



Dataopslag, Dataopslag, monitoring en evaluatie van dierproeven, proefdieren en 3V-alternatieven voor proefdiergebruik in Nederland monitoring en evaluatie van

Dataopslag, monitoring en evaluatie van dierproeven, proefdieren en
3V-alternatieven voor proefdiergebruik in Nederland



**Dataopslag, monitoring en evaluatie
van dierproeven, proefdieren en
3V-alternatieven voor proefdiergebruik
in Nederland**

Rapport 380001003/2013

Colofon

Maike van Zijverden, NKCA
Cornelle Noorlander, RIVM/VSP
Sophie Deleu, NKCA

Contact:
Maike van Zijverden
NKCA
maiike.van.zijverden@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport (VWS), in het kader van kennisvraag 5.5.14

© NKCA 2013

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van
bronvermelding Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA), de
titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Inhoud

Samenvatting–5

1 Inleiding–9

- 1.1 Dataopslag van proefdieronderzoek–9
- 1.2 Monitoring en evaluatie van dierproeven–10

2 Dataopslag van proefdieronderzoek–11

- 2.1 Inventarisatie dataopslag van proefdieronderzoek–11
 - 2.1.1 Opzet van de inventarisatie–11
 - 2.1.2 Resultaten van de inventarisatie–11
 - 2.1.3 Conclusie van de inventarisatie–13
- 2.2 Discussiepunten naar aanleiding van de inventarisatie–13
 - 2.2.1 Registratie van dierproeven–14
 - 2.2.2 Registratie van aantallen proefdieren en dierproeven–15
 - 2.2.3 Opslag van resultaten van dierproeven–15
 - 2.2.4 Conclusie–16

3 Monitoring en evaluatie van dierproeven, proefdieren en 3V-alternatieven–19

- 3.1 Inleiding: een conceptueel kader–19
 - 3.1.1 Monitoring–19
 - 3.1.2 Evaluatie–19
 - 3.1.3 Indicatoren: bepaling, doelen en criteria–20
- 3.2 Resultaten: indicatoren voor 3V–23
 - 3.2.1 Doelen en prioritaire onderwerpen–23
 - 3.2.2 Van onderwerp naar indicator–24
 - 3.2.3 Selectie van indicatoren–25
- 3.3 Discussiepunten–29

4 Advies–31

- 4.1 Dataopslag van dierproeven–31
- 4.2 Monitoring en evaluatie van dierproeven–36
- 4.3 Aanbevelingen–36

Referenties–38

Samenvatting

Maatschappij en politiek willen beter inzicht verkrijgen in de doelen waarvoor dierproeven worden verricht in Nederland en hoeveel dieren hiermee zijn gemoeid. Ook wil men weten welke inspanningen worden gedaan om dierproeven te vervangen, te verminderen en te verfijnen en wat het effect hiervan is op het proefdiergebruik. De Centrale Commissie Dierproeven (CCD) heeft in 2012 een aantal mogelijkheden voor monitoring genoemd die dit inzicht zouden kunnen verschaffen, maar deze vroegen om nadere uitwerking.

De CCD onderscheidt twee pijlers: dierproeven en 3V-alternatieven. Over dierproeven zijn al veel gegevens voorhanden. Het is meer de vraag hoe om te gaan met al deze gegevens. Vragen als 'hoe komt het dat het proefdiergebruik niet verder lijkt te dalen?' kunnen alleen beantwoord worden als er vaker en regelmatiger (trend)analyses worden gedaan.

De andere pijler betreft alternatieven voor dierproeven. De vraag of de mogelijkheden die de CCD hiervoor ziet, voldoende inzicht geven en of ze haalbaar zijn, is neergelegd bij het NKCA. Tevens is daarbij verzocht verbanden te leggen met relevante lopende initiatieven en trajecten. Het NKCA ziet in elk geval twee actuele ontwikkelingen die hierop van grote invloed zijn.

Ten eerste is de regering, door middel van Motie 30 168, nr 39 verzocht zorg te dragen voor gestructureerde dataopslag van het proefdieronderzoek in Nederland en voorstellen te doen voor de toegankelijkheid van deze data. Het NKCA is gevraagd relevante databanken te evalueren en te adviseren over welke stappen in het meest geëigend (b)lijken. Gestructureerde dataopslag vormt een basisvoorwaarde voor monitoring (en evaluatie). De beide vragen aan het NKCA moeten dus in samenhang worden gezien.

De tweede relevante ontwikkeling betreft de totstandkoming van de nieuwe Wet op de Dierproeven (Wod). Gestructureerde dataopslag over dierproeven en proefdieren vindt reeds zorgvuldig plaats in dit kader, maar de data zouden veel beter kunnen worden benut – onder meer voor monitoring en evaluatie - als men hiervoor een nationaal gestandaardiseerd en gedigitaliseerd systeem zou hanteren. Dit zou met de implementatie kunnen worden meegenomen.

Aangezien er naar het oordeel van het NKCA grote meerwaarde zit in een geïntegreerde benadering van dataopslag, monitoring en evaluatie van dierproeven, proefdieren en 3V-alternatieven voor proefdiergebruik in Nederland, worden de gestelde vragen beantwoord in één adviesrapport. Niettemin is het belangrijk om het onderscheid tussen enerzijds dataopslag en anderzijds monitoring en evaluatie helder voor ogen te houden.

Dataopslag

Het NKCA heeft geïnventariseerd op welke manier data over proefdieronderzoek op dit moment wordt opgeslagen en welke databanken daarbij worden gebruikt. In overleg met experts is een onderscheid gemaakt tussen registratie van dierproeven (vooraf), daadwerkelijk gebruik van proefdieren (achteraf) en de opslag van de resultaten van die proeven.

Monitoring en evaluatie

De Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit (NVWA) publiceert jaarlijks data over het gebruik van proefdieren. Het is waardevol en haalbaar om deze gegevens regelmatig te laten analyseren om trends en effecten van beleid boven tafel te krijgen.

Maar een systematische aanpak om de ontwikkelingen op het gebied van 3V-alternatieven te volgen is er noch in Nederland, noch elders ter wereld. Dat is één van de redenen dat het onderzoek en de inzet van 3V-alternatieven niet altijd even zichtbaar zijn. Die zichtbaarheid is wel noodzakelijk, onder meer om de effectiviteit van genomen (beleids)maatregelen te kunnen beoordelen. In overleg met experts heeft het NKCA de mogelijkheden van 3V-monitoring en -evaluatie op een rij gezet.

Concrete aanbevelingen

Het NKCA doet de volgende aanbevelingen voor het opzetten van een systeem voor dataopslag, monitoring en evaluatie van dierproeven en 3V-alternatieven:

- Zet een **centraal registratiesysteem voor dierproeven** op.
Data: onderzoeks- of projectplan, lekensamenvatting, advies dierenexperimentencommissie, geplande en daadwerkelijk uitgevoerde dierproeven, NVWA inspecties en zinvolle 3V-data en opgeleverde publicaties.
Doel: De uniform opgeslagen gegevens kunnen gebruikt worden als projectdossier voor vergunninghouder zelf, de DEC, de CCD, mogelijk de NVWA en als bron voor uitvoeren van analyses en monitoring. Bovendien geeft het overzicht over alle aanvragen en kunnen mogelijke doublures voorkómen worden.
- Laat experts **analyses op data** uit het centraal registratiesysteem en NVWA-database uitvoeren.
Doel: Meer inzicht in trends en ontwikkelingen in proefdiergebruik door de jaren heen.
- Koppel die extra uit te voeren trendanalyses over dierexperimenten aan onderzoek naar 3V-alternatieven in bepaald onderzoeksgebied: een kwalitatief 3V-evaluatiesysteem
Waarom: Op het gebied van de 3V's zijn er nauwelijks vastgelegde data voorhanden. Specifieke gegevens waarvan experts van mening zijn dat ze zinnig zijn om systematisch en gestructureerd te verzamelen en analyseren, zijn in dit advies op een rij gezet. Correcte interpretatie leunt op analyse door experts, vandaar de aanbeveling om kwalitatief te evalueren. Een complicerende factor is de 3V-methoden zeer divers zijn en geen eenduidig vakgebied vormen. Een beter inzicht zal dus pas op middellange termijn ontstaan.
Doel: Door een kwalitatieve, systematische evaluatie ontstaat het inzicht welke specifieke gegevens (indicatoren) nodig zijn voor het succesvol monitoren van de voortgang van de 3V-alternatieven.

Mogelijke vervolgstappen

Op korte termijn is een compleet monitoringsysteem niet haalbaar. Om toch te komen tot een gestructureerd, langjarig monitoringsprogramma voor dierproeven én – met name - 3V-alternatieven is het nodig om te bepalen welke specifieke data (indicatoren) zinnig zijn om te verzamelen en vast te leggen. Zo kan de kwaliteit van de nu geselecteerde indicatoren beter in kaart worden gebracht. Pas na verdere wetenschappelijke onderbouwing en testen op robuustheid, kan definitieve implementatie plaatsvinden. Mogelijk kan in de toekomst opnieuw een integratieslag

worden gemaakt tussen verschillende databases op het vlak van dierproeven, proefdieren en 3V-alternatieven.

Voordat overgegaan wordt tot het opzetten van een centrale database waarin data over de resultaten van de uitgevoerde dierproeven worden opgenomen, is het nodig om een kosten-batenanalyse uit te voeren. Verder moet beter gebruik gemaakt worden van gegevens uit reeds bestaande databanken. Met een pilot kan uitgezocht worden of het mogelijk is een bruikbare databank met gegevens over resultaten van dierproeven op te zetten. Dit kan een groeimodel zijn.

