COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN

Brussel, 13.11.1996
COM(96) 582 def.

MEDEDELING VAN DE COMMISSIE

Een Europees initiatief inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE)

MEDEDELING VAN DE COMMISSIE

Een Europees initiatief inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE)

I. Inleiding

1. Sedert de autoriteiten van het Verenigd Koninkrijk op 20 maart 1996 hebben aangekondigd dat het aan het licht komen van negen gevallen van een nieuwe variant (nvCJD) van de ziekte van CREUTZFELDT-JAKOB (CJD, een zeldzame menselijke aandoening) verband kan houden met blootstelling aan de verwekker van boviene spongiforme encefalopathie (BSE), is bij de Europese burger bezorgdheid ontstaan over de mogelijke consequenties daarvan voor de volksgezondheid.

   Momenteel zijn 15 gevallen van nvCJD geconstateerd (14 in het Verenigd Koninkrijk, 1 in Frankrijk). Over het infectieuze agens en de overdrachtmechanismen van deze ziekten, die altijd een fatale afloop kennen, is nog bijzonder weinig bekend. Bovendien is er tot op heden geen therapie beschikbaar.

2. In dit verband lijkt het van essentieel belang dat de EU het initiatief neemt tot een grootschalig onderzoekprogramma. Daarom heeft de Commissie in april 1996 een werkgroep onder het voorzitterschap van Professor WEISSMANN belast met de taak een overzicht van de stand van de wetenschappelijke kennis op te stellen en onderzoekprioriteiten inzake BSE te formuleren.

   Op 20 juni 1996 heeft de Commissie haar voornemen bekendgemaakt om een actieplan voor onderzoek inzake BSE en CJD voor te stellen. Zij heeft dit voornemen toegelicht op de Raad (Onderzoek) van 7 oktober 1996 en daarbij aangegeven dat extra financiële middelen noodzakelijk zijn.

   Op zijn vergadering van 7 oktober heeft de Raad (Onderzoek) de Commissie verzocht haar onderzoekactiviteiten op het gebied van BSE en aanverwante ziekten te intensiveren en ter zake op de vergadering van de Raad (Onderzoek) van 5 december een mededeling in te dienen. Met de onderhavige mededeling, die als bijlage een actieplan omvat, komt de Commissie tegemoet aan dit verzoek.

II. De behoeften

1. Het rapport van de groep-WEISSMANN is op 16 oktober bekendgemaakt. Het bevat een uitvoerige analyse van de behoeften op het stuk van onderzoek inzake BSE en aanverwante ziekten. Het bevat een overzicht van 16 vraagstukken - zowel met betrekking tot praktische aspecten als fundamenteel onderzoek - die een antwoord vereisen. De meeste van deze vraagstukken betreffen overigens meer dan één onderzoekthema.

2. Zoals in het rapport-WEISSMANN wordt uiteengezet, kan het noodzakelijk geachte onderzoek inzake BSE en aanverwante ziekten in vijf grote gebieden worden ingedeeld (cfr. tabel 1 van het actieplan):

   - klinisch en epidemiologisch onderzoek inzake menselijke spongiforme encefalopathieën (SE's);
   - het infectieuze agens en de overdrachtmechanismen daarvan;
   - diagnose van SE's;
   - evaluatie van het risico van SE's;
   - behandeling en preventie van SE's.

   Op deze vijf gebieden zijn 24 onderzoekthema's geselecteerd. Gezien de complexiteit van het onderwerp zijn vaak meerdere onderzoekprojecten per thema vereist.

3. Op basis van een zorgvuldige analyse van de cijfers heeft de Commissie de vereiste financiële middelen geraamd op 45,7 miljoen ecu (zie tabel 1 van het actieplan); daarnaast is 5 miljoen ecu nodig voor coördinatie (zie tabel 2 van het actieplan), wat het totaalbedrag op 50,7 miljoen ecu brengt.

   Het gaat om minimumbehoeften, zowel qua omvang van het volstrekt prioritaire onderzoek als qua bedrag van de vereiste middelen.

   Deze cijfers zullen geen verbazing wekken als men beseft dat een serieus onderzoekproject op de betrokken gebieden ten minste 1 miljoen ecu kost, en soms meer. Met name de ontwikkeling en verfijning van essentiële diagnostische tests en het onderzoek naar de wijzen van overdracht van het agens zijn bijzonder duur (respectievelijk 7,6 en 4,5 miljoen ecu).

   Ook een versterkte coördinatie van de onderzoekactiviteiten van de Lid-Staten inzake TSE is nodig. Het genoemde bedrag van 5 miljoen ecu kan vrij hoog lijken als men denkt aan de courante praktijk om inzake wetenschappelijk onderzoek slechts een globale coördinatie toe te passen. In dit geval echter is een zeer strikte coördinatie vereist met het oog op de

16

harmonisatie van de gegevensvergaring en de diagnostische criteria die aan de opsporing en herkenning van de betrokken ziekte(n) ten grondslag liggen. Het opzetten van databanken en opleidingsprogramma's is daartoe onontbeerlijk en daaraan is, onvermijdelijk, een hoge kostprijs verbonden.

III. Financiering

1. De financiering van onderzoekprojecten betreffende TSE kan alleen geschieden via de drie specifieke programma's op het gebied van de "biowetenschappen": BIOMED, BIOTECH en FAIR. De beschikkingen van de Raad tot vaststelling van deze specifieke programma's omvatten een indicatieve verdeling van de totale beschikbare middelen (het "noodzakelijk geacht bedrag") over de diverse gebieden. Van die gebieden komen slechts enkele echt in aanmerking voor het uitvoeren van onderzoekprojecten inzake TSE:

   - BIOMED 2: Gebied 3: "Hersenonderzoek"
     Gebied 4.2: "Onderzoek naar Aids, tuberculose en andere infectieziekten"

   - BIOTECH 2: Gebied 4: "Cellulaire communicatieprocessen in de neurobiologie"

   - FAIR[1]: Deelgebied "Gezondheid van dieren", één van de 22 deelgebieden van gebied 4: "Landbouw, bosbouw en plattelandsontwikkeling"

   Op de Raad (Onderzoek) van 7 oktober heeft een aantal delegaties met klem de suggestie verworpen dat de BSE-problematiek consequenties kan hebben voor de manier waarop de thans voor het kaderprogramma toegewezen financiële middelen over de specifieke programma's worden verdeeld, of zelfs voor de wijze waarop de middelen over de diverse gebieden van de specifieke programma's betreffende de biowetenschappen worden omgeslagen.

   Een herbestemming van de beschikbare middelen ten gunste van het TSE-onderzoek is daarom politiek niet haalbaar:

   - noch via overdrachten tussen specifieke programma's, aangezien daardoor de drempel van het "noodzakelijk geachte bedrag" voor de programma's betreffende de biowetenschappen zou worden overschreden ten koste van andere specifieke programma's,

---

[1] Tot op zekere hoogte komt ook deelgebied 3.4 ("Aspecifieke voedingswetenschap") in aanmerking. Het onderwerp is eventueel ook relevant voor deelgebied 4.2 ("Kwaliteitsbeleid").

1C

- noch via overdrachten tussen gebieden van de specifieke programma's op het stuk van de biowetenschappen.

De enige haalbare vorm van herbestemming betreft dus verschuivingen binnen de gebieden van de programma's betreffende de biowetenschappen die relevant zijn voor het TSE-onderzoek.

2. Om de 50,7 miljoen ecu te vinden die voor de uitvoering van het actieplan noodzakelijk is, zijn er drie elkaar aanvullende mogelijkheden (zie tabel 1 van het actieplan):

2.1. Eerlang te financieren of momenteel reeds gefinancierde onderzoekprojecten inzake TSE

Het betreft een bedrag van 5,9 miljoen ecu, waarvan 1,5 miljoen ecu reeds is toegewezen in het kader van de eerste uitnodiging tot het indienen van voorstellen voor BIOMED, en 2,4 miljoen ecu respectievelijk 2 miljoen ecu die weldra zullen worden toegewezen in het kader van de uitnodigingen tot het indienen van voorstellen voor BIOMED en FAIR (uiterste indieningstermijn: 17 juni resp. 20 september 1996).

2.2. Herbestemming binnen de gebieden van het BIOMED-, het BIOTECH- en het FAIR-programma die relevant zijn voor het TSE-onderzoek

Door herbestemming kan een totaalbedrag van 9,8 miljoen ecu worden vrijgemaakt (8,8 miljoen ecu binnen FAIR en 1 miljoen ecu binnen BIOTECH).

De situatie met betrekking tot de diverse voor TSE relevante gebieden is als volgt:

●BIOMED 2

Met de tweede uitnodiging tot het indienen van voorstellen, die op 17 juni is afgesloten, zijn de laatste kredieten opgebruikt voor de gebieden 3 (18,5 miljoen ecu) en 4.2 (12,4 miljoen ecu). Op gebied 3 is een aantal voorstellen met betrekking tot TSE ontvangen, waarvan sommige kunnen worden gehonoreerd met een bedrag van circa 2,4 miljoen ecu (zie punt 2.1).
De derde en laatste uitnodiging tot het indienen van voorstellen is op 15 september bekendgemaakt maar betreft geen enkel van de voor TSE relevante gebieden aangezien, zoals gezegd, de desbetreffende kredieten zijn uitgeput.

●BIOTECH 2

De derde uitnodiging tot het indienen van voorstellen is op 18 oktober afgesloten; zij heeft geen betrekking op gebied 4.
De vierde en laatste uitnodiging tot het indienen van voorstellen zal op 15 juli 1997 worden bekendgemaakt. Daarmee zullen de kredieten voor gebied 4 (4,9 miljoen ecu) worden opgebruikt. Van dit bedrag kan naar

1d

schatting 1 miljoen ecu (circa 20% van de beschikbare financiële middelen op dit gebied) aan TSE-onderzoek worden besteed.

●FAIR 2

"Gezondheid van dieren", het voor TSE relevante deelgebied van dit programma, is slechts één van de 22 deelgebieden van gebied 4. Dit heeft tot gevolg dat voor 1997 bij benadering nog slechts 12 miljoen ecu beschikbaar is voor het hele landbouwveterinaire onderzoek. Voor deze middelen moet het TSE-onderzoek concurreren met onderzoek aan andere belangrijke ziekten (salmonellose, rabiës, mond- en klauwzeer, varkenspest) waarvan een aantal overdraagbaar is op de mens. Tegen deze achtergrond lijkt het moeilijk om via herbestemming voor BSE meer dan 8,8 miljoen ecu ter beschikking te stellen, dit wil zeggen 15% van de voor gebied 4 beschikbare middelen[2] en circa 75% van de middelen voor onderzoek betreffende de gezondheid van dieren.

Overeenkomstig het werkprogramma is het de bedoeling op 15 december een uitnodiging tot het indienen van voorstellen voor FAIR bekend te maken. De Commissie is voornemens terzelfder tijd in het kader van FAIR een specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen betreffende BSE voor een bedrag van 8,8 miljoen ecu bekend te maken. Wel is nu reeds duidelijk dat een loutere herbestemming van middelen binnen het FAIR-programma volstrekt ontoereikend is, zowel in verhouding tot de totale financiële behoeften als door de aard zelf van de financierbare projecten (die immers beperkt blijven tot het thema "gezondheid van dieren").

2.3. Terbeschikkingstelling van extra middelen

Het is bijgevolg duidelijk dat voor de drie specifieke programma's op het gebied van de biowetenschappen een extra bedrag van 35 miljoen ecu, bovenop de bestaande financiering van het kaderprogramma, absoluut noodzakelijk is om het vereiste minimumbedrag van 50 miljoen ecu vol te maken dat in het Rapport-WEISSMANN is becijferd.

Dit bedrag van 35 miljoen ecu zal worden toegewezen overeenkomstig de onderwerpen en onderzoekthema's die in tabel 1 van het actieplan worden genoemd, en als volgt worden omgeslagen:

- 16 miljoen ecu voor BIOMED;
- 7,5 miljoen ecu voor BIOTECH;
- 11,5 miljoen ecu voor FAIR.

---

[2] Tot op zekere hoogte komt ook deelgebied 3.4 ("Aspecifieke voedingswetenschap") in aanmerking.

1 e

IV. Conclusie

1. Tegelijk met deze mededeling neemt de Commissie een mededeling aan betreffende de oriëntaties die ten grondslag liggen aan een gewijzigd voorstel voor extra financiering van het vierde kaderprogramma op het gebied van onderzoek en technologische ontwikkeling. Deze oriëntaties houden in dat 35 miljoen ecu wordt uitgetrokken voor onderzoek inzake BSE.

   Om de Commissie in staat te stellen overeenkomstig haar eigen bevoegdheden een specifieke gezamenlijke uitnodiging tot het indienen van voorstellen voor de drie programma's in de biowetenschappen bekend te maken, is het noodzakelijk dat de Raad en het Parlement te zijner tijd een gemeenschappelijk beleidsstandpunt met betrekking tot de bijkomende financiering vaststellen dat in aanzienlijke extra middelen voor het TSE-onderzoek voorziet.

   Dit zal de EU in staat stellen snel op de verwachtingen van de Europese burger in te spelen door de aanbevelingen van het rapport-WEISSMANN in een ambitieus actieplan te vertalen.

2. De Commissie stelt de Raad en het Europees Parlement derhalve in kennis van haar voornemen het actieplan voor onderzoek inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën op het getouw te zetten dat aan deze mededeling is gehecht, en daartoe te voorzien in een totaalbedrag van 50,7 miljoen ecu, waarvan 35 miljoen ecu in de vorm van nieuwe financiële middelen.

   Dit bedrag moet komen van de bijkomende financiering van het vierde kaderprogramma op het gebied van onderzoek en ontwikkeling. Met betrekking hiertoe bereidt de Commissie een tweede gewijzigd voorstel voor; dat ter advies aan de Raad en het Europees Parlement zal worden voorgelegd.

