzoek (8). Conventionele biobanken worden ondersteund door netwerken en samenwerkingen tussen (internationale) biobanken. Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure The Netherlands (BBMRI-NL), stimuleert samenwerking en standaardisering tussen de klinische biobanken en populatiebiobanken in Nederland. Hoe- >>



wel deze biobanken niet in de eerste plaats gericht zijn op vers weefsel, bieden zij wel een kader voor VitalTissue.NL, een initiatief dat zich juist wel richt op de toelevering van vitaal, niet ingevroren humaan weefsel waarmee wetenschappelijk en toegepast onderzoekers in Nederland kunnen worden voorzien.

VitalTissue.NL: Een supply chain voor vers humaan weefsel

Cohen & De Cock Buning (4) en andere onderzoekers (5, 9) hebben in de jaren '90 al aangetoond dat het gebruik van humaan materiaal voor wetenschappelijk onderzoek het aantal dierproeven substantieel zou kunnen verkleinen. De recent geïnterviewden (o.a. biobankdeskundigen, BBMRI-NL, de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie) onderschrijven de behoefte aan en mogelijkheden voor een toelevering (supply chain) van vers en vitaal humaan weefsel. Het essentiële verschil tussen een biobank en een supply chain is dat er geen humaan materiaal wordt opgeslagen, maar afnemers en aanbieder worden gemachtigd, dat het vervoer van een ziekenhuis naar een onderzoeksinstituut gecoördineerd plaatsvindt en dat de kwaliteit van het materiaal gewaarborgd wordt. Het systeem voor de levering van vers weefsel aan onderzoekers is momenteel gebaseerd op persoonlijke connecties van artsen en academische onderzoekers. Met name voor personen buiten de academische instellingen is het moeilijk om aan weefsel te komen. De voordelen om een dergelijke infrastructuur te creëren en het gebruik van vers humaan weefsel te bevorderen zijn: betere beschikbaarheid voor alle onderzoekers in Nederland, sneller resultaten door directe extrapolatie naar mensen en minder noodzaak tot doen van dierproeven.

Er is in potentie voldoende vitaal menselijk weefsel beschikbaar bij academische en met name perifere ziekenhuizen. Huid, vet, bloed(-plasma) en baarmoeders zijn voorbeelden van weefsels die na een chirurgische ingreep vaak worden weggegooid. Daarnaast zijn er ook materialen die bijvoorbeeld na operatie van tumoren, minder vaak beschikbaar komen zoals darm-, lever- en longweefsel. Ons voorstel is een nationaal georganiseerde supply chain voor vitaal humaan weefsel, VitalTissue.NL, te initiëren, die sneller kan inspelen op de landelijke en regionale vraag en behoefte, en dit tot nu toe ongebruikte weefsel beschikbaar kan maken voor translationeel onderzoek.

Transparantie en donorphicipatie

Elk initiatief met betrekking tot een supply chain voor vitaal humaan weefsel moet breed worden gesteund. Hoewel men veel vertrouwen heeft in de openbare biobanken in Nederland, moet er genuanceerd worden gekeken naar de meningen van donoren over het gebruik van weefsel voor onderzoek in een industriële context. Patiënten en donoren willen graag bijdragen aan goed onderzoek, niet alleen voor zichzelf maar vooral ook voor volgende generaties. Donoren hebben hun eigen ideeën en zorgen als het gaat over het gebruik van hun weefsels en beheer van data (10). Vaak hechten donoren waarde aan andere zaken dan ethici en juristen. Ze hechten bijvoorbeeld vaak minder waarde aan toestemming op basis van uitgebreide informatie vooraf dan aan een goede informatievoorziening, updates over het verloop van het onderzoek en controle op de lange termijn (11, 12). Daarom is transparantie essentieel voor een succesvolle nationale supply chain, evenals steun door »

Patients donating vital tissue



relevante (groepen) klinici. Betrokkenheid van patiënten of patiëntenverenigingen bij de organisatie kan draagvlak bij het grote publiek creëren en de transparantie bevorderen. Daarnaast geven stakeholders aan dat een onafhankelijke organisatie verantwoordelijk zou moeten zijn voor de coördinatie.