1 Inleiding

Het signaleren van ontwikkelingen en trends in proefdiergebruik en alternatieven voor dierproeven is van maatschappelijk belang. Maar het inzicht en de transparantie laten te wensen over, gezien de vragen die bestaan en waarop een antwoord niet simpel te geven is. Zo vraagt de Tweede Kamer zich af: is de registratie in Nederland van dierproeven voldoende, en kunnen doublures van dierproeven voorkomen worden met behulp van registratie? En ten tweede, de aantallen gebruikte dieren voor dierproeven lijken al jaren niet meer te dalen, hebben de inspanningen op 3V-gebied (Vervanging, Vermindering en Verfijning) geen effect? Het is nodig dat de ontwikkelingen rondom dierproeven en de effecten van de inspanningen rondom 3V-alternatieven voor dierproeven in kaart worden gebracht. Het NKCA is door het ministerie van VWS in beide zaken om advies gevraagd. Meerwaarde wordt gecreëerd door het advies over beide vragen geïntegreerd aan te pakken. Beide vragen hebben een praktische overlap: om te kunnen monitoren zijn goede data(banken) nodig, en om doublures van dierproeven te voorkomen is overzicht nodig. Maar ook zijn er overlappende achterliggende doelen te benoemen. Dat kan zijn het bevorderen van openheid en inzicht vanuit het oogpunt van maatschappelijke verantwoording. Beide kwesties raken tenslotte in de kern aan het bevorderen van de 3V's. Wanneer middels optimale dataopslag gefaciliteerd wordt dat elke dierproef een betere dierproef is, met een optimale proefopzet en de inzet van 3V's waar mogelijk, leidt dat tot steeds betere wetenschap. Vandaar dat behalve de 3V's in dit advies ook "betere wetenschap" centraal staat. Want op termijn is wetenschap zonder diergebruik betere wetenschap, en vice versa.

1.1 Dataopslag van proefdieronderzoek

In Nederland is sinds 1977 de Wet op de dierproeven (Wod) van kracht. De Wod richt zich op de beperking van proefdiergebruik en stelt strenge eisen aan instellingen en onderzoekers die deze onderzoeken doen. De basisgedachte achter de Wod is dat een dierproef alleen is toegestaan als hier gegronde redenen voor bestaan en deze met uiterste zorgvuldigheid en op een zo klein mogelijke schaal wordt uitgevoerd. De wetgeving is niet alleen bedoeld om proefdiergebruik te verminderen of in specifieke gevallen te verbieden. Er is ook wet- en regelgeving die juist het uitvoeren van dierproeven voorschrijft voor specifieke situaties. Het gaat hierbij vaak om internationale wet- en regelgeving die bijvoorbeeld de farmaceutische industrie verplicht tot het uitvoeren van een bepaald voorgeschreven aantal dierproeven voordat producten op mensen getest mogen worden. Een ander voorbeeld is REACH¹, een Europees initiatief om een groot aantal toxische stoffen te (her)beoordelen. In de Wod is vastgelegd waar dierproeven aan moeten voldoen en hoe men in aanmerking kan komen om dierproeven uit te mogen voeren. Om dierproeven te kunnen verrichten moet een instelling of bedrijf: 1) een door de minister van VWS afgegeven vergunning Wet op de dierproeven hebben, 2) een positief advies op een dierproef van een dierexperimentencommissie (DEC) hebben, en 3) jaarlijks aan de minister van VWS gegevens verstrekken over de dierproeven die zijn verricht en de proefdieren die zijn gebruikt. De NVWA analyseert deze gegevens en verwerkt ze in het jaaroverzicht 'Zo doende'. Het jaaroverzicht 'Zo doende' bevat informatie over dierproeven en de proefdieren die bij vergunninghoudende instellingen zijn verricht, c.q. gebruikt. In de Wod zijn geen voorschriften over de opslag van de resultaten van dierproeven en de vergunninghouder mag zelf bepalen of de resultaten opgeslagen worden en op welke manier. Echter is er tijdens het Voortgezet Algemeen Overleg Dierproeven op 8 februari 2012 een motie aangenomen aangaande dataopslag van

¹ REACH (Registratie, Evaluatie en Autorisatie van Chemische stoffen) is een Europese verordening voor chemische stoffen.

proefdieronderzoek in Nederland (30168, nr 39, Ouwehand en Voortman). Deze motie luidt als volgt:

Constateerende, dat er op dit moment geen eenduidige registratie plaatsvindt van (resultaten van) onderzoek met proefdieren, waardoor het onder meer voor kan komen dat sommige dierproeven dubbel worden gedaan; verzoekt de regering zorg te dragen voor gestructureerde dataopslag van het proefdieronderzoek in Nederland en voorstellen te doen voor de toegankelijkheid van deze data.

Aan het Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA) is gevraagd bestaande databanken te evalueren en een advies uit te brengen over welke stappen in het perspectief van de uitvoering van de motie het meest geëigend lijken. Om een advies uit te kunnen brengen is er eerst een inventarisatie uitgevoerd in Nederland naar de bestaande dataopslag van proefdieronderzoek. Vervolgens zijn de discussiepunten uiteengezet die aan de orde zijn gekomen tijdens de inventarisatiefase. Tenslotte is er een advies opgesteld hoe een gestructureerde dataopslag van proefdieronderzoek opgezet kan worden in Nederland.

1.2 Monitoring en evaluatie van dierproeven

De instrumenten "monitoring" en "evaluatie" zouden wellicht nuttig kunnen zijn om meer inzicht in het effect van (wetenschappelijke) vooruitgang op het gebied van de 3V's op het gebruik van proefdieren, en in de effectiviteit en doelmatigheid van genomen beleidsmaatregelen te krijgen. Om de ontwikkelingen in het veld van 3V's te volgen is nog geen systematische aanpak beschikbaar in Nederland, noch elders in de wereld. De centrale commissie dierproeven (CCD) heeft in samenwerking met Three R's Alternatives Initiating Network (TRAIN) een advies uitgebracht over indicatoren (meetbare effecten) die mogelijk een relatie aan kunnen tonen tussen 3V(-beleid) en veranderingen in aantallen gebruikte proefdieren en hun ongerief. Het NKCA is gevraagd een concretiseringstap te maken en deze ideeën, waar nodig aangevuld met andere opties, op waarde en haalbaarheid te toetsen. Daartoe is in dit onderzoek ten eerste een conceptueel kader opgesteld en zijn ook de mogelijke doelen en criteria bij de bepaling van indicatoren (meetbare effecten) bepaald. Een workshop met stakeholders uit het veld heeft zich gebogen over achterliggende doelen van een op te zetten monitoringssysteem, en de effectiviteit van het inzetten van "monitoring". Daarna is de verzameling potentiële indicatoren op compleetheid beoordeeld en zijn de indicatoren op een aantal criteria, zoals relevantie, haalbaarheid en meetbaarheid, gescoord. In het voorliggende advies wordt tenslotte de samenhang van de indicatoren bediscussieerd en worden mogelijke vervolgstappen belicht.

2 Dataopslag van proefdieronderzoek

2.1 Inventarisatie dataopslag van proefdieronderzoek

2.1.1 Opzet van de inventarisatie

Tijdens de inventarisatiefase is in kaart gebracht in hoeverre en op welke manier in Nederland dataopslag van dierproeven plaatsvindt. Zo is onder meer geïnventariseerd welke gegevens worden opgeslagen, of dit digitaal gebeurt, en zo ja of data in een databank worden opgeslagen en voor wie deze data toegankelijk zijn. De inventarisatie is uitgevoerd in de periode juni tot en met september 2012. In het kader van de inventarisatie zijn 15 personen geïnterviewd die verschillende stakeholders vertegenwoordigen, waaronder universitair medisch centra, universiteiten, bedrijven en kennisinstellingen.

2.1.2 Resultaten van de inventarisatie

Wanneer er gesproken wordt over dataopslag van proefdieronderzoek in Nederland, moet er onderscheid gemaakt worden tussen 3 verschillende onderdelen van dataopslag: 1) registratie van dierproeven ter verkrijging van goedkeuring voor de uitvoering, 2) registratie van aantallen dierproeven en proefdieren achteraf, en 3) opslag van resultaten van dierproeven. Hieronder worden de resultaten van de inventarisatie per onderdeel beschreven (zie ook Tabel 1).

1. Registratie van dierproeven

Registratie van gegevens over dierproeven en experimentele opzet voorafgaand aan een dierexperiment om een positief advies te krijgen van de DierExperimentenCommissie (DEC). Er zijn meerdere DEC's in Nederland, zij beoordelen ethische aspecten van projecten waarbij met proefdieren gewerkt wordt. Projecten voor onderzoek of onderwijs met proefdieren mogen volgens de Wod pas worden uitgevoerd als er een positief oordeel is gegeven door een DEC. De DEC beoordeelt het onderzoeksplan en gaat na of het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van een dierproef opweegt tegen het ongerief dat de betrokken proefdieren mogelijk zullen ondervinden. De commissie richt zich ook op de mogelijkheden van vervanging, vermindering en verfijning van het dierexperiment.

Bij de registratie van dierproeven gaat het om de volgende informatie: het doel van het onderzoek, proefopzet, experimentele handelingen, herkomst dieren, ongerief dieren en de deskundigheid van de onderzoekers en verzorgers. De registratie van dierproeven wordt door de vergunninghouders en DEC's volledig gedocumenteerd en er is veelal een goede structuur van dataopslag. Echter, (nog) niet alle registratiegegevens worden digitaal opgeslagen in een databank. Voor zover bekend is er één DEC die de onderzoeksplannen, alsmede de DEC adviezen, in een digitale databank opslaat. De data in deze databank is toegankelijk voor alle leden van die DEC en vergunninghouders hebben toegang tot hun ingediende onderzoeksplannen en bijbehorende DEC adviezen.