1 f

Europees onderzoekinitiatief inzake boviene spongiforme encefalopathie en subacute spongiforme encefalopathieën

SAMENVATTING

1. **Inleiding**

2. **Behoeften**

3. **Lopende onderzoekactiviteiten inzake spongiforme encefalopathieën op communautair en nationaal niveau**

4. **Advies van de groep-Weissmann met betrekking tot de lopende onderzoekactiviteiten**
   - 4.1 **Kwesties in samenhang met praktische aspecten**
   - 4.2 **Kwesties in samenhang met het fundamenteel onderzoek aan prionziekten**

5. **Actieplan voor toekomstige activiteiten**
   - 5.1 **Coördinatie van de activiteiten van de Lid-Staten**
   - 5.2 **Specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen**

6. **Prioriteitstelling en regeling van de financiering**
   - 6.1 **Specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen: geschatte totale kosten en vereiste extra middelen**
   - 6.2 **Coördinatie van de activiteiten van de Lid-Staten: geschatte totale kosten en vereiste extra middelen**

BIJLAGEN: **Tabel 1**
Tabel 2
Bijlage 1

Europees onderzoekinitiatief inzake boviene spongiforme encefalopathie en subacute spongiforme encefalopathieën

1. Inleiding

De spongiforme encefalopathieën (SE's) zijn een groep overdraagbare neurodegeneratieve ziekten met fatale afloop bij de mens (bij voorbeeld kuru, ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD), ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSSD)) en bij dieren (bij voorbeeld scrapie, boviene spongiforme encefalopathie (BSE)).

Deze ziekten zijn een zeer belangrijk onderzoekgebied gaan vormen, enerzijds omdat zij in biologisch opzicht unieke aspecten vertonen en anderzijds omdat een prionziekte bij dieren recentelijk epidemische vormen heeft aangenomen, waardoor bij het brede publiek een legitieme bezorgdheid is ontstaan over het gezondheidsrisico dat aan het eten van besmette weefsels is verbonden.

De National CJD Surveillance Unit te Edinburgh (VK), die het Europese netwerk voor epidemiologische bewaking van CJD coördineert dat door het onderzoekprogramma van de Europese Gemeenschap op het gebied van de medische biologie en de gezondheid (BIOMED) wordt gesteund, heeft onlangs bij vijftien tieners en jonge volwassenen een kennelijk nieuwe klinisch-pathologische variant van CJD geregistreerd. Daardoor is de bezorgdheid over de mogelijke overdracht van het BSE-agens op de mens via de voedselketen nog toegenomen.

2. Behoeften

Alle fundamenteel en klinisch onderzoek op dit gebied ten spijt is het tot dusver niet mogelijk gebleken de aard van het agens met zekerheid te omschrijven, en zijn vele aspecten van de epidemiologie van de SE's nog onverklaard gebleven. Het is daarom van essentieel belang de onderzoekinspanningen op communautair niveau te concentreren en te versterken en nieuwe onderzoekteams bij de zaak te betrekken om de vereiste kritische massa tot stand te brengen.

Op de Raad (Landbouw) van 1-3 april 1996 is sterk de nadruk gelegd op de noodzaak het onderzoek te intensiveren om de vele nog onopgeloste vragen in verband met BSE aan te pakken. Insgelijks luidde de conclusie van de Raad (Gezondheidszorg) van mei 1996 dat BSE een probleem is voor de volksgezondheid en dat daarom alle passende maatregelen moeten worden genomen om het risico van een eventuele overdracht van de ziekte te elimineren. Tenslotte hebben de ministers van wetenschapsbeleid op de Raad (Onderzoek) van oktober 1996 met nadruk gewezen op de noodzaak de samenwerking en de coördinatie van de onderzoekinspanningen te verbeteren en hebben zij de Commissie verzocht haar onderzoekactiviteiten op dit gebied, die zowel de fundamentele als de toegepaste biologie, de volksgezondheid, de veterinaire aspecten en de mogelijkheden inzake diagnose omvatten, te versterken.

De initiatieven die door de Commissie moeten worden ontwikkeld en die de titel "actieplan" hebben meegekregen, zullen in hoofdzaak de vorm aannemen van coördinatie van de activiteiten van de Lid-Staten en een specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen.

Het actieplan dient, in het licht van de meest recente informatie en rekening houdend met de aanbevelingen van het rapport-Weissmann en het advies van het multidisciplinair

wetenschappelijk comité, de reële behoeften signaleren op het stuk van onderzoekprioriteiten en financiering. Bovendien zal rekening worden gehouden met de lopende communautaire onderzoekactiviteiten, met inbegrip van de voorstellen die naar aanleiding van de jongste uitnodigingen tot het indienen van voorstellen in het kader van het BIOMED- en het FAIR-programma zijn ontvangen, en met de werkzaamheden die door de Lid-Staten worden gepland of reeds worden uitgevoerd.

3. Lopende onderzoekactiviteiten inzake SE's op communautair en nationaal niveau

De EU financiert reeds sedert 1990 onderzoek inzake spongiforme encefalopathieën. Om onverwijld op de behoeften ter zake te kunnen inspelen, werd in dat jaar een spoedprocedure ingesteld en werd 1 miljoen ecu uitgetrokken voor drie specifieke projecten die naar de mening van het Wetenschappelijk veterinair comité de belangrijkste gebieden bestreken waarop investeringen in wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk waren.
Die projecten werden ten uitvoer gelegd in het kader van het OTO-programma op het gebied van het concurrentievermogen van de landbouw en het beheer van de agrarische hulpbronnen (CAMAR 1989-1993, een specifiek programma dat een onderdeel was van het tweede kaderprogramma); zij betroffen het isoleren en identificeren van het infectieuze agens, de monitoring van BSE bij runderen via het onderzoek van runderhersenen na het stellen van een negatieve diagnose voor rabies, en de beoordeling van de Europese destructiesystemen op hun doeltreffendheid tegen het scrapie- en het BSE-agens.

In 1991 werd een aanvullend project gefinancierd waarmee werd beoogd de rol te onderzoeken die veranderingen in het prioneiwit spelen bij de pathogenese van BSE en aanverwante ziekten.

De Commissie was eveneens betrokken bij de organisatie en de financiering van de volgende initiatieven en workshops:

- In 1990 werd een EG-seminar over subacute spongiforme encefalopathieën georganiseerd. Deze bijeenkomst werd bijgewoond door wetenschappers uit achttien landen en door vertegenwoordigers van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en het Internationaal bureau voor besmettelijke veeziekten (International Office of Epizootics, OIE). De handelingen van dit seminar vormden het eerste gezaghebbende boek over BSE; zij werden ten behoeve van de Commissie door Kluwer Academic Publishers gepubliceerd.

- Insgelijks werd in 1991 te Londen een seminar over prionziekten bij mens en dier gehouden, waaraan door meer dan 100 afgevaardigden uit de Lid-Staten en derde landen werd deelgenomen.

- Voorts werden door de Europese Commissie en het Central Veterinary Laboratory van het Verenigd Koninkrijk gezamenlijk twee workshops over het thema "diagnose" georganiseerd: de "EEC workshop on BSE diagnosis" (16-20 juli 1990) en de "Spongiform encephalopathy diagnosis workshop" (8-11 april 1991).

Deze initiatieven zijn verder versterkt bij de vaststelling van het derde kaderprogramma (1990-1994) op het gebied van onderzoek en technologische ontwikkeling, waarmee de basis werd gelegd voor een Europese aanpak van het onderzoek inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën. Onderzoek op dit gebied vormt inderdaad een prioriteit in diverse onderzoekprogramma's van de Europese Gemeenschap, en met name:

- het programma op het gebied van de landbouw en de agro-industrie met inbegrip van de visserij (AIR 1990-1994), waarin een project werd gesteund dat gericht was op de omschrijving van de aard van het BSE-agens;

- het programma op het gebied van de medische biologie en de gezondheid (BIOMED 1, 1990-1994), waarin steun werd verleend voor de totstandbrenging van een netwerk voor de epidemiologische bewaking van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (dat oorspronkelijk (1990) door Directoraat-generaal VI werd gefinancierd en gebaseerd was op het toen bestaande EURODEM-project) en de ontwikkeling van geharmoniseerde criteria voor de neuropathologische diagnose van CJD en aanverwante spongiforme encefalopathieën bij de mens;

- het programma op het gebied van de biotechnologie (BIOTECH 1, 1990-1994), waarbinnen een project op het gebied van de moleculaire mechanismen van de pathogenese bij BSE en aanverwante neurodegeneratieve ziekten werd gesteund en dat voorts ook op de ontwikkeling van geschikte experimentele diermodellen was gericht.

Het netwerk voor de epidemiologische bewaking van CJD is momenteel de enige structuur die kan voorzien in een systematische evaluatie van de incidentie en de geografische verspreiding van deze ziekte in de vijf betrokken landen. Op zijn jongste vergadering (20 mei 1996) heeft de Raad (Gezondheidszorg) dan ook voorgesteld deze structuur als voorbeeld te nemen wanneer de CJD-monitoring in álle Lid-Staten wordt georganiseerd.

Ten einde de beschikbare wetenschappelijke informatie over BSE te evalueren is op initiatief van de Commissie in september 1993 overleg gepleegd door het Wetenschappelijk veterinair comité van de Europese Gemeenschap en de op dit gebied actieve onderzoekers. De proceedings zijn onder de titel "Transmissible spongiform encephalopathies" door de Europese Commissie gepubliceerd.

In 1994 heeft het Wetenschappelijk veterinair comité een rapport uitgegeven waarin protocollen voor de diagnose en de confirmering van BSE en scrapie in het laboratorium werden omschreven. Dit rapport kwam tot stand in overleg met alle laboratoria die op dit onderzoekgebied in de Gemeenschap aan de spits staan en met verschillende laboratoria in derde landen.

De vaststelling van het vierde OTO-kaderprogramma (1994-1998) is gepaard gegaan met een verdere versterking van het thema "prionziekten" in de onderzoekprogramma's van de Europese Gemeenschap (BIOMED, BIOTECH, FAIR), waardoor deze problematiek nu met uiteenlopende methoden en vanuit een reeks verschillende gezichtspunten wordt benaderd. Een en ander heeft geresulteerd in de financiering van drie bijkomende projecten in het kader van de eerste uitnodiging tot het indienen van voorstellen voor het BIOMED 2-programma. In het belangrijkste daarvan wordt gebruik gemaakt van diermodellen bij het onderzoek van de mogelijkheid van interspecifieke besmetting en de evaluatie van de doeltreffendheid van de soortbarrière als hinderpaal voor de overdracht van BSE op de mens.

Ondanks de beperktheid van de beschikbare middelen biedt ook de tweede uitnodiging tot het indienen van voorstellen voor het BIOMED 2-programma, waarvoor 17 juni 1996 als uiterste indieningstermijn gold, de mogelijkheid enkele voorstellen op dit gebied te honoreren.

In de Lid-Staten en de geassocieerde landen is het onderzoek inzake SE's gericht op twee niveaus:

- klinisch onderzoek en monitoring van SE's bij de mens;
- fundamentele biologische aspecten van SE's bij de mens en bij dieren.

Een overzicht van de op nationaal niveau ter zake ondernomen activiteiten is opgenomen in bijlage I. Voor het opstellen van deze tekst, die geen aanspraak maakt op volledigheid, is gebruik gemaakt van de gegevens die werden verstrekt op de bijeenkomst van de directeuren-generaal voor onderzoek van de Lid-Staten (Brussel, juni 1996) waarop informatie over de activiteiten met betrekking tot SE's werd uitgewisseld en mechanismen ter versterking van de samenwerking en coördinatie werden opgezet, en de rapporten die op de meest recente vergadering van het Internationaal bureau voor besmettelijke veeziekten (OIE) (Parijs, 8-10 oktober 1996) werden voorgesteld.

De activiteiten van de Gemeenschap hebben ervoor gezorgd dat het monitoringsysteem voor CJD en aanverwante ziekten in de betrokken landen kan worden versterkt en zij hebben de grondslag gelegd voor vergelijkingen tussen de landen onderling en voor de ontwikkeling van geharmoniseerde procedures voor het opsporen en karakteriseren van de ziekte(n).

Een dergelijk systeem kan als basis fungeren voor de ontwikkeling van standaardprocedures inzake opsporing en monitoring van de ziekten in alle Lid-Staten.

4. Advies van de groep-Weissmann met betrekking tot de lopende onderzoekactiviteiten

Het rapport-Weissmann bevat een grondige analyse van de behoeften op het stuk van het BSE-onderzoek. Twee groepen problemen worden aan de orde gesteld: kwesties in samenhang met de praktische aspecten van BSE en kwesties in samenhang met het fundamenteel onderzoek aan prionziekten.

4.1. Kwesties in samenhang met praktische aspecten. Het betreft onder meer de volgende vraagstukken:

4.1.1. Is BSE peroraal op de mens overgedragen?

Nadat sedert 1996 een kennelijk nieuwe klinisch-pathologische variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob is geconstateerd bij 15 tieners en jonge volwassenen (14 in het VK, 1 in Frankrijk), is bezorgdheid ontstaan over de mogelijke overdracht van de verwekker van BSE op de mens via de voedselketen.

Een aanwijzing in die richting vormt het feit dat het BSE-agens experimenteel *per os* kan worden overgedragen op muizen, nertsen, runderen, geiten en schapen; het is mogelijk dat de variant-specifieke eigenschappen van het BSE-agens bewaard blijven als het door diverse dieren zoals schapen, varkens, geiten of muizen is gepasseerd en dat die eigenschappen verschillen van de eigenschappen van het aan een vergelijkbare passage onderworpen scrapie-agens.

De huidige stand van de kennis laat evenwel niet toe ter zake definitieve conclusies te trekken.