Aanbevelingen

Op basis van de resultaten van de interviews zijn wij van mening dat zowel de behoefte als het potentiële aanbod van vitaal, niet-ingevroren humaan weefsel voor wetenschappelijk onderzoek groot genoeg is om een haalbaarheidsonderzoek op te starten. In het haalbaarheidsonderzoek moet worden onderzocht of er op niet-commerciële, duurzame wijze een supply chain voor vitaal humaan weefsel voor onderzoekers aan (academische) instituten en in het bedrijfsleven kan worden opgezet. Dit haalbaarheidsonderzoek dient bij voorkeur te worden uitgevoerd door een consortium van relevante stakeholders, zoals ziekenhuizen, patiëntenorganisaties, onderzoekers, IT-bedrijven, logistieke bedrijven en de overheid. Belangrijke kwesties die aan bod dienen te komen zijn: het identificeren en matchen van leveranciers en gebruikers, kwaliteitsborging van weefsels, logistiek en transport, administratie en orderverwerking, en de juridische en ethische implicaties, waaronder informed consent, privacy en beveiliging van data. Daarnaast moeten er business cases worden ontwikkeld om de haalbaarheid te kunnen beoordelen. Hierbij moet in het bijzonder aandacht worden besteed aan perifere ziekenhuizen als potentiële leveranciers, aangezien deze nu nauwelijks



betrokken zijn bij onderzoek en een overschot aan humaan weefsel hebben. Wij zijn ervan overtuigd dat VitalTissue.NL, een toeleveringsketen voor vitaal humaan weefsel, een unieke benadering is waarmee kan worden voldaan aan de behoefte van veel onderzoekers in het biomedisch onderzoek. Daardoor zullen o.a. nieuwe medicijnen sneller op de markt komen en kan een aanzienlijke bijdrage worden geleverd aan de vermindering van het aantal dierproeven.

Referenties

1. Zodoende 2015 – Jaaroverzicht van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit over dierproeven en proefdieren. NVWA december 2016, Utrecht (<https://www.ncadierproeven-beleid.nl/documenten/jaarverslag/2017/3/6/zo-doende-2015>)
2. Fentener van Vlissingen M, Grootaers G, Groothuis G *et al.* (2017) *Vital tissue: a fresh human tissue supply chain to enable translational research*. <https://time.tno.nl/nl/artikelen/een-supply-chain-voor-vitaal-humaan-weefsel/>
3. NCad rapport (2016) *Transitie naar proefdiervrij onderzoek, over mogelijkheden voor het uitfaseren van dierproeven en het stimuleren van proefdiervrije innovatie*. <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/12/15/ncad-advies-transitie-naar-proefdiervrij-onderzoek>
4. Cohen NE, de Cock Buning T (1996) *Humaan materiaal in onderzoek. Voorstel tot een alternatief voor dierproeven*. Proefdier en wetenschap, 9
5. Meijer GAH (1998) *Nader gebruik nader bekeken*; NCA rapport; Utrecht
6. FEDERA (FMWV; 2011) *Verantwoord omgaan met lichaamsmateriaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek*. https://www.federa.org/sites/default/files/images/codegoedgebruik_versiea4_juli_2015_beeldmerk_federa_en_coreon_corr_pag_4_jvds.pdf
7. <http://www.biobanken.nl/over-biobanken/biobanken-in-nederland> - 10 November 2015
8. Anderson R, Balls M, Burke MD *et al.* (2001) *The establishment of human research tissue banking in the UK and several western European countries*. The report and recommendations of ECVAM Workshop 44. *Alternatives To Laboratory Animals*, 29(2): 125-134
9. Hauman J (2003) *Nederlandse Bemiddelingsbank voor Humaan Weefsel: een haalbaar alternatief*. Rapport van het NCA, Utrecht.
10. Boeckhout M *et al.* (2014) The donor as partner- How to involve patients and the public in the governance of biobanks and registries. *BBMRI-NL*
11. Hoeyer K (2008) *The ethics of research biobanking: a critical review of the literature*. *Biotechnology & Genetic Engineering Reviews* 25:429-452.
12. Vermeulen E. *et al.* (2014) *Biobanken en de terugkoppeling van onderzoeksbevindingen aan donoren*. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 158, A6653.

«

Beeldpuzzel spreekwoorden/gezegden

Een spreekwoord is een korte krachtige uitspraak en is een uiting van volkswijsheid en ervaring. Sommige spreekwoorden zijn met elkaar in tegenspraak. Er zijn er, die aanzetten tot moedig gedrag en anderen juist tot voorzichtigheid. In Nederland werd er al een bundel met spreekwoorden uitgegeven in 1480.

Beeldmateriaal is een wezenlijk onderdeel van de hedendaagse cultuur geworden. Je kunt naar een plaatje kijken en er weer aan voorbij gaan. Maar je kunt je er ook in verdiepen en proberen te achterhalen wat de maker wil overbrengen. Hiernaast een afbeelding en in de afbeelding zit een spreekwoord of gezegde. Oplossing en betekenis van het spreekwoord/gezegde vind je op pagina 43.

Wim Wal.

»