2. Registratie van aantallen proefdieren en dierproeven

Iedere vergunninghouder is verplicht om jaarlijks verslag te doen over de uitgevoerde dierproeven en het aantal proefdieren die zijn gebruikt in dierexperimenteel onderzoek. De NVWA verzamelt de gegevens van vergunninghouders en dierexperimentencommissies over de uitgevoerde dierproeven. Zij bundelt deze rapportages en maakt er een jaarverslag van genaamd 'Zo doende'. Een deel van deze informatie wordt naar de Europese Commissie gezonden om aan de verplichting te voldoen dat de bevoegde instanties van de EU-lidstaten statistische gegevens verzamelen en openbaar maken over het gebruik van dieren in wetenschappelijke proeven.

Alle vergunninghouders doen jaarlijks verslag over de aantallen proefdieren en dierproeven aan de NVWA die de statistische informatie rapporteert in een jaarverslag 'Zo doende'. De NVWA bezit een digitale databank waarin allerlei gegevens over dierproeven en proefdieren is opgeslagen (maar geen resultaten van dierexperimenteel onderzoek). Deze databank is echter niet openbaar toegankelijk.

3. Opslag van resultaten van dierproeven

Hier gaat het om resultaten verkregen uit dierexperimenten. Iedere vergunninghouder mag de resultaten van de dierproeven naar eigen inzicht opslaan en/of openbaar maken, hiervoor zijn geen wettelijke verplichtingen.

o **Dataopslag door vergunninghouders**

De opslag van resultaten van dierproeven door vergunninghouders is divers in Nederland. Allerelei vormen van dataopslag komen voor bij vergunninghouders: papieren opslag, digitale dataopslag lokaal op een persoonlijke computer, digitale dataopslag in een databank of geautomatiseerde dataopslag in een databank.

o **Wetenschappelijke publicaties**

Resultaten van dierproeven worden veelal gepubliceerd in wetenschappelijke publicaties. Er zijn vele databanken waarin deze wetenschappelijk publicaties worden opgeslagen (BioOne², Cochrane Library³, MedlinePlus⁴, Pubmed⁵, etc.). De meeste van dit type databanken zijn openbaar toegankelijk. Kanttekening hierbij is dat informatie over de dierproeven in wetenschappelijke publicaties summier kan zijn en dat individuele diergegevens of de ruwe data niet altijd worden gepresenteerd. Er zijn echter ook resultaten van dierproeven die niet gepubliceerd worden, hier vallen ook de zogenoemde 'negatieve' resultaten (meaningful negative results) onder. Deze data blijven veelal alleen in het bezit van de vergunninghouder, alhoewel er tegenwoordig meerdere tijdschriften zijn die zich richten op het publiceren van 'negatieve' resultaten (o.a. in het journal of negative results in biomedicine).

o **Specifieke databanken**

Een aantal databanken bevat data van dierproeven, maar deze zijn gericht op specifieke gegevens van dierproeven. Voorbeelden hiervan zijn de Interspeciesinfo databank⁶ die als doel heeft alle fysiologische gegevens van proefdieren, die in de openbare wetenschappelijke literatuur beschikbaar is, te presenteren. Er is ook een aantal databanken dat toxicologische gegevens van proefdieren opslaat: Vitic Excipients⁷, ToxCast⁸ en DevTox⁹.

Het KNAW¹⁰ heeft een nationaal portaal (National Academic Research and Collaborations Information System (NARCIS)) opgericht welke toegang biedt tot wetenschappelijke informatie waaronder (open access) publicaties afkomstig uit de repositories van alle Nederlandse universiteiten, KNAW, NWO¹¹ en een aantal wetenschappelijke instellingen, datasets van onder andere DANS¹² alsmede beschrijvingen van onderzoeksprojecten, onderzoekers en onderzoeksinstituten. NARCIS geeft bovendien toegang tot verrijkte publicaties, die ook toegang geven tot onderliggende onderzoeksdata, beeldmateriaal, modellen en dergelijke. Via NARCIS zijn onder meer data van dierproeven toegankelijk gemaakt.

² <http://www.bioone.org/>

³ <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

⁴ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

⁶ <http://www.interspeciesinfo.com/>

⁷ https://www.lhasalimited.org/vitic_nexus/excipients/

⁸ <http://actor.epa.gov/actor/faces/ToxCastDB/>

⁹ <http://www.devtox.org/>

¹⁰ De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW) is een adviesorgaan van de regering.

¹¹ De Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) is een zelfstandig bestuursorgaan onder auspiciën van het ministerie en heeft tot taak het wetenschappelijke onderzoek in Nederland te bevorderen.

¹² Data Archiving and Networked Services (DANS) is een instituut van KNAW en NWO, en bevordert duurzame toegang tot digitale onderzoeksgegevens.

Data van dierproeven worden ook gebruikt voor de ontwikkeling van een 'quantitative structure-activity relationship' (QSAR)¹³. Er zijn een aantal QSAR-databanken waar ook de onderliggende data van dierproeven is opgenomen of naar gerefereerd wordt (e.g. JRC (Q)SAR Model Inventory¹⁴).

Type dataopslag	Verantwoordelijke	Opslag van gegevens
Registratie dierproeven	Vergunninghouders en DEC	Op papier en digitaal (1x in databank)
Aantallen proefdieren en dierproeven	Vergunninghouders en NVWA	- Jaarrapportage van vergunninghouders - Jaarverslag en digitale databank (niet openbaar) van NVWA
Resultaten van dierproeven	Vergunninghouders	- Opslag bij vergunninghouders variabel: op papier, digitaal of in databank - Wetenschappelijke publicaties; beschikbaar via openbare databanken (summiere informatie) - Specifieke databanken

Tabel 1: Overzicht van bestaande dataopslag van dierproeven in Nederland

2.1.3 Conclusie van de inventarisatie

Het begrip "dataopslag van het proefdieronderzoek" zoals genoemd in de motie (30168, nr 39) is voor meerdere uitleg vatbaar. Bij de beschrijving van de resultaten van de inventarisatie is getracht dit te verhelderen door "dataopslag" op te splitsen in registratie van dierproeven vooraf, registratie van aantallen gebruikte proefdieren en dierproeven, en opslag van resultaten van dierproeven. Concluderend kan gesteld worden dat de registratie van dierproeven en proefdieren op de meeste plaatsen in Nederland goed verloopt en er een duidelijke structuur van dataopslag is. De registratie is echter niet centraal, uniform en (nog) niet alle registratiegegevens worden digitaal opgeslagen door de vergunninghouders en de DEC's. Dataverwerking en dataopslag worden wel onderstreept als aandachtsgebieden. De registratie van aantallen dierproeven en gebruikte proefdieren wordt echter wel centraal en uniform opgeslagen door de NVWA. De opslag van resultaten van dierproeven laat een wat versnipperd beeld zien, uiteenlopend van een goede digitale databank tot dataopslag op papier in persoonlijk bezit. Een selectief deel van resultaten van dierproeven wordt gepresenteerd in wetenschappelijke publicaties en een aantal openbare databanken slaat data op van dierproeven, maar deze zijn gericht op specifieke gegevens van dierproeven, zoals fysiologische gegevens of toxicologische gegevens.

2.2 Discussiepunten naar aanleiding van de inventarisatie

Tijdens de inventarisatiefase van dataopslag van dierproeven zijn veel discussiepunten aan de orde gekomen. De tijdens de interviews besproken discussiepuntenpunten die van belang zijn voor de totstandkoming van het advies zullen in dit hoofdstuk behandeld worden. Deze discussiepunten bevatten een samenvatting of meningen van stakeholders, en/of een vertaalslag gemaakt door de auteurs, gebaseerd op de informatie verkregen uit de interviews. De punten zijn wederom ingedeeld in de verschillende onderdelen van dataopslag: 1) registratie van dierproeven ter verkrijging van goedkeuring, 2) registratie van aantallen proefdieren en dierproeven, en 3) opslag van resultaten van dierproeven.

¹³ Met QSAR modellen kunnen fysisch-chemische, gevaars- en effecteigenschappen worden voorspeld op basis van de chemische structuur van een stof.

¹⁴ http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_databases/jrc-qsar-inventory

2.2.1 Registratie van dierproeven

Registratiesysteem

De registratie voorafgaand aan een dierproef ter verkrijging van goedkeuring van een DEC zou uniform en gedigitaliseerd moeten zijn¹⁵. Ook het advies van de DEC zou daaraan gekoppeld kunnen worden. Bovendien zou het efficiënt zijn als vergunninghouders de benodigde informatie eenmalig in een systeem zouden kunnen registreren.

Voor mensgebonden onderzoek bestaat een vergelijkbare procedure betreffende het verkrijgen van goedkeuring. Voordat onderzoek uitgevoerd mag worden moet goedkeuring verkregen worden van een Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC). De Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is een overkoepeld orgaan en is in 2008 gestart met een proefversie van een openbaar register met kerngegevens over mensgebonden onderzoek. Op basis van de gegevens in deze openbare databank kan de CCMO analyses doen om processen te verbeteren. Voor METC's en onderzoekers is het een informatiebron om op de hoogte te zijn van het mensgebonden onderzoek wat in Nederland plaatsvindt en voor kennisontwikkeling. Voor het opzetten van een centraal registratiesysteem voor dierproeven kan dit openbaar register voor mensgebonden onderzoek als voorbeeld dienen.