Om meer klaarheid te brengen in deze kwestie wordt een scala van experimentele benaderingen voorgesteld:

"Vergelijking van de bij vCJD-patiënten aangetroffen prionvarianten met die welke zijn geassocieerd met BSE en met de klassieke vormen van CJD, GSSS en FFI" (Tabel 1, punt 1.1).
In het Verenigd Koninkrijk is reeds een begin gemaakt met een deel van deze experimenten, die door communautaire onderzoekactiviteiten zullen worden ondersteund; een verdere versterking is nodig.
"Uitbreiding van het monitoringprogramma inzake CJD" (Tabel 1, punt 1.2).
Sedert 1990 loopt er een Europees monitoringprogramma inzake CJD, dat tot de ontdekking van de nieuwe variant van de ziekte heeft bijgedragen. Dit initiatief moet tot alle Lid-Staten worden uitgebreid; voorts moet het worden versterkt om te garanderen dat alle eventueel tot de nieuwe variant van de ziekte behorende CJD-gevallen in Europa worden gedetecteerd, dat de epidemiologische analyse van de gegevens wordt uitgediept en dat een inventaris wordt opgesteld van alle epidemiologische technieken die de evaluatie van het besmettingsrisico een zo breed mogelijke basis kunnen verschaffen.
"Experimentele perorale overdracht van BSE op primaten". Deze benadering is tot dusver niet toegepast maar het is waarschijnlijk de beste manier om bovengenoemde vraag te beantwoorden (Tabel 1, punt 4.1).

4.1.2. Evaluatie van het risico dat aan de consumptie van van runderen afkomstige produkten is verbonden

"De evaluatie van het risico van de overdracht van BSE op de mens in relatie tot de incidentie van BSE in de rundveestapel en de consumptie van van runderen afkomstige produkten, is een van de belangrijkste problemen die een oplossing vereisen. Om een solide risico-evaluatie mogelijk te maken, zijn de volgende maatregelen vereist":

"Uitbreiding van het BSE-monitoringprogramma tot alle Lid-Staten en vaststelling van breed georiënteerde en betrouwbare standaardcriteria voor het aantonen en karakteriseren van BSE".
Een dergelijk initiatief moet het mogelijk maken exacte cijfers te verkrijgen over de incidentie van de ziekte in de diverse Lid-Staten (Tabel 1, punt 4.2).
"Bepaling van de incidentie van de asymptomatische ziekte bij runderen", ten einde het aantal momenteel symptoomloze dieren te bepalen waarbij het besmettelijk agens in het zenuwstelsel kan worden aangetoond (Tabel 1, punt 4.3).
"Bepaling van de titer aan infectieuze deeltjes in de hersenen, het ruggemerg en andere weefsels van met het BSE-agens besmette runderen vóór en na het verschijnen van het klinisch ziektebeeld" (Tabel 1, punt 4.4).
"Bepaling van de mate waarin vlees met hersen- en/of ruggemergweefsel verontreinigd raakt als bij het slachten de standaardprocedures worden toegepast" (Tabel 1, punt 4.6).
"Bepaling van de dosis-responsrelatie wanneer het BSE-agens *per os* of intracerebraal aan primaten wordt toegediend; beantwoording van de vraag of meervoudige doses een cumulatief effect hebben" (Tabel 1, punt 4.7).
"Kwantificering van de mate waarin slachtafvallen in diverse voor menselijke consumptie bestemde produkten werden verwerkt vóór het verbod van kracht werd; correlatie tussen de consumptie van dergelijke produkten en de leeftijdscategorie en diverse sociaal-economische criteria" (Tabel 1, punt 4.5).

Onderzoek met het oog op de evaluatie van het risico dat aan de consumptie van van runderen afkomstige produkten is verbonden en onderzoek naar de wijze van overdracht zijn

tot dusver via geen enkel communautair onderzoekprogramma gesteund. Voor dit belangrijke onderzoekgebied kan in eerste instantie in het FAIR-programma, maar daarnaast ook in het BIOMED-programma, een plaats worden ingeruimd.

4.1.3. Bepaling van de eventuele infectiositeit van andere van met BSE besmette runderen afkomstige produkten dan "specifieke runderafvallen" (SBO) (Tabel 1, punt 4.4)

Tot dusver is aangetoond dat BSE overdraagbaar is door de hersenen, de ogen en het ruggemerg van zieke runderen en het darmwandweefsel van kalveren die experimenteel met hersenweefsel van met BSE besmette runderen waren geïnfecteerd.

De beschikbare tests voor het aantonen van infectiositeit zijn evenwel niet bijzonder gevoelig. Van essentieel belang is daarom de:

> "Ontwikkeling van bruikbare tests voor het aantonen van het BSE-agens in alle produkten die bestemd zijn voor de menselijke voedselketen (spierweefsel, melk, kaas, bloed) of die in farmaceutische produkten worden verwerkt (gelatine, collageen, enz.)".

4.1.4. Evaluatie van de risicofactoren inzake BSE-besmetting door het moederdier bij runderen (Tabel 1, punt 4.8)

> "Bepaling van de infectiositeit van de placenta, het bloed, het colostrum, de melk en de uitwerpselen van runderen met BSE door gebruikmaking van gevoelige tests".

In het Verenigd Koninkrijk is reeds onderzoek gedaan naar mogelijke transmissie via een breed spectrum van weefsels afkomstig van runderen met geconfirmeerde BSE; bij de betrokken biotests is gebruik gemaakt van muizen als modelorganisme. Tot dusver heeft dit onderzoek uitsluitend tot negatieve resultaten geleid. Thans is het de bedoeling dit onderzoek te herhalen aan de hand van een gevoeliger biotest.

4.1.5. Is BSE ontstaan bij het rund en is deze aandoening recentelijk op schapen overgedragen? (Tabel 1, punt 4.1)

Om deze kwestie te onderzoeken moeten de volgende initiatieven worden ontwikkeld:

> "Uitbreiding van de monitoring van scrapie bij schapen in het VK"
> "Onderzoek van het in recente gevallen van scrapie bij schapen aangetroffen besmettelijk agens, ten einde de betrokken variant te karakteriseren"
> "Vervoederen van met scrapie besmette schapehersenen aan runderen, gevolgd door onderzoek naar het optreden van BSE-achtige ziekteverschijnselen"

4.1.6. Kan BSE peroraal op varkens en kippen worden overgedragen? (Tabel 1, punt 4.1)

Intracerebrale inoculatie van varkens met het BSE-agens leidt tot besmetting. De mogelijkheid van perorale overdracht van BSE op varkens via hersenweefsel van runderen met BSE wordt momenteel in het VK onderzocht. Intracerebrale inoculatie van kippen met het BSE-agens heeft tot dusver niet in ziekteverschijnselen geresulteerd.

Het lijkt interessant te bepalen of het BSE-agens - met name peroraal - van het ene varken op het andere kan worden overgedragen. Daarom wordt een onderzoek voorgesteld naar de:

"Mogelijke infectie van varkens door vervoedering of inspuiting met hersenextract van experimenteel met het BSE-agens besmette varkens"

4.1.7. Diagnosegericht onderzoek (Tabel 1, punt 3.2)

"Er bestaat nog steeds geen andere snelle, specifieke en gevoelige methode voor het aantonen van spongiforme encefalopathieën bij de mens en bij dieren dan via infectiositeitstests op weefsels van het centraal zenuwstelsel". Daarom wordt voorgesteld werk te maken van:

- "Ontwikkeling van een gevoelige test met transgene muizen die drager zijn van rundergenen of chimerische rund/muis-PrP-genen"
- "Onderzoek naar surrogaatmerkers"
- "Onderzoek naar de aanwezigheid van PrP^{sc} in de tonsillen en de milt van de mens"
- "Financiering van een grootschalige faciliteit voor het testen van BSE-infectiositeit op kalveren"

In dit verband worden in het Verenigd Koninkrijk door het ministerie van Landbouw, visserij en voedselvoorziening grootschalige infectiositeitstests op kalveren uitgevoerd. (Momenteel is dit de meest gevoelige test voor het aantonen van het BSE-agens.) Biotests op muizen zijn eveneens gevoelig, maar misschien niet voldoende om de aanwezigheid van het agens ook bij lage concentraties vast te stellen.

De ontwikkeling van de diagnostiek dient gebaseerd te zijn op fundamenteel onderzoek aan het infectieuze agens.

4.1.8. Inactivering van het BSE-agens in diverse omstandigheden (Tabel 1, punt 5.1)

- "Bepaling van de inactiveringskinetiek van BSE (infectiositeit) in de thans in het bedrijfsleven gebruikelijke omstandigheden; onderzoek van bijkomende procedures" Dit moet het mogelijk maken de doeltreffendheid vast te stellen van de procedures die in de levensmiddelenindustrie en de farmaceutische industrie worden toegepast om het BSE-agens te inactiveren.

Het bedrijfsleven heeft onderzoek uitgevoerd naar de inactivering van het BSE-agens (bij voorbeeld in gelatine) maar deze studies moeten in het kader van het FAIR-programma worden gevalideerd. In 1996 zijn de voorlopige resultaten bekendgemaakt van een door het CAMAR-programma gesteund onderzoek naar de inactivering van het BSE- en het scrapie-agens bij destructieprocessen.

4.1.9. Therapiegericht onderzoek (Tabel 1, punt 5.2)

Een therapie is er momenteel nog niet. Mogelijke aangrijpingspunten voor verder onderzoek op dit gebied zijn onder meer:

- "Specifieke inhibitie van de PrP-synthese"
- "Voorkoming van de omzetting van PrP^{c} in de pathologische vorm PrP^{sc} "

Tot dusver komen deze aspecten in geen enkel communautair onderzoekprogramma aan bod. De aanpak ervan dient te stoelen op fundamenteel onderzoek dat erop gericht is de aard van het agens definitief en precies vast te stellen.

4.1.10. Kunnen BSE-resistente runderen en schapen worden ontwikkeld en zijn daaraan praktische voordelen verbonden? (Tabel 1, punt 5.3)

Onderzoek heeft aangetoond dat de inactivering van het gen dat codeert voor het prioneiwit (PrP) bij de muis geen opvallende schadelijke consequenties heeft en de betrokken individuen een absolute bescherming tegen de ziekte verleent. Verder onderzoek is noodzakelijk met het oog op de:

- "Beantwoording van de vraag of schapen zonder het prioneiwit levensvatbaar zijn en resistent tegen scrapie"
- "Ontwikkeling van methoden voor het produceren van runderen zonder PrP"

Transgene runderen die geen prioneiwit produceren kunnen in de farmaceutische industrie nuttige toepassingen vinden.

4.2. Kwesties in samenhang met het fundamenteel onderzoek aan prionziekten

De volgende problemen verdienen nader te worden onderzocht:

4.2.1. Aard van het infectieuze agens

Over de precieze aard van het infectieuze agens bestaat nog steeds geen zekerheid. Het onderzoek op dit gebied moet worden versterkt met het oog op:

- "Zuivering en analyse van het infectieuze agens uit de hersenen van met BSE besmette runderen" (Tabel 1, punt 2.1)
- "Bepaling van de driedimensionale structuur van zowel PrP^c als PrP^{sc}" (Tabel 1, punt 2.4)

Deze aspecten zijn reeds in diverse communautaire onderzoekprogramma's aan de orde.

4.2.2. Wijze van vermenigvuldiging van het agens

Om meer licht te werpen op het vermeerderingsmechanisme van het agens, moet onderzoek worden gedaan ter beantwoording van de volgende vragen:

- "Kan PrP^c *in vitro* in het infectieuze agens worden omgezet?" (Tabel 1, punt 2.4)
- "Welke andere elementen (receptoren, enz.) zijn vereist voor de vermeerdering van het infectieuze agens?" (Tabel 1, punt 2.2).

4.2.3. Pathogenese (Tabel 1, punt 2.2)

Over de pathogenese van de ziekte bestaat nog geen klaarheid. Via verder onderzoek moeten gegevens worden verkregen over het precieze mechanisme van de pathogenese, de cel- en weefseltypes waarin het infectieuze agens zich kan vermenigvuldigen en de biochemische omstandigheden waarin die vermenigvuldiging plaats kan vinden.

Momenteel wordt op communautair niveau één onderzoekproject op het gebied van de pathogenese van spongiforme encefalopathieën gesteund. Dit project, dat in het kader van het BIOMED 2-programma wordt gefinancierd, betreft onderzoek naar de rol die het prioneiwit

speelt bij de activering van gliacellen - de eerste stap in de opeenvolging van processen die uiteindelijk resulteert in neurodegeneratie.

4.2.4. Transport van het infectieuze agens (Tabel 1, punt 2.2)

Er is nader onderzoek vereist naar het intraorganismale transport van het agens, met als doel te bepalen:

> "waar en hoe het agens het organisme binnendringt nadat het met het voedsel is opgenomen";
> "hoe het agens van de perifere weefsels naar het centrale zenuwstelsel wordt getransporteerd en omgekeerd".

4.2.5. Onderzoek aan verschillende varianten van het agens (Tabel 1, punt 2.3)

Verder onderzoek dient te

> "verduidelijken welk moleculair aspect van het infectieuze agens bepalend is voor de variantspecificiteit".

Bepaalde aspecten van de vermeerderingsmechanismen van prionen en de karakteristieken die samenhangen met de variantspecificiteit worden momenteel onderzocht in het kader van een lopend communautair onderzoekproject dat via het BIOMED 2-programma wordt gefinancierd.

4.2.6. Vatbaarheid van de gastheer voor het infectieuze agens (Tabel 1, punt 2.6)

Het onderzoek op dit gebied dient gericht te zijn op:

> "de bepaling van de genetische factoren die de vatbaarheid van het organisme beïnvloeden en bepalend zijn voor de incubatietijd",
> "de beantwoording van de vraag welke factoren, naast de PrP-sequentie, verantwoordelijk zijn voor de soortbarrière".

De opsporing van genetische factoren die eventueel van invloed zijn op de vatbaarheid voor de ziekte, maakt gedeeltelijk het voorwerp uit van een lopend communautair onderzoekproject dat in het kader van het BIOMED 2-programma wordt gefinancierd.

4.2.7. Natuurlijke functie van PrP (Tabel 1, punt 2.4)

De functie van PrP is tot op heden onbekend. Verder onderzoek is noodzakelijk om de normale functie van dit eiwit te ontsluieren en te omschrijven welke consequenties het ontbreken ervan heeft voor het organisme.