Invulling registratiesysteem

In het registratiesysteem zouden alle punten uit het onderzoeksplan opgenomen moeten worden, te weten het doel van het onderzoek, proefopzet, experimentele handelingen, herkomst dieren, ongerief dieren en de deskundigheid van de onderzoekers en verzorgers. Ter discussie staat eventuele additionele informatie die meerwaarde voor alle belanghebbenden heeft. Dan staat het volgende in het registratiesysteem:

- een samenvatting/terugmelding van de vergunninghouders zodat duidelijk is of een dierproef daadwerkelijk uitgevoerd is. De EU-richtlijn 2010/63/EU schrijft voor dat lidstaten straks verplicht een niet-technische samenvatting van de toegelaten projecten moeten publiceren, het centrale registratiesysteem is daarvoor een logische plek.
- een terugkoppeling van de inspectie van de NVWA zodat de ontwikkelingen die waargenomen worden en de kennis die opgedaan wordt tijdens de inspectie zichtbaar en bruikbaar wordt voor vergunninghouders en DEC's.
- informatie die nodig is om bepaalde aspecten van (alternatieven voor) dierproeven in Nederland te kunnen monitoren.

Monitoring

Voor monitoring van ontwikkelingen en trends op het gebied van (alternatieven voor) dierproeven en proefdieren zijn concrete indicatoren nodig. Als basis zou een registratiesysteem zoals hierboven beschreven kunnen dienen, in samenhang met de NVWA 'Zo doende' databank. In het volgende hoofdstuk zal verder worden ingegaan op monitoring en evaluatie.

Vertrouwelijkheid

Ter discussie staat welke informatie van de registratie openbaar zou moeten worden en welke gegevens vertrouwelijk moeten blijven. De EU-richtlijn 2010/63/EU schrijft voor dat lidstaten een niet-technische samenvatting van de toegelaten projecten publiceren. Mogelijke opzet en onderdelen van deze niet-technische samenvatting worden nog in EU-verband besproken, waarna het ter precieze invulling aan de lidstaten wordt overgelaten. Naast de niet-technische samenvatting die openbaar moet worden, moet er besluitvorming komen over de openbaarmaking van andere gegevens. Er kan bijvoorbeeld gekozen worden om een deel van de gegevens

¹⁵ Bij de implementatie van de nieuwe EU-richtlijn (richtlijn 2010/63/EU) moet goedkeuring verleend worden aan een project en niet meer aan een dierproef.

openbaar te maken op een bepaald tijdstip na uitvoering van een dierproef of om goedgekeurde en uitgevoerde projecten inclusief de link naar de vergunninghouder of onderzoeker openbaar te maken zodat het mogelijk is om details over een studie op te kunnen vragen.

Doublures¹⁶

Het voorkomen van doublures van dierproeven is een belangrijk doel dat expliciet wordt benoemd in de motie. Tijdens de interviews is dit onderwerp uitgebreid besproken om een goed beeld te krijgen van het vóórkomen en voorkómen van doublures. Het gevoel heerst dat doublures in Nederland niet veel voorkomen, omdat men goed op de hoogte is van elkaars onderzoek binnen een bepaald onderzoeksveld. Er komen mogelijk wel doublures voor op Europees of mondiaal niveau. Dit zou dan ook het niveau moeten zijn waarop doublures voorkomen moeten worden. Mochten er doublures voorkomen in Nederland, dan zou dit geminimaliseerd kunnen worden door de CCD de rol toe te schrijven om doublures te signaleren. Hiertoe is een centraal registratiesysteem een noodzakelijke eerste stap. Ook zou de inspectie van NVWA een adviserende rol kunnen spelen in het voorkomen van doublures.

2.2.2 Registratie van aantallen proefdieren en dierproeven

Koppeling registratiesysteem en NVWA Zo doende databank

Om meerwaarde te creëren zou het centrale registratiesysteem gekoppeld moeten worden aan de NVWA Zo doende databank. Voordelen van een koppeling zijn onder andere dat de traceerbaarheid van een gehele dierproef verbeterd zou worden (het maakt duidelijk of een goedgekeurde dierproef ook daadwerkelijk is uitgevoerd) en er kunnen projectdossiers opgesteld worden waarbij alle informatie over een dierproef inzichtelijk wordt. Punt van aandacht is dat er geen extra administratieve handelingen bij moeten komen, het zou juist tot een efficiëntere administratie moeten leiden.

Aanpassingen NVWA 'Zo doende' databank

De bestaande NVWA Zo doende databank zou aangepast moeten worden volgens de EU-richtlijn 2010/63/EU. Ook zouden er aanpassingen gedaan moeten worden om te kunnen monitoren, dit hangt samen met de voor een monitoringsprogramma benodigde informatie of indicatoren. Hier zal in het volgende hoofdstuk nader op worden ingegaan. Het zou zinvol zijn om ook 3V data toe te voegen aan de databank. Met deze informatie kan vervolgens in kaart worden gebracht of en in welke mate er in Nederland aan vervanging, vermindering en verfijning wordt gedaan. Er moeten wel definities en criteria worden opgesteld en er moeten heldere vragen komen over het gebruik van alternatieven. Tijdens inspecties van NVWA wordt veel informatie vergaard over nieuwe ontwikkelingen en alternatieven. Het is wenselijk dat deze informatie over 3V's teruggemeld wordt naar de CCD, de vergunninghouders en DEC's. Dit punt zou opgenomen moeten worden in zowel het op te zetten centrale registratiesysteem als in de bestaande NVWA 'Zo doende' databank.

2.2.3 Opslag van resultaten van dierproeven

Doel en invulling van een centrale databank

De motie behelst gestructureerde dataopslag van het proefdieronderzoek, met als doel onder meer het voorkomen van doublures. Een centrale databank hoeft echter niet het ultieme middel te zijn ter voorkoming van doublures. Het is van belang eerst een helder doel te formuleren voor het opzetten van een databank met resultaten van dierproeven, welke voor alle stakeholders een meerwaarde creëert. Afhankelijk

¹⁶ Met doublures wordt hier bedoeld het onnodig herhalen van een dierproef. Dit moet niet verward worden met het reproduceren of verifiëren van een dierproef wat om verschillende redenen van belang kan zijn voor een onderzoek.

van het doel van dataopslag moet bediscussieerd worden welke gegevens er opgeslagen moeten worden. Is het bijvoorbeeld wenselijk dat individuele diergegevens geregistreerd worden, alle ruwe data of gemiddelden? Moet de data nog bewerkt en/of gerubriceerd worden? Moet er een beoordeling op kwaliteit van de data komen? Ook openbaarheid van gegevens is een discussiepunt. Welke gegevens moeten openbaar beschikbaar komen en welke juist niet? Wanneer moet informatie beschikbaar komen, direct na het uitvoeren van een dierproef of na een bepaalde periode? Over dit type vragen moet nog besluitvorming komen.

Meningen over centrale dataopslag

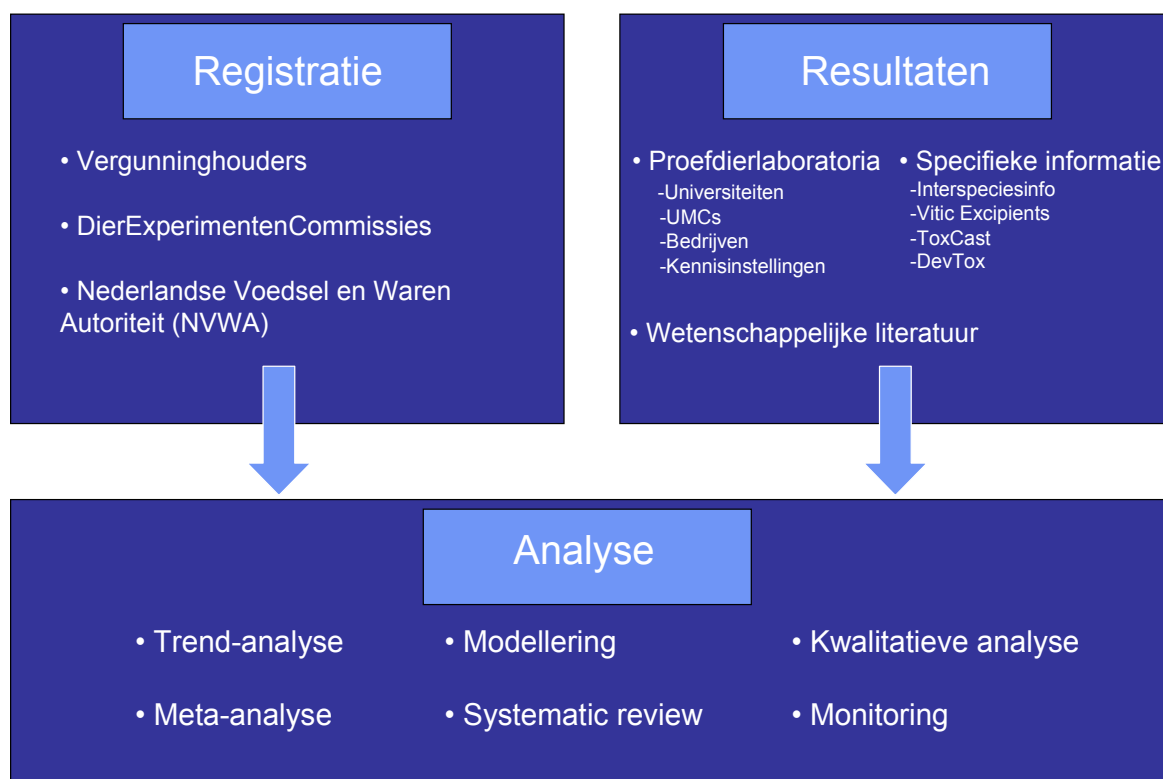
Tijdens de inventarisatiefase is in het werkveld op weerstand gestuit tegen een centrale dataopslag van resultaten van dierproeven. Redenen die hiervoor zijn gegeven, zijn dat resultaten van onderzoek niet gedeeld kunnen worden uit concurrentieoogpunt, dat veel informatie vertrouwelijk is, er is angst voor het lekken van data, bestaande data zijn niet digitaal en het opzetten en onderhoud van een centrale databank is omvangrijk en kostbaar. Er zijn echter ook meerdere voordelen te behalen met een centrale dataopslag van resultaten dierproeven, namelijk het beschikbaar komen van niet gepubliceerde data, kennisdeling, het bijhouden van veranderende inzichten en ontwikkelingen versnellen, het verbeteren van de kwaliteit van onderzoek, bijdrage aan het voorkomen van doublures en verantwoording naar derden.

Vrijwillig of verplicht

Wanneer een centrale opslag van resultaten van dierproeven opgezet wordt, speelt de discussie of gegevens vrijwillig of verplicht opgeslagen moeten worden. De meningen hierover zijn verdeeld omdat er zowel voor- als nadelen zijn van beide opties. Voordelen van vrijwillige dataopslag zijn dat vergunninghouders niet alle data in de databank hoeven te zetten, er is keuzevrijheid, en de verantwoordelijkheid hiervoor ligt bij de vergunninghouders. Een groot nadeel is dat de databank hierdoor nooit volledig zal zijn. Zodra het verplicht wordt gesteld om alle data in een centrale databank te zetten, kan deze data gebruikt worden voor onder ander het opzetten van nieuwe studies wat wellicht kan leiden tot vermindering of verfijning, voor systematic reviews, monitoring, het uitvoeren van meta-analyses, en er wordt aan de verplichting voldaan van de regeling voor gesubsidieerde projecten van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO): onderzoeksresultaten tot stand gekomen met NWO middelen dienen zo veel en zo spoedig mogelijk voor het publiek en voor verder onderzoek toegankelijk te zijn. Bij verplichte dataopslag van resultaten van dierproeven zal er regelgeving moeten komen, waarbij de verantwoordelijkheid bij de overheid ligt. Bovendien dreigt dierexperimenteel onderzoek bij verplichte nationale registratie verplaatst te worden buiten Nederland.

2.2.4 Conclusie

Er zijn veel discussiepunten naar voren gekomen tijdens de inventarisatiefase, welke vooral de uitwerking van centrale dataopslag van dierproeven in Nederland betreffen. Een overstijgend discussiepunt is het beoogde doel van dataopslag van dierproeven, welke grotendeels bepalend is voor de mening over centrale dataopslag. Er zijn wel meerdere subdoelen die bereikt kunnen worden door middel van dataopslag van dierproeven, waaronder het uitvoeren van analyses en monitoring. Figuur 1 geeft een schematisch overzicht van de gegevens van dierproeven die aanwezig zijn (registratiegegevens en resultaten van dierproeven) en welke kunnen leiden tot of bijdragen aan het uitvoeren van analyses, zoals trend-analyses, meta-analyses of monitoring.



Figuur 1. Overzicht van gegevens van dierproeven (registratie en resultaten) die kunnen leiden tot het uitvoeren van analyses

3 Monitoring en evaluatie van dierproeven, proefdieren en 3V-alternatieven

Dit hoofdstuk gaat over monitoring en evaluatie van proefdiergebruik, dierproeven en de 3V's. Maar vooral over dat laatste: de 3V's. Want zoals ook de CCD in haar advies (2012) concludeerde is de monitoring op het gebied van dierproeven en proefdieren in principe voldoende. Nederland kent immers een goede registratie van proefdiergebruik (NVWA, zie jaarlijkse Zo doende publicaties). En aan projecten waarin dierproeven worden uitgevoerd gaan onder de nieuwe Richtlijn centraal vergunningen verleend worden. Dat vormt de basis voor centrale registratie onder de nieuwe CCD, waardoor monitoring op dat vlak ook een verbeteringsslag zal ondergaan (zie voorgaande Hoofdstuk "dataopslag van proefdieronderzoek"). Om het nog ontbrekende inzicht te verkrijgen dat nodig is om de resterende vragen vanuit maatschappij en politiek te kunnen beantwoorden biedt het regelmatig uitvoeren van trendanalyses op bestaande proefdierdata voldoende mogelijkheden (wetenschappelijke trendanalyse, Hendriksen en Komduur 2009). Ingewikkelder ligt het voor het volgen van ontwikkelingen op het vlak van de 3V's. Om de ontwikkelingen in dat veld te volgen is nog geen systematische aanpak beschikbaar, in Nederland, noch elders in de wereld. Daarom zal dit hoofdstuk voornamelijk over het bepalen van indicatoren (meetbare aspecten) voor 3V-alternatieven voor dierproeven gaan. De basis voor goede monitoring en evaluatie wordt gevormd door een set van indicatoren die informatie geven over belangrijke onderwerpen binnen het gebied van de 3V's. De beschikbaarheid en de kwaliteit van achterliggende gegevens, die daarvoor verzameld en/of geregistreerd worden, is cruciaal. Daarom is gekozen om de vragen rondom dataopslag (hoofdstuk 2) en monitoring/evaluatie (dit hoofdstuk) geïntegreerd te beantwoorden. Om de mogelijke rol van de instrumenten "monitoring" en "evaluatie" te onderzoeken, worden hierna eerst een conceptueel kader betreffende monitoring en evaluatie gepresenteerd, alsmede de criteria en doelen bij indicatorbepaling besproken ("**Inleiding: een conceptueel kader**").

In het licht van achterliggende doelen worden vervolgens mogelijke indicatoren (zoals geïdentificeerd door experts o.a. uit de CCD en de stakeholdersworkshop) systematisch weergegeven. Ook wordt de selectie van indicatoren van de experts op haalbaarheid en samenhang bediscussieerd, geïllustreerd aan de hand van een uitgewerkte casus ("**Resultaten: indicatoren voor 3V**"). Tenslotte worden de resultaten in het licht van de oorspronkelijke vragen en in de toekomst benodigde stappen bediscussieerd ("**Discussiepunten**").

3.1 Inleiding: een conceptueel kader

Voor een juist begrip wordt eerst ingegaan op de meest gangbare definitie van monitoring en een begrip wat in het verlengde daarvan ligt: evaluatie.

3.1.1 *Monitoring*

Monitoring is een structurele, periodieke activiteit gericht op het borgen en verbeteren van (de kwaliteit van) werkzaamheden in standaard uitvoeringsprocessen (bron: CvB, RIVM). Bij monitoring staan indicatoren, (achteraf) meetbare aspecten, centraal. Het is een regelmatig, vaak jaarlijks, terugkerend proces, waarvan onderdelen naar believen met een andere frequentie uitgevoerd kunnen worden.

3.1.2 *Evaluatie*

Evaluatie is een meer incidentele activiteit en vindt veelal in een cyclus van enkele jaren plaats. Het spectrum van onderwerpen van evaluaties omvat zowel standaard-

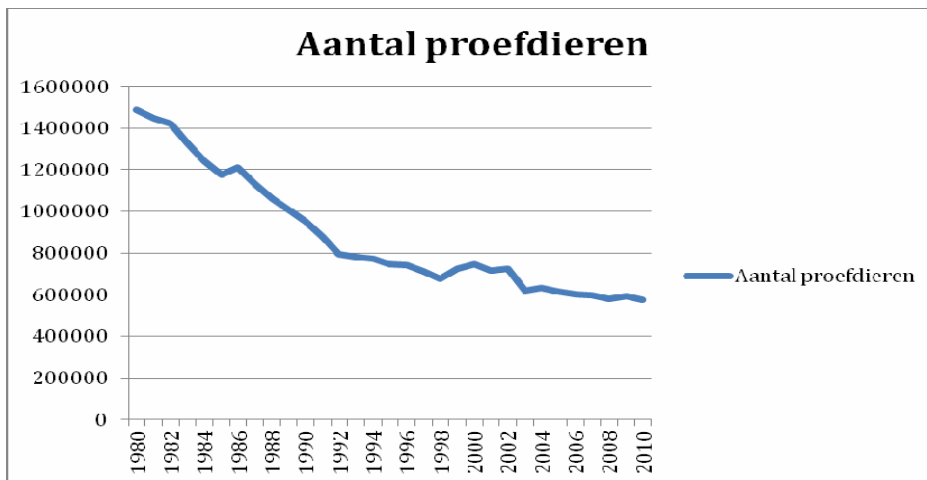
als meer variabele onderdelen, die niet altijd gekoppeld (kunnen) zijn aan indicatoren. Een belangrijk standaardonderdeel is een verdiepende analyse en interpretatie van de uitkomsten van monitoring over een tijdvak van meerdere jaren. Daarnaast kunnen additionele, meer complexe vragen beantwoord worden. Deze hebben hun oorsprong in de uitkomsten van eerdere monitors of evaluaties, contacten met stakeholders, vragen vanuit het ministerie van VWS en vragen geïnduceerd door diverse nieuwe (bv wetenschappelijke) ontwikkelingen. De antwoorden kunnen gebaseerd zijn op de voor de monitoring geregistreerde gegevens, maar ook op gegevens die met relatief grote inspanning moeten worden verkregen. Goede kennis van onderzoeksmethoden en analysetechnieken zijn belangrijke voorwaarden voor een goede evaluatie. Ook de onafhankelijkheid en deskundigheid van de evaluator dient gegarandeerd te zijn.