5. Actieplan voor toekomstige activiteiten

Bij het opstellen van het actieplan is rekening gehouden met de aanbevelingen van het rapport-Weissmann en het multidisciplinaire wetenschappelijk comité en met een analyse van de lopende communautaire en nationale onderzoekactiviteiten. Het actieplan omvat twee niveaus:

- de coördinatie van de activiteiten van de Lid-Staten;
- een specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen, waarmee wordt beoogd de activiteiten van de beste Europese onderzoekcentra te integreren en aldus een kritische massa tot stand te brengen.

5.1. Coördinatie van de activiteiten van de Lid-Staten (zie Tabel 2)

Met het oog op een goede vergelijkbaarheid is harmonisatie van de gegevensvergaring en de diagnostische criteria voor het opsporen en identificeren van de ziekte(n) in de Lid-Staten onontbeerlijk.

In eerste instantie dient de coördinatie van de activiteiten van de Lid-Staten dan ook gericht te zijn op het garanderen van:

a) de harmonisatie van de omschrijving van de ziektegevallen ten behoeve van de gegevensvergaring en -verwerking en de verspreiding van informatie met het oog op een doeltreffende monitoring;
b) geharmoniseerde procedures inzake vroegtijdige detectie en diagnose van de ziekte(n);
c) de voortdurende actualisering en verspreiding van de wetenschappelijke kennis ter zake;
d) de vlotte en snelle bekendmaking van de gegevens;
e) de inschakeling van een waarschuwingssysteem om tijdig de aandacht te vestigen op cruciale ontwikkelingen;
f) uitwisselingen en mobiliteitbevorderende activiteiten, met inbegrip van de opleiding van onderzoekers;
g) de ononderbroken inventarisatie van de in de nationale onderzoekprogramma's geboekte resultaten;
h) de instelling van geharmoniseerde procedures ten aanzien van, en kwaliteitscontrole op, de diagnostische methoden voor spongiforme encefalopathieën bij mens en dier.

Met dit doel moet de coördinatie van de gespecialiseerde nationale referentiecentra inzake spongiforme encefalopathieën worden bevorderd, inzonderheid door het tot stand brengen van een onderzoeknetwerk waarvan deze centra deel uitmaken en dat moet zorgen voor:

- de vaststelling en toepassing van geharmoniseerde criteria voor het vergaren en evalueren van de gegevens, de omschrijving van ziektegevallen en de indeling van de aandoening(en);
- de ontwikkeling van een doeltreffend "on line"-communicatiesysteem (informatisering);
- de uitwisseling van personeel.

De deelnemers moeten in staat worden gesteld de wetenschappelijke en technische middelen en diensten die ieder erkend centrum ter beschikking stelt, op elkaar af te stemmen en gezamenlijk te gebruiken. Het netwerk dient qua opzet vooral op dienstverlening te zijn gericht en de Europese wetenschappers een regelmatige verspreiding van en toegang tot relevante informatie en opleidingsactiviteiten te garanderen.

Voor deze coördinatie met de Lid-Staten is de actieve betrokkenheid van de relevante programmacomités vereist.

5.2. Specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen

De volgende onderzoekgebieden werden geselecteerd (zie Tabel 1 in punt 7.1 van het financieel memorandum):

5.2.1. Klinisch en epidemiologisch onderzoek inzake menselijke spongiforme encefalopathieën (zie Tabel 1, punt 1)

De voortzetting van het onderzoek naar de incidentie en de klinische symptomen van CJD en aanverwante ziekten en de voor die ziekten relevante risicofactoren in de Europese landen is naar alle waarschijnlijkheid cruciaal voor de evaluatie van eventuele veranderingen in de incidentie van deze ziekte(n).

Daarom moet werk worden gemaakt van de versterking en de verdere ontwikkeling van de epidemiologische monitoring van CJD en aanverwante ziekten; deze monitoring moet gericht zijn op:

1.1 de vergelijking van de prionvarianten die worden aangetroffen bij patiënten die lijden aan de "nieuwe" vorm van CJD met de prionen die zijn geassocieerd met BSE en met "klassieke" CJD, GSSS en FFI;
1.2 de incidentie van de aandoening (met inbegrip van een herevaluatie van eerder gediagnosticeerde gevallen van CJD), de geografische verspreiding en de rol van specifieke risicofactoren (genotype, voedingspatroon, blootstelling, milieu);

1.3 de risicoperceptie ten aanzien van prionziekten bij het brede publiek.

5.2.2. Het infectieuze agens en de overdrachtmechanismen daarvan (zie Tabel 1, punt 2)

De precieze structuur van het agens is onbekend, net als de transmissiemechanismen daarvan.

Er is behoefte aan onderzoek dat gericht is op een betere karakterisering van het agens en de mechanismen die aan de pathologische ontwikkeling ten grondslag liggen; het betreft met name de volgende onderzoekgebieden:

2.1 karakterisering van het agens;
2.2 omschrijving van de mechanismen van vermeerdering, transport en pathogenese, met inbegrip van het aan het licht brengen van eventuele gemeenschappelijke elementen met andere degeneratieve aandoeningen van het zenuwstelsel;
2.3 karakterisering van de diverse varianten, met inbegrip van een vergelijking van de varianten van het scrapie-prion met het BSE-prion;
2.4 opheldering van de structuur van zowel PrP^c als PrP^{sc}, de normale functie van PrP^c en de mechanismen waardoor PrP^c in PrP^{sc} wordt omgezet;
2.5 onderzoek naar de basis van de barrières die de mogelijkheden tot overdracht binnen de soort en tussen soorten beperken;
2.6 onderzoek naar de factoren die de vatbaarheid voor prionziekten bij mens en dier bepalen.

5.2.3. Diagnose van spongiforme encefalopathieën (zie Tabel 1, punt 3)

Hoewel daaraan een dringende behoefte bestaat, zijn tot dusver geen technieken voor een vroegtijdige diagnose beschikbaar. Daarom dient het onderzoek te worden versterkt dat moet resulteren in de ontwikkeling van een diagnostisch instrumentarium; met name moet worden gestreefd naar:

3.1 verdere ontwikkeling van celculturen en cèl- en weefselbanken;
3.2 ontwikkeling van snelle en gevoelige tests - met inbegrip van surrogaatmerkers - die een vroege diagnose mogelijk maken en met name bij levende dieren en menselijke patiënten kunnen worden toegepast;
3.3 ontwikkeling van een gevoelige test op transgene muizen die drager zijn van rundergenen of van chimerische rund/muis-PrP-genen.

5.2.4. Risico-evaluatie met betrekking tot spongiforme encefalopathieën (zie Tabel 1, punt 4)

Indiciën van epidemiologische aard hebben bezorgdheid doen ontstaan over een mogelijk verband tussen het optreden van de zogeheten nieuwe variant van CJD en de consumptie van produkten die afkomstig zijn van met BSE besmette runderen. Bovendien is het BSE-agens peroraal overdraagbaar op een aantal soorten, waaronder muizen, nertsen, katten, runderen, schapen, geiten en diverse andere herkauwers. Om het risico van overdracht van de ziekte te kunnen inschatten, moeten bepaalde aspecten worden uitgediept via de volgende acties:

4.1 beschrijving van de wijzen van overdracht (met inbegrip van de perorale overdracht) van spongiforme encefalopathieën van het rund op de mens en op andere voedselproducerende dieren; de eventuele rol van in het milieu aanwezige vectoren, bij voorbeeld mijten;
4.2 uitbreiding van het monitoringprogramma inzake BSE en aanverwante ziekten;
4.3 herkenning van de asymptomatische ziektetoestand bij runderen;
4.4 bepaling van de titer aan infectieuze deeltjes in runderweefsels en van runderen afkomstige produkten die voor menselijke consumptie bestemd zijn of in farmaceutische produkten of cosmetica worden verwerkt;
4.5 bepaling van de mogelijke blootstelling van de menselijke bevolking;
4.6 bepaling van de mate waarin vlees met hersen- en ruggemergweefsel verontreinigd raakt wanneer de standaard-slachtpraktijken worden toegepast;
4.7 bepaling van de dosis-responsrelatie wanneer het BSE-agens peroraal respectievelijk intracerebraal wordt toegediend, en beantwoording van de vraag of meervoudige doses een cumulatief effect hebben;
4.8 onderzoek van mogelijke biologische mechanismen voor de overdracht van BSE van moeder op nakomeling.

5.2.5. Behandeling van preventie van spongiforme encefalopathieën (zie Tabel 1, punt 5)

Momenteel bestaat er geen therapie. Het onderzoek op dit gebied moet worden versterkt met de volgende doelstellingen:

5.1 evaluatie en verbetering van de inactiveringsprocedures die momenteel in de industrie (levensmiddelen, farmaceutica, cosmetica) worden toegepast;
5.2 ontwikkeling van therapiegericht onderzoek;
5.3 ontwikkeling van methoden voor het produceren van PrP-vrije runderen en schapen en praktische toepassingen van deze dieren.

6. Prioriteitstelling en regeling van de financiering

De Europese Unie is sedert 1990 bij het onderzoek aan spongiforme encefalopathieën betrokken. Dat heeft geresulteerd in de ondersteuning van elf onderzoekprojecten in het kader

van diverse communautaire onderzoekprogramma's (CAMAR, BIOMED 1 en 2, BIOTECH 1 en AIR) en een totale financiële bijdrage van 3,545 miljoen ECU (2,120 miljoen Ecu in het 2e en 3e kaderprogramma en 1,425 miljoen ecu in het 4e kaderprogramma).

Tabel 1 vermeldt de geschatte totale kostprijs en de extra middelen die zijn vereist om werk te maken van de onderzoekprioriteiten op het gebied van BSE en andere prionziekten gedurende de periode 1997-1998.

De specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen die in punt 5 nader werd toegelicht, omschrijft vijf prioritaire onderzoekgebieden in verband met SE's die een verdere investering waard zijn.

Bij de gedetailleerde specificatie van ieder gebied is uitgegaan van de premisse dat, om de geschetste onderzoekprioriteiten volledig te ontwikkelen, ten minste één, en in een aantal gevallen meer dan één, onderzoekproject moet worden gesteund.

Bij een typisch communautair onderzoekproject zijn tot vijf researchlaboratoria betrokken die ieder een jaarlijkse financiële bijdrage ten belope van - gemiddeld - 100.000 ecu ontvangen. De ervaring toont aan dat dit bedrag volstaat ter dekking van het salaris van een wetenschapper (66.000 ecu per jaar), de helft van het salaris van een technicus (20.000 ecu per jaar) en de aanschaf van de laboratoriumtoestellen en -accessoires die zijn vereist voor het uitvoeren van de onderzoekactiviteiten waartoe het laboratorium zich heeft verplicht.

Voor de uitvoering van een gecoördineerde actie, die in hoofdzaak is gericht op het gemeenschappelijk gebruik van informatie en het integreren van diverse onderzoektradities en methodologieën, bedraagt de noodzakelijk geachte financiële bijdrage ongeveer 10.000 ecu per laboratorium en per jaar. Deze dekt de reiskosten in samenhang met wetenschappelijke vergaderingen alsmede de kortdurende uitwisseling van personeel en de uitwisseling van materiaal tussen de laboratoria.

Voorts wordt gedacht aan opzetten van een "centrale faciliteit", d.w.z. een gemeenschappelijke infrastructuur die ten behoeve van de andere projecten die in het kader van het specifieke actieplan worden gesteund, de algemene dienstverlening verzekert op het stuk van normalisatie, gemeenschappelijke experimenten, vergaring en analyse van gegevens, terbeschikkingstelling van specifieke produkten en wetenschappelijk materiaal en het verlenen van gespecialiseerde diensten (bij voorbeeld know-how op het gebied van onderzoek aan primaten). Voor de diensten die de centrale faciliteit verleent aan het onderzoekcentrum, de universiteiten en de ondernemingen en bedrijven die deelnemen aan gecoördineerde acties en acties voor gezamenlijke rekening, kan de financiering door de Gemeenschap tot 100% van de kostprijs belopen.

6.1. Specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen: geschatte totale kosten en vereiste extra middelen

Tabel 1 in punt 7.1 van het financieel memorandum biedt een overzicht van alle financiële middelen die nodig zijn om het onderzoek op de diverse gebieden waarop de specifieke uitnodiging tot het indienen van voorstellen betrekking heeft, uit te voeren. Het betreft met name:

6.1.1. Klinisch en epidemiologisch onderzoek inzake menselijke SE's

De activiteiten op dit onderzoekgebied zullen plaatsvinden in het kader van het BIOMED 2-programma, dat het belangrijkste specifieke programma is wat het onderzoek van de menselijke SE's betreft.

Het BIOMED 2-programma is op dit moment zo goed als afgerond, aangezien ook de laatste uitnodiging tot het indienen van voorstellen is bekendgemaakt. Een herbestemming van de financiële middelen behoort daarom niet tot de mogelijkheden. Wel laat het zich aanzien dat in het kader van de laatste uitnodiging tot het indienen van voorstellen voor BIOMED 2 ruimte bestaat voor de financiering van één project.

Voor de integrale uitvoering van de geplande activiteiten op het bedoelde onderzoekgebied zijn daarom extra middelen noodzakelijk.

6.1.2. Het infectieuze agens en de overdrachtmechanismen daarvan

Voor de tenuitvoerlegging van dit onderzoek komen de drie specifieke programma's BIOMED 2, BIOTECH 2 en FAIR in aanmerking; de keuze hangt af van de specifieke vraagstukken die in ieder project aan de orde zijn.

Relevante, momenteel lopende onderzoekactiviteiten in het kader van het BIOMED 2-programma hebben gedeeltelijk betrekking op aspecten als de pathogenesemechanismen bij prionziekten, de structuur van normale en abnormale prioneiwitten, de basis van de soortbarrières en de factoren die de vatbaarheid voor humane prionziekten bepalen. De totale financiële bijdrage van de Gemeenschap bedraagt 1.425.000 ecu. Voorts valt te verwachten dat in het kader van de tweede uitnodiging tot het indienen van voorstellen voor het BIOMED 2-programma (indieningstermijn: 17 juni 1996) een bijkomend bedrag zal worden toegezegd.