3.1.3 *Indicatoren: bepaling, doelen en criteria*

Indicatoren zijn (achteraf) meetbare aspecten, die ontwikkelingen kunnen signaleren. Voor het proefdiergebruik en (onder de nieuwe Richtlijn) projecten waarin dierproeven worden gedaan worden de belangrijkste indicatoren al gemonitord. Voor monitoring om de invloed van (wetenschappelijke) vooruitgang op 3V-gebied op het proefdiergebruik te meten moeten eerst indicatoren bepaald worden. Zo kan bijvoorbeeld een verminderd aantal dieren met ernstig ongerief een indicator zijn voor succesvolle Verfijning. En een dalend aantal gebruikte proefdieren kan een indicator zijn voor succesvolle Vervanging alsook Vermindering. Maar de relatie tussen de kwantitatieve data (minder diergebruik) en de betreffende V's is meestal geen 1-op-1 relatie. Aangezien er vrijwel altijd meerdere factoren tegelijkertijd spelen, is evaluatie een onontkoombare volgende stap, en is de kans op het vinden van een causaal verband zeer klein. Naast de 3V's in het algemeen is aandacht besteed aan het ontwikkelen van indicatoren die de impact van beleidsmaatregelen op 3V kunnen monitoren.

De relatie tussen indicatoren en de 3V's: een puzzel.

Het onderscheid tussen Vervanging en Vermindering is op indicator-niveau lastig te maken, beide hebben immers als gemeten effect "minder diergebruik". Er zijn data nodig over "hoeveelheid informatie per gebruikt proefdier" om het onderscheid te maken. Om hier inzicht in te krijgen is het "aantal publicaties per dier" onderzocht, en dat blijkt toe te nemen (Carlsson et al 2004). Ook een eerste grove inschatting van de getallen in Nederland duidt daarop, zie figuur 2 voor het aantal proefdieren, en figuur 3 voor het aantal publicaties over dierstudies (fig. 2 en 3). Dit fenomeen is echter van meer factoren afhankelijk dan alleen van de hoeveelheid data per dier. Zo zijn de incentives voor onderzoekers gericht op het publiceren van artikelen, het liefst veel en met hoge impact. Dit leidt wellicht tot "opsplitsen" van een dierstudie over meerdere publicaties.



Figuur 2: het aantal proefdieren gebruikt in Nederland (bron: Zo doende, NVWA)



Figuur 3: het aantal publicaties van een Nederlandse (eerste of laatste) auteur over een dierstudie (vanaf 1986 op deze manier doorzoekbaar) Search in PubMed middels een systematische zoekstrategie i.s.m. Syrcle, Nijmegen.

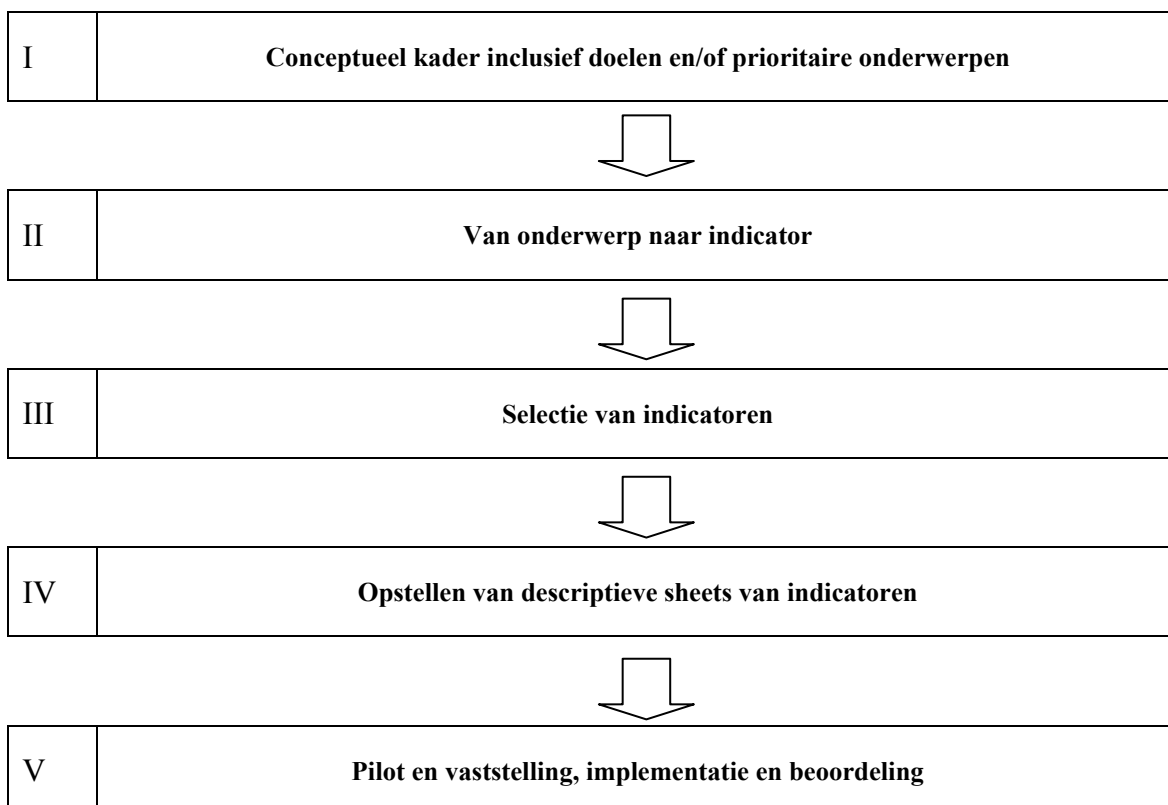
Indicatoren kunnen op verschillende manieren ontwikkeld worden. Een praktische aanvieligroute is het gebruik maken van bestaande gegevensbestanden als bron voor

indicatoren. De jaarlijkse uitgave Zo doende van de NVWA betreffende proefdiergebruik behoort tot de belangrijkste bronnen. Daarnaast is het nuttig om een theoretische exercitie uit te voeren om na te gaan wat idealiter goede indicatoren zouden zijn. Beide wegen zijn voor dit onderzoek bewandeld.

Om te komen tot een methodiek om indicatoren te kunnen bepalen en ontwikkelen kan ook gekeken worden naar de gezondheidszorg (Gijsen et al 2009), waaruit de onderstaande voor 3V relevante stappen gedestilleerd zijn (Fig 4). Om monitoring en evaluatie als instrumenten voor het in kaart brengen van het 3V gebied in te gaan zetten, is het nemen van de volgende stappen relevant:

- Vaststellen van een conceptueel kader inclusief doel(en) dan wel prioritaire onderwerpen waar de indicatoren zich op moeten richten (blok I, Fig 4)
- Van onderwerp naar indicator (blok II, Fig 4): een (set van) potentiële indicator(en) wordt opgesteld die informatie geeft over de 3V's
- De beste indicatoren, tezamen een complete set, worden geselecteerd (blok III, Fig 4)
- Van de beste indicatoren worden zogenaamde "descriptive sheets" opgesteld, en ze worden beoordeeld (blok IV, Fig 4)
- Na een pilot en vaststelling van de definitieve indicatorenset worden ze geïmplementeerd en met regelmaat beoordeeld (blok V, Fig 4).

De scope van het onderhavige onderzoek beslaat deel I-III van figuur 4.



Figuur 4: Methodiek voor indicator-ontwikkeling voor de 3V's (aangepast m.b.v. Gijsen et al 2009)

De selectie van potentiële indicatoren kan plaatsvinden op basis van verschillende criteria. Zo kan de *reikwijdte* van het meetbare aspect waar de indicator informatie over levert worden bepaald. Is dat aspect slechts een *signaal* dat er iets gaande is op het vlak van (een van de) *V's*, is het een aspect dat een redelijke impact (*interim impact*) in het 3V-veld signaleert, of signaleert het een *mature impact* op (een van de) *V's* of op de wetenschap in het algemeen (*better science*)? Die laatste toevoeging is essentieel aangezien veel innovatief onderzoek dat bij kan dragen aan de 3V's (zoals onderzoek met stamcellen) daar, vaak onbewust, niet bij wordt ingedeeld. En uiteindelijk zijn dieren slechts een model, vaak met vele beperkingen, en ontstijgt de "beste wetenschap", op enige termijn, dit niveau.

Ook de relevantie van de indicatoren kan worden beoordeeld. Is het een goede indicator voor de 3V's en "betere wetenschap"? Daarnaast zijn haalbaarheid (beschikbaarheid van benodigde gegevens) en meetbaarheid (is de indicator uit te drukken in een getal) belangrijke criteria. Tenslotte moet bovendien de totale indicatorenset compleet zijn, zodat de belangrijkste doelen worden gediend en alle 3 de *V's* gedekt zijn. Achterliggende doelen kunnen van uiteenlopende aard zijn en variëren tussen de verschillende stakeholders. Maar openheid en transparantie, het afleggen van verantwoording, en het bevorderen van de 3V's en goede wetenschap zijn gemeenschappelijke doelen die met zowel verbeterde dataopslag (hoofdstuk 2) als met monitoring en evaluatie (dit hoofdstuk) beoogd worden, en die eenieder onderschrijft.

3.2 Resultaten: indicatoren voor 3V

Hieronder worden de resultaten van dit onderzoek besproken. Als eerste het vaststellen van doelen en onderwerpen en het opstellen van een indicatorenoverzicht en -selectie. Beide zijn besproken en aangevuld in de stakeholdersworkshop (11 okt 2012, op het ministerie van VWS).