Binnen het BIOTECH 2- en het FAIR-programma kan aan een relatief gering bedrag een nieuwe bestemming worden gegeven, namelijk het onderzoek van specifieke aspecten zoals de vermeerderings-, transport- en pathogenesemechanismen van prionen.

Om het geplande onderzoek op dit gebied integraal ten uitvoer te leggen, zijn daarom extra financiële middelen noodzakelijk.

6.1.3. Diagnose van SE's

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in het kader van de drie programma's. Momenteel heeft geen enkele lopende communautaire onderzoekactiviteit betrekking op de aangegeven prioriteiten.

In het kader van de lopende uitnodigingen tot het indienen van voorstellen voor het BIOMED 2- en het FAIR-programma lijkt het mogelijk een bedrag vrij te maken voor onderzoek op het gebied van de ontwikkeling van snelle en gevoelige tests voor vroegtijdige diagnose. Voorts is het mogelijk het bedrag voor te stellen dat door herbestemming van de middelen binnen het BIOTECH 2- en het FAIR-programma kan worden uitgetrokken voor onderzoek op dit gebied.

Voor een correcte uitvoering van het geplande onderzoek zijn extra middelen vereist.

6.1.4. Risico-evaluatie inzake SE's

De betrokken onderzoekgebieden vallen onder het BIOMED 2-, het BIOTECH- en het FAIR-programma.

Momenteel loopt er binnen de communautaire onderzoekprogramma's geen onderzoek op dit gebied.

Een herbestemming van een deel van de financiële middelen binnen het FAIR-programma ten gunste van dit onderzoekgebied kan worden overwogen. Een dergelijk initiatief biedt de mogelijkheid om een begin te maken met de financiering van projecten zoals de studie van de wijze van overdracht van BSE, de bepaling van de titer aan infectieuze deeltjes in runderweefsels en de inschatting van het risico op BSE-overdracht via het moederdier.

Om de belangrijke kwestie van de wijze van overdracht van BSE (met inbegrip van de perorale besmetting) volledig uit te diepen - iets waarvoor eventueel onderzoek op primaten (BIOMED 2) noodzakelijk is - zijn bijgevolg bijkomende middelen vereist.

6.1.5. Behandeling en preventie van SE's

Het bedoelde onderzoek omvat de ontwikkeling van inactiveringsprocedures, therapeutische middelen en preventiestrategieën. Voor de tenuitvoerlegging komen, afhankelijk van het precieze voorwerp van onderzoek, de drie specifieke programma's BIOMED 2, BIOTECH en FAIR in aanmerking.

De betrokken onderzoekthema's komen in geen enkele momenteel lopende communautaire onderzoekactiviteit aan bod.

Overwogen wordt om via een herbestemming van financiële middelen een bepaald bedrag naar het FAIR-programma te kanaliseren; hierdoor zal een begin kunnen worden gemaakt met de financiële ondersteuning van het bedoelde onderzoek.

Met het oog op de volledige tenuitvoerlegging van het vereiste onderzoek worden extra middelen noodzakelijk geacht.

6.2. Coördinatie van de activiteiten van de Lid-Staten: geschatte totale kosten en vereiste extra middelen

De geschatte totale kostprijs van de volledige uitvoering van de betrokken activiteiten, gebaseerd op de aanname dat per Lid-Staat één laboratorium deelneemt aan de coördinatie, is vermeld in Tabel 2 van punt 7.1 van het financieel memorandum.

GESCHATTE TOTALE KOSTEN EN VEREISTE EXTRA MIDDELEN VOOR PRIORITAIR ONDERZOEK INZAKE BSE EN SUBACUTE SPONGIFORME ENCEFALOPATHIEËN (1997-1998)

TABEL 1

Onderzoekgebied	Prioriteit	Geschatte totale kostprijs** (in miljoen ecu)	Reeds toegekende bijdrage van de EU*** (in miljoen ecu)	Te verwachten financiering door de EU (in miljoen ecu)	Mogelijkheid tot EU-financiering via herbestemming (in miljoen ecu)	Vereiste extra middelen** (in miljoen ecu)
1. Klinisch, epidemiologisch en maatschappelijk onderzoek inzake menselijke SE's						
1.1 Vergelijking van de prionvarianten die worden aangetroffen bij vCJD-patiënten en de prionvarianten die zijn geassocieerd met BSE, "klassieke" CJD, GSSS en FFI; □*	A	1,5				1,5 BIOMED
1.2 Incidentie (met inbegrip van herevaluatie van eerder gediagnosticeerde gevallen van CJD), geografische verspreiding en rol van specifieke risicofactoren (genotype, voedingspatroon, blootstelling, milieu); □*	A	2.0		0.5 BIOMED		1.5 BIOMED
1.3 Wijze van vaststelling van vermoedelijke ziektegevallen en doeltreffendheid van het monitoringsysteem;	A	0.5				0,5 BIOMED
1.4 Onderzoek naar de risicoperceptie bij de bevolking met betrekking tot prionziekten; □	A	0,5 TOTAAL:4,5		TOTAAL:0.5		0,5 BIOMED TOTAAL:4,0
2. *Het infectieuze agens en de overdrachtmechanismen daarvan*						
2.1 Karakterisering van het agens; □*						
2.2 Vermeerderings-, transport- en pathogenesemechanismen (met bijzondere aandacht voor de mogelijkheid van perorale besmetting) met inbegrip van mogelijke parallellen met andere neurodegeneratieve ziekten; □*	A	2.5				2.5 BIOTECH/FAIR
2.3 Karakterisering van de verschillende varianten; vergelijking van het BSE-agens met de diverse varianten van scrapie; □*	A	4.8	0.4 BIOMED	0.4 BIOMED	0.5 BIOTECH	3.5 BIOTECH/BIOMED/ FAIR
2.4 Structuur van PrP^c en PrP^{sc}; normale functie van PrP^c; mechanismen van de omzetting van PrP^c in PrP^{sc} *in vitro*; □*	A	0.8			0.3 FAIR	0,5 BIOMED/BIOTECH
2.5 Basis van de barrières die de mogelijkheden tot inter- en intraspecifieke overdracht beperken; □*	A	1.5	0,5 BIOMED	0.5 BIOMED		0,5 BIOMED/BIOTECH
2.6 Factoren die de vatbaarheid voor prionziekten bij dieren en bij de mens bepalen; □*	A	1.4	0.5 BIOMED	0.4 BIOMED		0,5 BIOMED/BIOTECH
	A	1,1 TOTAAL:12,1	0,1 BIOMED TOTAAL:1,5	TOTAAL:1.3	0.5 FAIR TOTAAL:1,3	0,5 BIOMED TOTAAL:8,0

3. *Diagnose van SE's*						
3.1 Verdere ontwikkeling van celculturen en cel- en weefselbanken; □*	A	1,0			0.5 BIOTECH	0,5 BIOTECH
3.2 Ontwikkeling van snelle en gevoelige tests voor vroegtijdige diagnose, met inbegrip van surrogaatmerkers, inzonderheid toepasbaar bij levende dieren en menselijke patiënten; □*	A	7,6		2,0 FAIR 0.6 BIOMED	1,5 FAIR	3,5 FAIR/BIOMED/ BIOTECH
3.3 Ontwikkeling van een gevoelige test met transgene muizen; □*	A	1,3			0.5 FAIR	0,8 BIOTECH/FAIR
		TOTAAL:9,9		TOTAAL:2,6	TOTAAL:2,5	TOTAAL:4,8
4. *Risico-evaluatie inzake SE's*						
4.1 Evaluatie van de wijze van overdracht van SE's (met inbegrip van perorale besmetting) van het rund op de mens en op andere voedselproducerende dieren; □*	A	4.5				4.5BIOMED
4.2 Uitbreiding van het monitoringprogramma voor BSE en aanverwante ziekten; □*	A	2,0				2,0 FAIR****
4.3 Detectie van asymptomatische ziektegevallen bij het rund; *	A	2,0			2.0 FAIR	
4.4 Bepaling van de titer aan infectieuze deeltjes in runderweefsels en van runderen afkomstige produkten die bestemd zijn voor menselijke consumptie of die in farmaceutische produkten en cosmetica worden verwerkt; □*	A	3.5			1.5 FAIR	2.0 FAIR/BIOTECH
4.5 Potentiële blootstelling van de menselijke bevolking; □*						
4.6 Bepaling van de mate waarin vlees met hersen- en/of ruggemergweefsel verontreinigd raakt wanneer standaard-slachtpraktijken worden toegepast; *	A	0.5				0.5 BIOMED
4.7 Bepaling van de dosis-responsrelatie wanneer het BSE-agens peroraal c.q. intracerebraal wordt toegediend;	A	0,5			0.5 FAIR	
onderzoek naar het eventuele cumulatieve effect van meervoudige doses; *	A	1,0			0.5 FAIR	0.5 FAIR
4.8 Onderzoek naar mogelijke biologische mechanismen van BSE-overdracht via het moederdier; *	A	1.0			0,5 FAIR	0,5 FAIR
		TOTAAL:15			TOTAAL:5.0	TOTAAL:10
5. *Behandeling en preventie van SE's*						
5.1 Evaluatie en verbetering van de momenteel in de industrie (levensmiddelen, farmaceutica, cosmetica) toegepaste inactiveringsprocedures; *	A	1,7			1.0IR	0,7AIR/BIOTECH
5.2 Ontwikkeling van therapiegericht onderzoek; □*	A	2.0				2,0 BIOMED/BIOTECH
5.3 Produktie van PrP-vrije runderen en schapen; □*	C	0.5				0,5 FAIR
		TOTAAL:4.2			TOTAAL 1.0	TOTAAL:3.2
TOTAAL		45.7	1.5	4.4	9.8	39.5

Rangorde prioriteiten: A>B>C

* Rapport-Weissmann

□ Achtergronden van het voorstel voor een Europees initiatief - vergadering van de Raad (Onderzoek) van 7 oktober 1996

** Gebaseerd op een geraamd bedrag van 100.000 ecu per laboratorium en per jaar; dit bedrag omvat het salaris van 1 wetenschapper gedurende 12 maanden = 66.000 ecu, de helft van het salaris van een technicus gedurende 12 maanden = 20.000 ecu, laboratoriumtoestellen en -accessoires

*** EU-bijdrage in het raam van het vierde kaderprogramma

**** In samenwerking met de nationale autoriteiten

GESCHATTE TOTALE KOSTEN EN VEREISTE EXTRA MIDDELEN VOOR COÖRDINATIE VAN DE ACTIVITEITEN VAN DE LID-STATEN INZAKE BSE EN SUBACUTE SPONGIFORME ENCEFALOPATHIEËN (1997-1998)

TABEL 2

Onderzoekgebied	Prioriteit	Geschatte totale kostprijs** (in miljoen ecu)	Reeds toegekende bijdrage van de EU*** (in miljoen ecu)	Te verwachten financiering door de EU (in miljoen ecu)	Mogelijkheid tot EU-financiering via herbestemming (in miljoen ecu)	Vereiste extra middelen** (in miljoen ecu)
A. Harmonisatie van de omschrijving van de ziektegevallen ten behoeve van gegevensvergaring en -verwerking en de verspreiding van informatie met het oog op een doeltreffende monitoring en diagnose □	A	1,00				1,00
B. Geharmoniseerde procedures inzake vroegtijdige detectie en diagnose van de ziekte(n) □	A	0,50				0,50
C. Voortdurende actualisering en verspreiding van de wetenschappelijke kennis op dit gebied □	A	0,35				0,35
D. Vlotte en snelle verspreiding van de desbetreffende gegevens □	A	0,35				0,35
E. Inwerkingstelling van een waarschuwingssysteem wanneer zich cruciale ontwikkelingen voordoen □	A	0,35				0,35
F. Activiteiten op het gebied van uitwisseling en mobiliteit, met inbegrip van de opleiding van wetenschappelijk personeel □	A	0,60				0,60
G. Continue inventarisatie van de in de nationale onderzoekprogramma's geboekte resultaten □	A	0,35				0,35
H. Harmonisatie van en controle op de diagnosetechnieken voor SE's bij de mens en bij dieren □	A	1,50				1,50
TOTAAL		5,00				5,00

□ Achtergronden van het voorstel voor een Europees initiatief - vergadering van de Raad (Onderzoek) van 7 oktober 1996

** Voor de gebieden A en H is uitgegaan van de volgende aanname: ± 75.000 ecu per laboratorium (per Lid-Staat en geassocieerd land) voor 2 jaar (waarin zijn begrepen ½ salaris wetenschapper, laboratoriumuitrusting en -accessoires en reiskosten) en daarbovenop 10.000 ecu voor het laboratorium dat de algemene coördinatie verzorgt.

Voor de gebieden B, C, D, F en E is uitgegaan van de volgende aanname: ± 20.000 ecu per laboratorium (per Lid-Staat of geassocieerd land) voor 2 jaar (waarin zijn begrepen ¼ salaris wetenschapper, een salaris technicus, laboratoriumuitrusting en -accessoires en reiskosten).

Voor gebied F is uitgegaan van de volgende aanname: ± 35.000 ecu per laboratorium (per Lid-Staat of geassocieerd land) voor 2 jaar.

OVERZICHT VAN DE NATIONALE ONDERZOEKACTIVITEITEN OP HET GEBIED VAN BSE/CJD

BIJLAGE 1

LID-STATEN

1. Oostenrijk

In Oostenrijk is het onderzoek van de spongiforme encefalopathieën (SE's) geconcentreerd in de vakgroep Neuropathologie en neurochemie van het Instituut voor neurologie van de Universiteit van Wenen.

De belangrijkste onderzoekgebieden van dit centrum omvatten de epidemiologie (de vakgroep heeft een epidemiologisch onderzoek naar de incidentie van CJD in Oostenrijk uitgevoerd) en de neuropathologie van humane SE's (CJD en de ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)).

Bovendien coördineert de genoemde vakgroep een communautair onderzoekprogramma waaraan wordt deelgenomen door 100 Europese laboratoria voor neuropathologie en fundamenteel onderzoek, en dat betrekking heeft op de neuropathologische diagnose van en histologisch georiënteerd onderzoek aan humane SE's. Dit netwerk heeft criteria uitgewerkt voor de neuropathologische diagnose van humane SE's en de *modus procedendi* ten aanzien van de betrokken weefsels.

2. België

In België betreft het onderzoek inzake SE's het volgende gebied:

* Epidemiologische bewaking van BSE/scrapie, gefinancierd door het ministerie van Landbouw.

Tot dusver is geen specifiek programma betreffende SE's opgezet.

3. Denemarken

Momenteel loopt er geen specifiek programma inzake SE's. Er is een nieuw nationaal register voor CJD opgezet en er wordt gewerkt aan de ontwikkeling van een screeningprogramma voor mutaties in PrP.

4. Finland

Het onderzoek ter zake is geconcentreerd op de volgende gebieden:

* Neuropathologie van humane SE's
* Monitoring van humane SE's (familiale vorm van CJD)
* Moleculaire pathologie van SE's

Dit onderzoek wordt gedaan aan de Universiteit van Helsinki. Momenteel zijn over dit onderwerp geen speciale programma's opgezet.

5. Frankrijk

In 1990 is een nationaal referentiecentrum voor SE's bij dieren (het CNEVA te Lyon) opgezet. In 1996 is een nationaal adviescomité van deskundigen inzake SE's ingesteld.

Zestien laboratoria zijn actief op het gebied van de prionziekten. De belangrijkste onderzoekgebieden omvatten:

* Karakterisering van de Franse BSE-varianten (CNEVA, Lyon)
* Karakterisering van het PrP-genpolymorfisme in verband met resistentie tegen scrapie (INRA, Toulouse)
* Bepaling van het aantal besmette individuen in kudden waarin één geval is geconstateerd (CNEVA, Lyon)
* Onderzoek ter ontwikkeling van nieuwe diagnose-instrumenten
* Onderzoek inzake criteria voor de inactivering van vleesbeendermeel in diverse destructiesystemen (CNEVA, INRA, CEMAGREF; nog uit te voeren)
* Onderzoek naar de overdrachtmechanismen (met gebruikmaking van transgene proefdieren), de structuur van het agens en de functie van PrP. Het gaat met name om:

  - Onderzoek naar de rol van het immuunsysteem bij de ontwikkeling van het agens in de vroegste stadia van de besmetting
  - Onderzoek van de rol van PrP bij het verloop van de ziekte
  - *In vitro* onderzoek van normaal en pathologisch PrP door gebruik van een celmodel
  - Onderzoek van de structuur van PrP: conformatie van het eiwit
  - Onderzoek naar de plaats waar normaal en pathologisch PrP op celniveau zijn gelokaliseerd; structuur van de amyloïde plaques
  - Onderzoek, aan de hand van twee experimentele modellen, van de mogelijkheden om de opstapeling van PrP in de diverse stadia van de ziekte te blokkeren
  - Analyse van de overdrachtmechanismen van de ziekte

* Epidemiologisch onderzoek met inbegrip van onderzoek naar risicofactoren bij de ontwikkeling van SE's (genotype, voedingspatroon, milieu):

  - Monitoring van CJD en aanverwante ziekten
  - Onderzoek naar genetische factoren die de ontwikkeling van SE's bevorderen; vergelijking met de ziekte van Alzheimer en aanverwante aandoeningen
  - Genetische en klinische monitoring van een cohorte van 1.000 individuen die in 1984-1985 werden behandeld met kennelijk met het infectieuze agens besmet groeihormoon, en waarbij 35 gevallen van CJD zijn geconstateerd.

Het genoemde onderzoek wordt uitgevoerd door het CNRS (eenheid 9026 (Bordeaux), eenheden 2420 en 2431 (Gif-sur-Yvette) en eenheid 9045 (Villejuif)), het INSERM (eenheid 415 (Rijsel), eenheden 153 en 360 (Parijs) en eenheden 180 en 431 (Montpellier)), het INRA (Jouy-en-Josas, Tours, Toulouse) en het CEA-DSV (Fontenay-aux-Roses).

6. Duitsland

Het onderzoek inzake overdraagbare spongiforme encefalopathieën wordt in Duitsland gesteund door de ministeries van Onderzoek en Technologie, Volksgezondheid en Landbouw. De belangrijkste onderzoekgebieden betreffen de volgende thema's in verband met zowel dierlijke als humane SE's:

* Structuur en functie van PrP, met inbegrip van de structurele wijzigingen die optreden bij de omzetting daarvan in het infectieuze prioneiwit; topografie van de macromoleculaire structuren.

* Pathogenese, functie van PrP en therapie, met inbegrip van onderzoek naar de pathogene mechanismen van SE's in celculturen van $PrP^{0/0}$-muizen, het gebruik van $PrP^{0/0}$-muizen als experimenteel systeem voor infectiositeitsonderzoek en celbiologisch onderzoek van de

prioneiwitten, de karakterisering van de prioneiwitdomeinen die verantwoordelijk zijn voor de pathologie, en de chemoprofylaxe en chemotherapie van prioninfecties.

* Diagnose en overdracht, met inbegrip van de ontwikkeling van titratiemethoden voor de detectie van het scrapie-agens in celculturen, de perorale infectie van hamsters met het scrapie-agens en de produktie van antilichamen tegen de prioneiwitten van mens en dier.

Dit werk wordt uitgevoerd in het Deutsches Primatenzentrum en het Instituut voor neuropathologie (Göttingen), het DKFZ (Heidelberg), het Robert Koch Institut (Berlijn), het Instituut voor moleculaire biologie (München), het Federale onderzoekinstituut voor virusziekten van dieren (Tübingen), het Instituut voor fysiologische chemie (Mainz), het Instituut voor biofysica (Düsseldorf) en de afdeling Structuuronderzoek van het GBF (Braunschweig).

7. Griekenland

Er wordt onderzoek inzake SE's ontplooid op de volgende gebieden:

* Vergelijkende studie van koolhydraten in de hersenen van normale runderen en runderen met BSE
* Verfijning van de diagnose van scrapie en studie van het infectieuze scrapie-agens
* Karakterisering van het infectieuze BSE-agens. Het communautaire onderzoek over dit thema wordt gecoördineerd door de universiteit van Thessaloniki (vakgroep Farmacologie). Het bedoelde laboratorium neemt voorts deel aan drie andere communautaire onderzoekprojecten.

Voor de financiering zorgen het Griekse nationaal fonds voor wetenschappelijk onderzoek, het Griekse ministerie van Ontwikkeling en het Cypriotische "National Office of Programming".

Tot dusver zijn geen speciale programma's inzake SE's opgezet.

8. Ierland

Onderzoekactiviteiten op dit gebied worden vooral ontplooid in het Veterinary Research Laboratory te Abbottown (Dublin) en de vakgroep Zoölogie van University College, Dublin.

Het belangrijkste onderzoekgebied is de ontwikkeling van polyclonale konijnenantisera tegen een aantal synthetische PrP-peptiden die immunohistochemisch zijn geëvalueerd op hun vermogen om een onderscheid te maken tussen weefsels die BSE- en scrapie-prionen bevatten en BSE- en scrapie-negatieve weefsels.

Onlangs is een wetenschappelijk comité ingesteld dat de prioriteiten op dit gebied dient vast te stellen.

9. Italië

Het Italiaanse onderzoek ter zake bestrijkt twee grote gebieden:

- Monitoring

  - Epidemiologie van CJD en andere met prionen geassocieerde encefalopathieën bij de mens en bij dieren;
  - Identificatie van patiënten met mutaties en/of afwijkende allelomorfen van het PRNP-gen;

- Vergaring van informatie over CJD-patiënten in geselecteerde instellingen en onderzoek van familiale clusters met identificatie van het genotype en eventuele puntmutaties.

- Neuropathologie en fundamenteel onderzoek

  - Signalement van nieuwe fenotypes van de betrokken ziekten;
  - Onderzoek van synthetische PrP-peptiden: biologische effecten, biologisch relevante fysisch-chemische kenmerken, interactie met plasmamembranen;
  - Onderzoek van cellen met gemuteerde PRNP-sequenties;
  - Interactie tussen geneesmiddelen en amyloïd *in vitro* en *in vivo*.

De Nationale Raad voor Wetenschappelijk Onderzoek (CNR) heeft onlangs een strategisch onderzoekproject over BSE opgestart dat betrekking heeft op de volgende gebieden:

- Fysiopathologie van SE's.
- Onderzoek naar de mechanismen van overdracht tussen Italiaanse rassen.

Het ministerie van Volksgezondheid financiert, via het Instituut voor zoöprofylaxe en dierziekten, een programma van geïntegreerde maatregelen voor de permanente bewaking van BSE.

Het Istituto Superiore di Sanità verleent zijn medewerking aan een nationaal register voor de monitoring van CJD (coördinator: professor M. Pocchiari).

De twee belangrijkste instellingen die in Italië onderzoek verrichten op dit gebied, zijn het Istituto Superiore di Sanità (Rome) en het Istituto Neurologico Carlo Besta (Milaan).

10. Nederland

De belangrijkste onderzoekthema's op het gebied van SE's omvatten:

- De ontwikkeling van instrumenten ten behoeve van de diagnose van scrapie en BSE
- Onderzoek van de antigenische determinanten van de prioneiwitten van runderen
- Immunohistochemische detectie van PrP in hersenweefsel met het oog op de diagnose van scrapie
- Immunohistochemische detectie van prioneiwitten in de lymfeweefsels van zieke en besmette schapen
- Genen voor resistentie tegen scrapie

Het bovengenoemde onderzoek wordt verricht door het Instituut voor Veehouderij en Diergezondheid (ID-DLO) te Lelystad. Dit instituut coördineert daarenboven een communautair onderzoekprogramma betreffende de rol van PrP^{sc} bij de glia-activatie.

Via de werkzaamheden van de vakgroep Epidemiologie en biostatistiek van de medische faculteit van de Erasmus-universiteit is Nederland ook intens betrokken bij de epidemiologische bewaking van CJD in het kader van het communautair onderzoekproject inzake de monitoring van deze ziekte.

De Nederlandse Raad voor Volksgezondheid werkt momenteel een strategie voor het onderzoek van SE's uit die eerlang zal worden bekendgemaakt.

11. Portugal

Recentelijk is een nationaal bewakingsprogramma voor scrapie opgezet. Portugal legt voorts de basis voor de ontwikkeling van een nationaal CJD-register.

12. Spanje

Momenteel loopt er geen specifiek onderzoekprogramma inzake SE's. Spanje neemt als waarnemer deel aan het Europees netwerk voor de monitoring van CJD en werkt aan het opzetten van een nationaal register voor deze ziekte.

13. Zweden

Er is geen specifiek programma inzake SE's opgezet. BSE komt in Zweden niet voor, gevallen van scrapie zijn zeldzaam.

14. Verenigd Koninkrijk

Naarmate nieuwe specifieke behoeften aan het licht komen, stemt de Britse overheid de prioriteiten van het door haar uitgevoerde onderzoek inzake dierlijke SE's daarop af; zij baseert zich daarbij op het advies van het Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC).

Het programma van het ministerie van Landbouw, Visserij en Voedselvoorziening (MAFF) wordt aangevuld door de onderzoekprogramma's van de Biotechnological and Biological Science Research Council (BBSRC), de Medical Research Council (MRC), het ministerie van Volksgezondheid (Department of Health, DH) en de Wellcome Trust.

Om de activiteiten van al deze instanties te coördineren, is voorzien in contact op diverse niveaus en met name, sedert kort, in overleg in het kader van de Transmissible Spongiform Encephalopathy Research and Development Funders Coordination Group, die door het ministerie van Volksgezondheid wordt voorgezeten.

Het onderzoek heeft betrekking op vijf grote thema's (als omschreven in het in 1995 gepubliceerde SEAC-rapport) die zowel de menselijke als de dierlijke prionziekten betreffen:

a) Aard van het agens

Onderzoek op dit gebied wordt gefinancierd door het MAFF, het BSEP, de BBSRC, de MRC, de "BBSRC/MRC Core" en de Wellcome Trust. Tot de betrokken instellingen behoren de universiteiten van Edinburgh en Reading, het Imperial College of Science, Technology and Medicine te Londen, de Animal Health Trust en het Institute for Animal Health.

b) Pathologische veranderingen

Onderzoek over dit thema wordt uitgevoerd door de universiteiten van Edinburgh, Birmingham en Nottingham, het Imperial College (Londen), het Institute of Zoology en het Central Veterinary Laboratory (CVL). Het wordt onder meer gefinancierd door het MAFF, de "BBSRC/MRC Core", de MRC, het BSEP en de Wellcome Trust.

c) Onderzoek naar de overdracht van SE's met behulp van transgene dieren

Over dit thema wordt belangrijk onderzoek verricht door de eenheid Neuropathogenese (NPU) van het Institute for Animal Health te Edinburgh, de universiteit van Cambridge, Imperial College (London), het CVL, het Scottish Agricultural College en de Agricultural

Development Advisory Board. Tot de financierende instanties behoren het MAFF, het BSEP, de "BBSRC/MRC Core" en de Wellcome Trust.

d) Inperking van de BSE-epidemie

Het onderzoek ter zake wordt vooral gefinancierd door het MAFF, en wordt uitgevoerd door de NPU, het CVL, de Agricultural Development Advisory Board en de universiteit van Edinburgh.

e) Toegepaste aspecten met inbegrip van de monitoring van CJD

Er wordt sedert 1990 aan CJD-monitoring gedaan. Deze activiteiten worden uitgevoerd door de National CJD Surveillance Unit (Edinburgh), de NPU, het CVL, Imperial College (London) en St. Mary's Hospital, en worden in hoofdzaak gefinancierd door het MAFF, het DH, het Scottish Home and Health Department (SHHD), de EG en de MRC.