3.2.1 Doelen en prioritaire onderwerpen

Er zijn verschillende doelen die met monitoring dan wel evaluatie van 3V's beoogd kunnen worden. De eerste vier van onderstaande lijst werden unaniem gedeeld door betrokken stakeholders, en ook van de andere genoemde onderwerpen was men van mening dat die gedekt moeten worden:

- betere wetenschap. De effecten van de ontwikkelingen die de indicatoren meten kunnen in reikwijdte variëren van slechts een signaal (output zoals het aantal publicaties), tot interim impact (bv een instituut dat nieuwe 3V methoden gebruikt) tot mature impact (bv een nieuw, gevalideerd model of nieuwe baanbrekende wetenschappelijke ontdekkingen die diergebruik overbodig maken);
- bevorderen 3V's;
- maatschappelijk verantwoording;
- openheid en transparantie, bijvoorbeeld richting de burger maar ook voor wetenschappers onderling, en vanuit de overheid, funding bodies, en vanuit bedrijven;
- bevorderen van de juiste cultuur (inclusief middelen en faciliteiten);
- implementatie van een 3V-alternatief in wetgeving en richtlijnen;
- effectiviteit van beleid bepalen, wat is het effect van onderzoeksgelden of Codes of Practice;
- bewustzijn bevorderen en attitudevorming (m.n. bij studenten en onderzoekers).

In aanvulling hierop zou ook nog gedacht kunnen worden aan "het vergroten van de bekendheid in en betrokkenheid van verschillende wetenschapsgebieden bij de 3V's" als mogelijk doel. Monitoring is niet het enige middel dat kan bijdragen aan bovenstaande doelen, zo kan het uitreiken van prijzen bijvoorbeeld ook bijdragen aan zichtbaarheid en bewustzijn.

Voor dierproeven/proefdieren is een aantal van bovenstaande doelen (maatschappelijke verantwoording, transparantie) al gedekt door de huidige (dan wel die onder de a.s. nieuwe Richtlijn) monitoring. Het verkrijgen van inzicht in

meerjarige trends in bestaande data zou hier voor dit gebied nog aan toe kunnen worden gevoegd.

3.2.2 *Van onderwerp naar indicator*

In onderstaande tabel zijn mogelijke indicatoren voor het gebied van de 3V's, zowel algemene 3V-ontwikkelingen (zoals in het wetenschappelijke veld) alsook 3V-ontwikkelingen in het kader van beleidsmaatregelen, weergegeven. Indicatoren op het gebied van dierproeven/proefdieren worden compleet geacht, behalve dat er meer mee gedaan kan worden. Zo kan door met regelmaat trendanalyses op de monitoringsdata (uit Zo doende) uit te voeren meer inzicht ontstaan.

Aan onderstaand overzicht hebben het CCD-advies (2011), het NC3R-framework (2012), gesprekken met experts en input tijdens de workshop bijgedragen. In onderstaand overzicht is voor een systematische indeling gekozen op basis van de reikwijdte van het meetbare aspect waar de indicator informatie over levert. De categorieën op basis van reikwijdte zijn "signaal", "interim impact" en "mature impact (NC3R 2012).

	Indicatoren gerelateerd aan 3V- ontwikkelingen in het veld	Indicatoren gerelateerd aan 3V-beleidsmaatregelen
Outcome: mature impact (3V's)	Vervanging: - aantal dieren dat niet meer gebruikt wordt (per techniek/procedure/test/stof) - meta-analyse per biomedisch (sub)gebied Vermindering: - procentuele afname van diergebruik (per techniek/procedure/test/stof) - meer data per dier Verfijning: - minder ernstig ongerief - meer welzijn, objectief gemeten - substitutie door evolutionair minder complex organisme Betere wetenschap/innovatie: - grote ontdekkingen die wetenschap en dus ook 3V vooruit helpen	Vervanging: - aantal dieren dat niet meer gebruikt wordt (per techniek/procedure/test/stof) - meta-analyse per biomedisch (sub)gebied Vermindering*: - procentuele afname van diergebruik (per techniek/procedure/test/stof) - meer data per dier Verfijning: - minder ernstig ongerief - meer welzijn, objectief gemeten - substitutie door evolutionair minder complex organisme Betere wetenschap/innovatie: - grote ontdekkingen die wetenschap en dus ook 3V vooruit helpen
Outcome: interim impact	- aantal nieuwe geïmplementeerde 3V-methoden in onderzoeksinstituten/instellingen - aantal publicaties waarin een nieuwe 3V- methode daadwerkelijk gebruikt wordt - aanpassingen van richtlijnen op basis van 3V	- gerichte vragen aan vergunninghouders over toepassing van 3V-methoden Vervanging/Vermindering: - effect van Code of Practice in betreffende toepassingsgebied
Output: signaal	- aantal art 9 (WoD) functionarissen relateren aan proefdiergebruik - aantal wetenschappelijke gepubliceerde 3V-artikelen, ook gerelateerd aan onderzoeksbudget - aantal (wetenschappelijke publicaties over) nieuwe modellen, methoden, technologieën - aantal betrokken onderzoeksgebieden en -disciplines in 3V-publicaties - toename van awareness/attitude - aantal publicaties per gebruikt dier* - inspectie van een bepaald gebied door NVWA* - gerichte 3V-inspectie door gespecialiseerde inspecteur* - cultuur en 3-budget binnen onderzoeks-instellingen*	- aantal binnengekomen subsidie-aanvragen per V of per euro - aantal wetenschappelijke gepubliceerde 3V-artikelen uit gesubsidieerd onderzoek - aantal (wetenschappelijke publicaties over) nieuwe modellen, methoden, technologieën uit gesubsidieerd onderzoek - percentage onderzoek(sgeld) 3V versus dierexperimenteel onderzoek

Tabel 2: Overzicht van potentiële indicatoren voor het gebied van de 3V's, uitgesplitst in algemeen en beleidsgerelateerd, en ingedeeld naar reikwijdte van het meetbare aspect waar de indicator informatie over levert.

** Deze indicatoren werden tijdens de workshop naar voren gebracht/gepresenteerd door individuele deelnemers. Daardoor zijn zij niet volledig meegenomen in het selectieproces zoals beschreven in de volgende paragraaf. Dit zegt echter niets over hun mogelijke waarde.*

3.2.3 Selectie van indicatoren

In onderstaand overzicht (tabel 3) zijn de indicatoren weergegeven die tijdens de workshop als meest relevant gezien werden om ontwikkelingen op 3V-gebied te monitoren.

Indicator	Reikwijdte	onderwerp	Methode/type** data
1: Meta-analyse en evaluatie* per gebied	Mature impact	3V en betere wetenschap	Evaluatie (kwalitatief, expert opinions), bestaande en nieuwe data
2: Geïmplementeerde methoden in onderzoeksinstituten	Mature impact	3V	Monitoring, nieuwe data
3: Diergebruik per procedure/test/stof	Mature impact	Vermindering	Monitoring, nieuwe data of evaluatie bestaande data
4: Welzijn objectief gemeten	Mature impact	Verfijning	Monitoring, nieuwe data
5: Substitutie door minder complex organisme	Mature impact	Verfijning	Monitoring, nieuwe data of evaluatie bestaande data
6: Publicaties waarin nieuwe 3V- methoden daadwerkelijk worden gebruikt	Interim impact	3V	Monitoring, nieuwe data
7: Effect van Code of Practice	Interim impact	Beleidsmaatregelen	Monitoring, nieuwe data
8: Aanpassingen Richtlijnen	Interim impact	Implementatie	Evaluatie bestaande data
9: Toename bewustzijn/begrip	Signaal	Attitude en bewustzijn	Monitoring, nieuwe data

Tabel 3: Geselecteerde 3V-indicatoren weergegeven op reikwijdte, met onderwerpen en methode, inclusief type benodigde data (bestaand dan wel nieuw).

** Bij de meta-analyse wordt evaluatie door experts (i.p.v. simpelweg monitoren) noodzakelijk geacht*

*** Nieuwe data zijn data zoals die tot op heden niet worden verzameld*

Van de geselecteerde indicatoren zijn de haalbaarheid (de beschikbaarheid van gegevens) en de meetbaarheid (is het uit te drukken in een getal) ook besproken. Deze werden als volgt ingeschat:

- meta-analyse per biomedisch onderzoeksgebied wordt direct gekoppeld aan daarop volgende evaluatie door experts. Pas dan kan inzicht worden verkregen in welke (wellicht op termijn meetbare) aspecten een rol spelen in het bereiken van een *mature impact* op de 3V's dan wel betere wetenschap. Haalbaar is het alleen met relatief veel inspanning, en de meetbaarheid is (in eerste instantie) laag, omdat de noodzakelijke evaluatie zeer kwalitatief is. Het voldoet aan meerdere doelen, waaronder betere wetenschap, openheid/transparantie, maatschappelijke verantwoording en attitude/bewustzijn.

- Het effect van het uitbrengen van een 'Code of Practice' relateren aan proefdiergebruik in betreffend onderzoeksgebied geeft inzicht in effectiviteit van 3V beleidsmaatregelen. De reikwijdte is redelijk groot (*interim impact*), en de haal- en meetbaarheid lijken goed. Het voldoet o.a. aan doelen: effectiviteit 3V-beleidsmaatregelen, openheid/transparantie en maatschappelijke verantwoording.

- Het in kaart brengen van aanpassingen van richtlijnen op basis van 3V-onderzoek geeft inzicht in implementatie, de reikwijdte is redelijk groot (*interim impact*). Ook dit lijkt goed haalbaar, zij het met redelijk grote inspanning, en goed meetbaar. Voldoet o.a. aan doelen: betere wetenschap, maatschappelijke verantwoording, vergroting implementatie en effectiviteit 3V-beleid.

- Toename bewustzijn/begrip van 3V-ontwikkelingen. Dit geeft inzicht in attitude en bewustzijn, maar de reikwijdte is beperkt (*signaal*). Het is haalbaar, maar met redelijk grote inspanning, en meetbaar. Voldoet aan doelen: attitude/bewustzijn.