In het Verenigd Koninkrijk is onlangs een specifiek coördinatieprogramma betreffende de gezondheidsaspecten van overdraagbare spongiforme encefalopathieën opgezet, waarvoor door het ministerie van Landbouw, de Medical Research Council en de Wellcome Trust aanzienlijke financiële middelen ter beschikking worden gesteld.

De MRC en het DH hebben gezamenlijk een voorstel geformuleerd voor een tienjarig programma, dat in twee fasen van vijf jaar ten uitvoer moet worden gelegd. Met dit initiatief wordt beoogd de onderzoekcapaciteit (know-how en infrastructuur) verder te ontwikkelen, de samenwerking tussen de bestaande topinstituten te versterken en zowel bij de medische beroepsgroepen als bij het brede publiek een groter inzicht in de prionziekten en de daaraan verbonden risico's te bevorderen.

Onlangs is een uitnodiging tot het indienen van voorstellen op geselecteerde gebieden bekend gemaakt. Het programma, dat stoelt op een brede biologische basis, is sterk op de volksgezondheid georiënteerd.

De belangrijkste prioritaire onderzoekthema's zijn:

* De moleculaire, cellulaire, genetische en functionele benadering van de mechanismen van de overdracht van SE's, de PrP-replicatie, de pathogenese en het klinisch ziekteverloop
* Het geïntegreerd moleculair, epidemiologisch en klinisch onderzoek naar de oorza(a)k(en) van sporadische CJD
* De biologische en epidemiologische verbanden tussen BSE, CJD en atypische dementies
* De eerste stadia van het ziekteverloop en de diagnose *in vivo*
* Het risico van CJD: analyse, perceptie en voorlichting
* De biologische functie van normaal PrP
* De moleculaire structuur van prioneiwitten
* Een systematische aanpak van de ontwikkeling van therapieën

GEASSOCIEERDE LANDEN EN DERDE LANDEN

1. Noorwegen

Onlangs is een onderzoekprogramma inzake dierlijke en humane SE's voorgesteld. Het omvat:

o Noorse Veeartsenijschool

- Onderzoek naar veranderingen in de prevalentie van scrapie in besmette kudden
- Genetische aanleg voor scrapie in Noorse kudden

- Vergelijkende studie van de opname en persistentie van het scrapie-agens in de darm- en lymfeweefsels bij schapen en van het CJD-agens bij de mens
- Vergelijkende studie van *post mortem* veranderingen bij schapen met scrapie en mensen met CJD
- Onderzoek naar de genetische constitutie van schaapskudden wat betreft factoren die verband houden met de normale functie van het prioneiwit en de ontwikkeling van de ziekte

- Centrale veterinaire laboratoria

  - Ontwikkeling van gevoelige methoden voor de detectie van prioneiwitten *in vivo*
  - Epidemiologisch onderzoek naar risicofactoren bij epizoötieën van scrapie in schaapskudden

- Nationaal Instituut voor Volksgezondheid

  - Epidemiologisch onderzoek naar risicofactoren die verband houden met de ontwikkeling van CJD bij de mens
  - Verscherpte bewaking voor CJD en andere humane spongiforme encefalopathieën in Noorwegen door de vaststelling van diagnostische criteria
  - Ontwikkeling van samenwerkingsmodellen voor de menselijke geneeskunde en de diergeneeskunde met betrekking tot de prionziekten

De drie genoemde instellingen zijn verantwoordelijk voor de uitvoering van het voorgestelde plan.

2. IJsland

IJsland beschikt over een specifieke know-how op het stuk van de pathologie en de epidemiologie van scrapie omdat deze ziekte in bepaalde delen van het land endemisch is geweest. De activiteiten van het Instituut voor experimentele pathologie te Keldur hebben de basis gevormd van een programma voor de uitroeiing van scrapie in IJsland.

Daarnaast wordt nu werk gemaakt van twee nieuwe onderzoekthema's:

- Onderzoek naar het effect van het prion-genotype op de vatbaarheid voor scrapie bij IJslandse schapen
- Studie van de mutaties en het DNA-polymorfisme bij drie IJslandse CJD-patiënten.

3. Zwitserland

- Twee referentiecentra voor humane en dierlijke SE's
- *In situ* hybridisatie en immunochemie van PrP bij BSE (Instituut voor veterinaire neuropathologie, Bern)
- "Case control"-onderzoek ter evaluatie van het risico van BSE in Zwitserland (Instituut voor virologie en immunoprofylaxe, Mittelhaüsern).

FINANCIEEL MEMORANDUM

1. TITEL VAN DE MAATREGEL

Mededeling van de Commissie aan de Raad betreffende een Europees onderzoekinitiatief inzake boviene spongiforme encefalopathie (BSE) en subacute spongiforme encefalopathieën.

2. BEGROTINGSLIJN

Vierde kaderprogramma:
- Biotechnologie - B6 7141
- Medische biologie - B6 7142
- Landbouw en visserij - B6 7143

3. JURIDISCHE GRONDSLAG

Beschikking 94/912/EG van de Raad van 15 december 1994 tot vaststelling van een specifiek programma op het gebied van de biotechnologie. Beschikking 94/913/EG van de Raad van 15 december 1994 tot vaststelling van een specifiek programma op het gebied van de medische biologie en de gezondheid. Beschikking 94/805/EG van de Raad van 23 november 1994 tot vaststelling van een specifiek programma op het gebied van de landbouw en de visserij.

Besluit nr. 616/96/EG van het Europees Parlement en de Raad van 25 maart 1996.

4. DOELSTELLINGEN EN OMSCHRIJVING VAN DE MAATREGEL

Ondanks de inspanningen die momenteel worden geleverd op het gebied van het fundamenteel en klinisch onderzoek van de boviene spongiforme encefalopathie (BSE) en de subacute spongiforme encefalopathieën, is het tot op heden niet mogelijk gebleken de aard van de infectieuze ziekteverwekker precies te omschrijven; voorts bestaat er nog een grote onzekerheid ten aanzien van allerlei epidemiologische aspecten van de menselijke spongiforme encefalopathieën.

Een precieze bepaling van de betrokken factoren is nochtans essentieel voor de doeltreffende bestrijding van deze ziekten. Het is dan ook van fundamenteel belang dat de wetenschappelijke gemeenschap wordt gemobiliseerd en dat de onderzoekinspanningen op communautair niveau worden gestimuleerd. Daartoe

moeten extra onderzoekteams worden ingeschakeld ten einde een kritische massa tot stand te brengen.

In dit perspectief beoogt de onderhavige mededeling in eerste instantie de versterking van de onderzoekactiviteiten betreffende boviene spongiforme encefalopathie (BSE) en de subacute spongiforme encefalopathieën.

Deze doelstelling vereist acties op tweeërlei gebied, namelijk:

- coördinatie van de activiteiten op nationaal niveau;

- nieuwe werkzaamheden die zullen worden aangevat in het kader van een aanvullende uitnodiging tot het indienen van voorstellen welke specifiek betrekking heeft op het klinisch en epidemiologisch onderzoek, de aard van het infectieuze agens en de overdrachtmechanismen daarvan, de diagnose, de risico-evaluatie, de behandeling en de preventie.

5. INDELING VAN DE KREDIETEN

Niet-verplichte uitgaven/gesplitste kredieten.

6. AARD VAN DE UITGAVEN

- Acties voor gezamenlijke rekening in de vorm van OTO-projecten en demonstratieprojecten genieten een financiële ondersteuning van ten hoogste 50%.

- Voor universiteiten en andere onderzoekcentra die deelnemen aan OTO-projecten en demonstratieprojecten en volgens de Commissie het totaalbedrag van hun uitgaven niet voldoende nauwkeurig kunnen motiveren op basis van een analytische boekhouding, worden de extra kosten voor 100% gefinancierd.

- De bijdrage aan gecoördineerde acties kan tot 100% van de extra kosten belopen.

7. FINANCIËLE GEVOLGEN

7.1 Vereiste middelen (in miljoen ecu)

De financiële middelen die voor het realiseren van de in punt 4 genoemde doelstellingen noodzakelijk zijn, vormen een deel van de extra middelen waarin wordt voorzien bij het "voorstel voor een besluit van het Europees Parlement en de Raad tot tweede aanpassing van Besluit nr. 1110/94/EG, als gewijzigd bij Besluit nr. 616/96/EG, betreffende het vierde kaderprogramma van communautaire werkzaamheden op het gebied van onderzoek, technologische ontwikkeling en demonstratie (1994-1998)". Deze middelen komen beschikbaar mits het Parlement

en de Raad bij een gezamenlijk besluit hun goedkeuring verlenen en de begrotingsautoriteit overgaat tot een vervroegde toewijzing daarvan.

In financieel opzicht betreft dit financieel memorandum uitsluitend de manier waarop de vastleggings- en betalingskredieten voor de jaren 1997 tot en met 1999+ worden omgeslagen. Het gaat om de volgende bedragen:

	Coördinatie van activiteiten	Prioritair onderzoek	Totaal
Biotechnologie		7,5	7,5
Medische biologie en gezondheid	3,5	12,5	16
Landbouw en visserij	1,5	10	11,5

Ter aanvulling van deze globale raming wordt in de hierna volgende tabellen 1 en 2 een - weliswaar louter indicatieve - detaillering verstrekt.

GESCHATTE TOTALE KOSTEN EN VEREISTE EXTRA MIDDELEN VOOR PRIORITAIR ONDERZOEK INZAKE BSE EN SUBACUTE SPONGIFORME ENCEFALOPATHIEËN (1997-1998)

TABEL 1

Onderzoekgebied	Prioriteit	Geschatte totale kostprijs** (in miljoen ecu)	Reeds toegekende bijdrage van de EU*** (in miljoen ecu)	Te verwachten financiering door de EU (in miljoen ecu)	Mogelijkheid tot EU-financiering via herbestemming (in miljoen ecu)	Vereiste extra middelen** (in miljoen ecu)
1. Klinisch, epidemiologisch en maatschappelijk onderzoek inzake menselijke SE's						
1.1 Vergelijking van de prionvarianten die worden aangetroffen bij vCJD-patiënten en de prionvarianten die zijn geassocieerd met BSE, "klassieke" CJD, GSSS en FFI; □*	A	1,5				1,5 BIOMED
1.2 Incidentie (met inbegrip van herevaluatie van eerder gediagnosticeerde gevallen van CJD), geografische verspreiding en rol van specifieke risicofactoren (genotype, voedingspatroon, blootstelling, milieu); □*	A	2,0		0,5 BIOMED		1,5 BIOMED
1.3 Wijze van vaststelling van vermoedelijke ziektegevallen en doeltreffendheid van het monitoringsysteem;	A	0,5				0,5 BIOMED
1.4 Onderzoek naar de risicoperceptie bij de bevolking met betrekking tot prionziekten; □	A	0,5 TOTAAL:4,5		TOTAAL:0,5		0,5 BIOMED TOTAAL:4,0
2. *Het infectieuze agens en de overdrachtmechanismen daarvan*						
2.1 Karakterisering van het agens; □*						
2.2 Vermeerderings-, transport- en pathogenesemechanismen (met bijzondere aandacht voor de mogelijkheid van perorale besmetting) met inbegrip van mogelijke parallellen met andere neurodegeneratieve ziekten; □*	A	2,5				2,5 BIOTECH/FAIR
2.3 Karakterisering van de verschillende varianten: vergelijking van het BSE-agens met de diverse varianten van scrapie; □*	A	4,8	0,4 BIOMED	0,4 BIOMED	0,5 BIOTECH	3,5 BIOTECH/BIOMED/ FAIR
2.4 Structuur van PrP^c en PrP^{sc}; normale functie van PrP^c; mechanismen van de omzetting van PrP^c in PrP^{sc} *in vitro*; □*	A	0,8			0,3 FAIR	0,5 BIOMED/BIOTECH
2.5 Basis van de barrières die de mogelijkheden tot inter- en intraspecifieke overdracht beperken; □*	A	1,5	0,5 BIOMED	0,5 BIOMED		0,5 BIOMED/BIOTECH
2.6 Factoren die de vatbaarheid voor prionziekten bij dieren en bij de mens bepalen; □*	A	1,4	0,5 BIOMED	0,4 BIOMED		0,5 BIOMED/BIOTECH
	A	1,1 TOTAAL:12,1	0,1 BIOMED TOTAAL:1,5	TOTAAL:1,3	0,5 FAIR TOTAAL:1,3	0,5 BIOMED TOTAAL:8,0

3. *Diagnose van SE's*						
3.1 Verdere ontwikkeling van celculturen en cel- en weefselbanken; ☐*	A	1.0			0.5 BIOTECH	0,5 BIOTECH
3.2 Ontwikkeling van snelle en gevoelige tests voor vroegtijdige diagnose, met inbegrip van surrogaatmerkers, inzonderheid toepasbaar bij levende dieren en menselijke patiënten; ☐*	A	7.6		2,0 FAIR 0,6 BIOMED	1,5 FAIR	3,5 FAIR/BIOMED/ BIOTECH
3.3 Ontwikkeling van een gevoelige test met transgene muizen; ☐*	A	1.3			0.5 FAIR	0,8 BIOTECH/FAIR
		TOTAAL:9.9		TOTAAL:2.6	TOTAAL:2,5	TOTAAL:4,8
4. *Risico-evaluatie inzake SE's*						
4.1 Evaluatie van de wijze van overdracht van SE's (met inbegrip van perorale besmetting) van het rund op de mens en op andere voedselproducerende dieren; ☐*	A	4.5				4,5BIOMED
4.2 Uitbreiding van het monitoringprogramma voor BSE en aanverwante ziekten; ☐*	A	2.0				2,0 FAIR****
4.3 Detectie van asymptomatische ziektegevallen bij het rund; *	A	2.0			2.0 FAIR	
4.4 Bepaling van de titer aan infectieuze deeltjes in runderweefsels en van runderen afkomstige produkten die bestemd zijn voor menselijke consumptie of die in farmaceutische produkten en cosmetica worden verwerkt; ☐*	A	3.5			1.5 FAIR	2.0 FAIR/BIOTECH
4.5 Potentiële blootstelling van de menselijke bevolking; ☐*						
4.6 Bepaling van de mate waarin vlees met hersen- en/of ruggemergweefsel verontreinigd raakt wanneer standaard-slachtpraktijken worden toegepast; *	A	0.5				0.5 BIOMED
4.7 Bepaling van de dosis-responsrelatie wanneer het BSE-agens peroraal c.q. intracerebraal wordt toegediend;	A	0.5			0.5 FAIR	
onderzoek naar het eventuele cumulatieve effect van meervoudige doses; *	A	1.0			0.5 FAIR	0,5 FAIR
4.8 Onderzoek naar mogelijke biologische mechanismen van BSE-overdracht via het moederdier; *	A	1.0			0.5 FAIR	0.5 FAIR
		TOTAAL:15			TOTAAL:5,0	TOTAAL:10
5. *Behandeling en preventie van SE's*						
5.1 Evaluatie en verbetering van de momenteel in de industrie (levensmiddelen, farmaceutica, cosmetica) toegepaste inactiveringsprocedures; *	A	1.7			1,0IR	0,7AIR/BIOTECH
5.2 Ontwikkeling van therapiegericht onderzoek; ☐*	A	2.0				2,0 BIOMED/BIOTECH
5.3 Produktie van PrP-vrije runderen en schapen; ☐*	C	0.5				0,5 FAIR
		TOTAAL:4,2			TOTAAL 1.0	TOTAAL:3,2
TOTAAL		45,7	1,5	4,4	9,8	39.5

Rangorde prioriteiten: A>B>C

* Rapport-Weissmann

□ Achtergronden van het voorstel voor een Europees initiatief - vergadering van de Raad (Onderzoek) van 7 oktober 1996

** Gebaseerd op een geraamd bedrag van 100.000 ecu per laboratorium en per jaar; dit bedrag omvat het salaris van 1 wetenschapper gedurende 12 maanden = 66.000 ecu, de helft van het salaris van een technicus gedurende 12 maanden = 20.000 ecu, laboratoriumtoestellen en -accessoires

*** EU-bijdrage in het raam van het vierde kaderprogramma

**** In samenwerking met de nationale autoriteiten

GESCHATTE TOTALE KOSTEN EN VEREISTE EXTRA MIDDELEN VOOR COÖRDINATIE VAN DE ACTIVITEITEN VAN DE LID-STATEN INZAKE BSE EN SUBACUTE SPONGIFORME ENCEFALOPATHIEËN (1997-1998)

TABEL 2

Onderzoekgebied	Prioriteit	Geschatte totale kostprijs** (in miljoen ecu)	Reeds toegekende bijdrage van de EU*** (in miljoen ecu)	Te verwachten financiering door de EU (in miljoen ecu)	Mogelijkheid tot EU-financiering via herbestemming (in miljoen ecu)	Vereiste extra middelen** (in miljoen ecu)
A Harmonisatie van de omschrijving van de ziektegevallen ten behoeve van gegevensvergaring en -verwerking en de verspreiding van informatie met het oog op een doeltreffende monitoring en diagnose □	A	1.00				1,00
B Geharmoniseerde procedures inzake vroegtijdige detectie en diagnose van de ziekte(n) □	A	0.50				0,50
C Voortdurende actualisering en verspreiding van de wetenschappelijke kennis op dit gebied □	A	0.35				0,35
D. Vlotte en snelle verspreiding van de desbetreffende gegevens □	A	0,35				0,35
E Inwerkingstelling van een waarschuwingssysteem wanneer zich cruciale ontwikkelingen voordoen □	A	0.35				0.35
F Activiteiten op het gebied van uitwisseling en mobiliteit, met inbegrip van de opleiding van wetenschappelijk personeel □	A	0.60				0.60
G Continue inventarisatie van de in de nationale onderzoekprogramma's geboekte resultaten □	A	0,35				0,35
H Harmonisatie van en controle op de diagnosetechnieken voor SE's bij de mens en bij dieren □	A	1.50				1,50
TOTAAL		5,00				5,00

□ Achtergronden van het voorstel voor een Europees initiatief - vergadering van de Raad (Onderzoek) van 7 oktober 1996

** Voor de gebieden A en H is uitgegaan van de volgende aanname: ± 75.000 ecu per laboratorium (per Lid-Staat en geassocieerd land) voor 2 jaar (waarin zijn begrepen ½ salaris wetenschapper, laboratoriumuitrusting en -accessoires en reiskosten) en daarbovenop 10.000 ecu voor het laboratorium dat de algemene coördinatie verzorgt.

Voor de gebieden B, C, D, F en E is uitgegaan van de volgende aanname: ± 20.000 ecu per laboratorium (per Lid-Staat of geassocieerd land) voor 2 jaar (waarin zijn begrepen ¼ salaris wetenschapper, een salaris technicus, laboratoriumuitrusting en -accessoires en reiskosten).

Voor gebied F is uitgegaan van de volgende aanname: ± 35.000 ecu per laboratorium (per Lid-Staat of geassocieerd land) voor 2 jaar.

62

7.2 Indicatief tijdschema[1]

Voor het specifiek programma "biotechnologie" - begrotingslijn: B6 - 7141

in mln ecu	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAAL
Vastleggings-kredieten (1)	70,037	230,000	132,000	155,963	PM	588,000
Aanvullende vastleggingskredieten			2,250	5,250		7,500
Betalingskredieten(1)	19,789	115,666	124,200	163,000	165,345	588,000
Aanvullende betalingskredieten				4,500	3,000	7,500

Voor het specifiek programma "medische biologie" - begrotingslijn : B6 - 7142

in mln ecu	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAAL
Vastleggings-kredieten(1)	37,833	126,000	90,000	104,167	PM	358,000
Aanvullende vastleggingskredieten			4,800	11,200		16,000
Betalingskredieten(1)	10,831	49,000	85,800	95,000	117,369	358,000

1 Kredieten bestemd voor het vierde kaderprogramma als vermeld in het voorontwerp van begroting 1997.

35

Aanvullende betalingskredieten				9,600	6,400	16,000

Voor het specifiek programma "landbouw en visserij" - begrotingslijn: B6 - 7143

in mln ecu	1995	1996	1997	1998	1999 +	TOTAAL
Vastleggings-kredieten[1]	120,737	181,000	162,000	182,763	PM	646,500
Aanvullende vastleggingskredieten			3,450	8,050		11,500
Betalingskredieten[1]	19,768	70,000	114,700	230,000	212,032	646,500
Aanvullende betalingskredieten				6,900	4,600	11,500

De definitieve jaarbedragen worden door de begrotingsautoriteit vastgesteld.

7.3 Administratiekosten en personeelsuitgaven

Wat de administratiekosten betreft, zal er in de programma's voor worden gezorgd dat het totaalbedrag van de toegekende extra financiële middelen bij voorrang wordt gebruikt voor de financiering van onderzoekacties (overeenkomstig het in punt 4 genoemde voorstel).

8. BEPALINGEN OM FRAUDE TEGEN TE GAAN

In alle fasen van de toekenning en de uitvoering van onderzoekcontracten wordt op diverse manieren administratief en financieel toezicht uitgeoefend. Het betreft onder meer de volgende controles:

<u>in het stadium dat aan de sluiting van het contract voorafgaat</u>:

- de initiële selectie van de voorstellen op basis van de wetenschappelijke waarde van ieder project en de realistische becijfering van de kostprijs van het onderzoek, rekening houdend met de aard, de duur en het potentiële belang van de resultaten daarvan;

- de analyse van de financiële gegevens die door de indieners op het contractonderhandelingsformulier worden verstrekt;

<u>na de ondertekening van het contract</u>:

- het onderzoek van de overzichten van de uitgaven vóór uitbetaling, en zulks op diverse niveaus (door de persoon verantwoordelijk voor het financieel beheer, de persoon verantwoordelijk voor de wetenschappelijke werkzaamheden, enz.);

- de interne audit door de financieel controleur;

- de controle ter plaatse, waarbij aan de hand van de bescheiden eventuele vergissingen of andere onregelmatigheden kunnen worden opgespoord. Om de doeltreffendheid van deze

controles te vergroten, hebben de diensten van de Commissie een auditing-groep opgezet. Deze groep is verantwoordelijk voor alle controles; de uitvoering ervan wordt toevertrouwd, hetzij aan leden van de auditing-groep zelf, hetzij aan accountantsbedrijven waarmee de Commissie een kadercontract heeft gesloten en die werken onder toezicht van het personeel van de auditing-groep;

- de inspecties ter plaatse door de financieel controleur en door de Rekenkamer van de Europese Unie.

9. ELEMENTEN VAN DE KOSTEN/BATEN-ANALYSE

9.1 Specifieke en kwantificeerbare doelstellingen

Met de algemene doelstelling als omschreven in punt 4 stemmen zes specifieke doelstellingen overeen, die als volgt kunnen worden ingedeeld:

a) de onderzoekprioriteiten inzake boviene spongiforme encefalopathie (BSE) en de subacute spongiforme encefalopathieën:

- klinisch en epidemiologisch onderzoek van de humane spongiforme encefalopathieën;
- de infectieuze agentia en de overdrachtmechanismen daarvan;
- de diagnose van humane spongiforme encefalopathieën;
- de risico-evaluatie met betrekking tot menselijke spongiforme encefalopathieën;
- de behandeling en de preventie van humane spongiforme encefalopathieën;

b) de coördinatie van de onderzoekactiviteiten inzake boviene spongiforme encefalopathie (BSE) en de subacute spongiforme encefalopathieën tussen de Lid-Staten onderling.

De voor het realiseren van deze doelstellingen noodzakelijke middelen zijn becijferd in het licht van de volgende onderstellingen:

- bij de voorgestelde projecten zullen gemiddeld vijf laboratoria zijn betrokken;
- de Europese Gemeenschap dient per laboratorium en per jaar 10.000 à 100.000 ecu bij te dragen.

Om deze doelstellingen te realiseren zal gebruik worden gemaakt van acties voor gezamenlijke rekening en gecoördineerde acties. Een en ander wordt gecompleteerd met instrumenten van algemene aard ten behoeve van de wetenschappers en met gerichte opleidingsinitiatieven in de vorm van workshops, interdisciplinaire wetenschappelijke vergaderingen, studies, enz..

9.2 Doelgroep

Primaire doelgroep: de wetenschappers in de industrie en de academische wereld; de in ziekenhuizen werkzame clinici en bio-ingenieurs.

Doelgroep op termijn: de Europese burgers die de resultaten van het onderzoek zullen raadplegen; de consumenten; de voedingssector; de landbouwers.

9.3 Motivering van de maatregel

De spongiforme encefalopathieën (SE's) zijn een groep overdraagbare neurodegeneratieve ziekten met fatale afloop bij de mens (b.v. kuru, ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD), ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSSD)) en bij dieren (b.v. scrapie, boviene spongiforme encefalopathie (BSE)).

Deze ziekten zijn een zeer belangrijk onderzoekgebied gaan vormen, enerzijds omdat zij in biologisch opzicht unieke aspecten vertonen en anderzijds omdat bezorgdheid is ontstaan over het risico van overdracht van het infectieuze agens op de mens. Het is daarom essentieel dat aan het wetenschappelijk onderzoek van deze groep ziekten prioriteit wordt verleend. Dit vereist een extra stimulans voor de onderzoekinspanningen op communautair niveau alsmede de totstandbrenging van een goed uitgebalanceerde wetenschappelijke samenwerking met het oog op de vorming van een kritische massa.

9.4 Follow-up en evaluatie van de maatregel

Voor de follow-up van de maatregel zorgen de diensten van de directoraten-generaal die verantwoordelijk zijn voor de tenuitvoerlegging van het onderzoekinitiatief. Zij worden daarin bijgestaan door de programmacomités.

Met het oog op de algemene evaluatie van de communautaire onderzoekactiviteiten waarin wordt voorzien bij artikel 4, lid 2, van het besluit tot vaststelling van het vierde kaderprogramma van communautaire werkzaamheden op het gebied van onderzoek, technologische ontwikkeling en demonstratie, laat de Commissie te gelegener tijd door onafhankelijke deskundigen een evaluatie uitvoeren van de activiteiten in het kader van de betrokken programma's en het beheer daarvan in de loop van de vijf aan de evaluatie voorafgaande jaren. Voorts zal de actie worden geëvalueerd in het kader van de algemene beoordeling van de communautaire activiteiten die deel uitmaken van het vierde kaderprogramma. De Commissie laat immers te zijner tijd door onafhankelijke deskundigen een evaluatie uitvoeren van de bedoelde activiteiten en het beheer daarvan in de loop van de vijf jaren die aan de evaluatie voorafgaan.

De contracten die in het kader van de in de punten 4 en 9.1 omschreven actie worden gesloten, maken het voorwerp uit van een tussentijds rapport en een eindrapport.

Bij de voorbereiding van het vijfde kaderprogramma zal rekening worden gehouden met de volgende rapporten:

- het jaarverslag van de Commissie met betrekking tot de activiteiten inzake onderzoek en technologische ontwikkeling van de Europese Unie, dat wordt opgesteld krachtens artikel 130P van het EG-Verdrag;

- een jaarlijks rapport met betrekking tot de permanente controle op de diverse specifieke programma's en op het kaderprogramma als geheel. Dit rapport wordt opgesteld door onafhankelijke deskundigen;

- een vijfjaarlijks evaluatierapport met betrekking tot de diverse specifieke programma's en het kaderprogramma als geheel. Ook dit rapport wordt opgesteld door onafhankelijke deskundigen; het zal in 1996 worden bekendgemaakt.

ISSN 0254-1513

COM(96) 582 def.

DOCUMENTEN

NL **03 15**

Catalogusnummer : CB-CO-96-589-NL-C

ISBN 92-78-11630-0

Bureau voor officiële publikaties der Europese Gemeenschappen

L-2985 Luxemburg