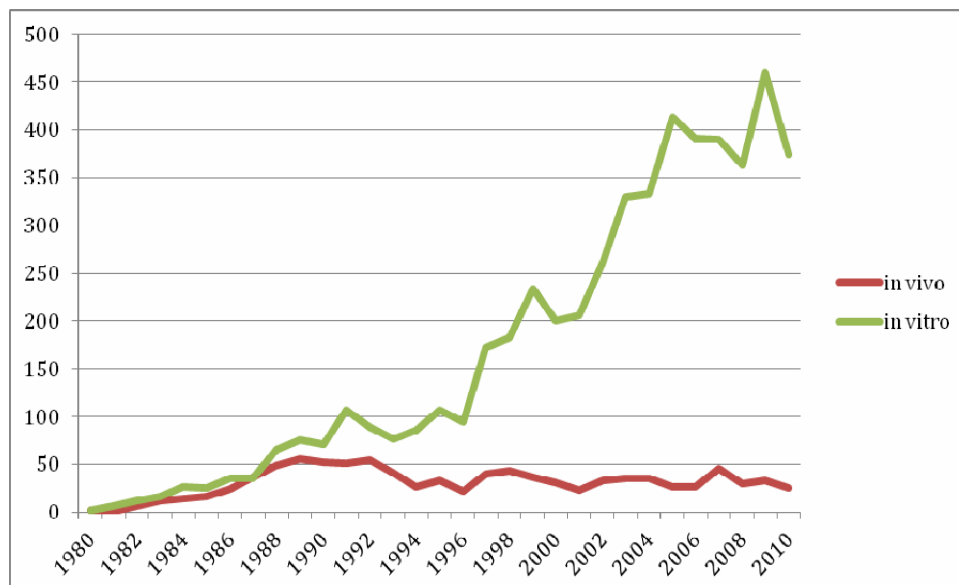
De volgende indicatoren werden als minder, maar toch nog als redelijk kansrijk beoordeeld:

- Diergebruik per procedure/test/stof. Betreft: Vermindering. Reikwijdte: *mature impact*.
- Welzijn objectief gemeten. Betreft: Verfijning. Reikwijdte: *mature impact*.
- Substitutie door een evolutionair minder complex organisme. Betreft: Verfijning. Reikwijdte: *mature impact*.
- Aantal nieuwe, geïmplementeerde 3V methoden in onderzoeksinstituten/-instellingen. Betreft: betere wetenschap, (een van de) V's. Reikwijdte: *interim impact*.
- aantal publicaties die het gebruik van nieuwe 3V methoden beschrijven. Betreft: (een van de) V's. Reikwijdte: *interim impact*.

Een aantal van de indicatoren die aspecten met minder reikwijdte meten, kunnen ook (deels) gedekt worden door een meta-analyse gevolgd door evaluatie, hierboven genoemd als meest kansrijke (en meest bewerkelijke) indicator. Om de haal- en meetbaarheid van een indicator in de realiteit te testen is een casus uitgevoerd (zie kader). Daaruit blijkt dat zelfs voor een duidelijk omschreven, succesvolle casus, namelijk van de vervanging van een veelgebruikte in vivo-methode, het niet mogelijk is die zichtbaar te maken in de beschikbare data.

Casus: een Code of Practice voor het verkrijgen van monoklonale antilichamen

In 1989 is in goed overleg en gedragen door vele stakeholders een maatregel ter vervanging van een in vivo procedure genomen. In die jaren was het gebruik van monoklonale antilichamen in opkomst, waarvan de productie in de buikholte van muizen plaatsvond, dat met zeer ernstig ongerief gepaard ging. De vervanging van die productie door een in vitro methode werd verwoord in een Code of Practice, die goed werd nageleefd. Na enkele jaren volgde het wettelijke verbod. Experts zijn overtuigd dat de Code of Practice veel dieren(-leed) gespaard heeft. Maar ondanks dit succes en duidelijke kaders blijkt kwantitatieve evaluatie achteraf met de bestaande (niet-specifieke) data niet mogelijk. De timing van het instellen van de Code was erg goed, namelijk tijdens de opkomst van een techniek, waarvan terecht gedacht werd dat die zeer veel gebruikt zou gaan worden. Maar juist daardoor lijkt het effect (zie figuur 5, lijn "in vivo") nihil: het aantal in vivo experimenten blijft stabiel. Dat dit zonder de Code ongetwijfeld zou zijn toegenomen (zie ook de toename van de "in vitro" lijn), gezien de algemene toename in het gebruik van monoklonale antilichamen over de tijd, is echter aannemelijk. De parallel met de huidige stabilisatie van het aantal gebruikte proefdieren dringt zich op: ook daar zou de conclusie kunnen worden getrokken dat er dus niks gebeurt aan 3V's. Maar het is daar eerder een stelsel van positief en negatief werkende factoren die tezamen stabilisatie tot gevolg hebben. Het aantal bespaarde muizen zou anders trouwens in het niet gevallen zijn bij de grote aantallen die Zo doende registreert. Een dergelijk proces blijkt alleen te monitoren door specifiek het diergebruik voor dat doel te registreren (zoals vanaf 1997 is gebeurt, te laat om het effect van de Code te monitoren), kortom extra werk te starten met een nulmeting voordat de te onderzoeken maatregel ingaat. Achteraf is alleen evaluatie door experts mogelijk. Beide methodes vragen een investering.



Figuur 5: het aantal publicaties waarin een Nederlandse auteur bij betrokken is (search in Scirus, full text) waarin m.b.v. een in vivo methode monoklonale antilichamen werden geproduceerd (rode lijn), en middels een in vitro methode (groene lijn).

3.3 Discussiepunten

De selectie van 3V-indicatoren (tabel 3) is divers en is te meten middels het genereren van nieuwe data dan wel evaluatie van (nieuwe en) bestaande data. Bestaande monitoring volstaat niet. Beoogde doelen en onderwerpen voor het gebied van de 3V's zijn middels deze selectie redelijk afgedekt, maar de uitvoering zal gepaard gaan met een relatief grote inspanning en geen kwestie van de korte termijn zijn.

- In de voorgestelde selectie staat het eerste en meest veelomvattende proces centraal: de meta-analyse inclusief evaluatie per vakgebied. Deze evaluatie kan zo opgezet worden dat de indicatoren 3-5 en eventueel 8 (zie tabel 3) daarin meegenomen kunnen worden. Een dergelijke aanpak kan, met betrokkenheid van de juiste experts onder auspiciën van de CCD en tezamen met de wetenschappelijke trendanalyse (Hendriksen en Komduur 2009) een basis vormen voor monitoring van de 3V's. Deze investering levert waarschijnlijk specifiekere en makkelijker te meten indicatoren per gebied op. Want het lijkt logisch dat per gebied (fundamenteel onderzoek, regulatorisch onderzoek, onderwijs) of per onderzoeksveld (van humane ziekten tot risicobeoordeling) de indicatoren verschillen. Te zijner tijd kan implementatie van specifiekere indicatoren worden overwogen.
- De aandacht voor indicatoren voor effecten van beleid op de 3V's is in de huidige selectie wat beperkt. Beleidsmaatregelen als de Codes of Practice monitoren is een goede start. Gezien de complexiteit van de hierboven beschreven casus is het aan te bevelen de effecten vanaf het moment van ingaan van de maatregel te monitoren. Dat zou meegenomen moeten worden wanneer er overwogen wordt om in breed overleg weer Codes of Practice op te gaan stellen. Alle partijen zoals die destijds vertegenwoordigd waren, en alle mogelijke informatie dus inclusief positieve observaties vanuit inspecties, zouden daarbij betrokken moeten worden.
- Monitoring van 3V-effecten en output vanaf de start is ook een goed uitgangspunt voor gesubsidieerd onderzoek, dat in bovenstaand indicatoren-overzicht niet erg aan bod komt. Het monitoren daarvan middels prestatie-indicatoren zoals door ZonMw in gang gezet kan daarbij als voorbeeld dienen. De stand van de wetenschap zoals bij de projectaanvraag middels literatuurstudie in kaart gebracht, geeft inzicht in het proefdiergebruik voor dat werkveld, en kan in de tijd vervolgd worden, bij voorkeur ook na afronding van een project.
- De implementatie van de nieuwe Richtlijn en bijbehorende centrale registratiesysteem en koppeling van databases lijkt een logisch moment om extra informatie over de 3V's te verzamelen, zoals over geïmplementeerde nieuwe methoden bij instellingen (indicator 2, tabel 3). Instellingen brengen tegenwoordig steeds vaker hun 3V inspanningen in kaart voor het proefdierkundig jaarverslag, zowel als onderdeel van de KNAW "Code Openheid" als uit het oogpunt van maatschappelijk verantwoord ondernemen. Deze informatie, tezamen met andere nieuwe informatie die onder de Richtlijn geregistreerd gaat worden zoals het aantal actieve art 9 onderzoekers, krijgt een plek in de centrale database. Dit vergroot de basis voor monitoring en evaluatie.
- Het systematisch in kaart brengen van de wetenschappelijke literatuur kan ook zinvolle data opleveren over het gebruik van nieuwe methoden (indicator 6 tabel 3), het minimaliseren van diergebruik (de Vries et al 2012) of de betrokkenheid van verschillende vakgebieden bij de 3V's. Ook is de verhouding tussen dierexperimentele publicaties en 3V-publicaties wellicht illustratief voor verschuivingen tussen in vitro en dierexperimenteel onderzoek. Dit wordt extra informatief als het gecorrigeerd kan worden aan financiële stromen. Gelijktijdig is het van belang dat het publiceren van "meaningful negative results" aandacht krijgt, zodat er geen bias in de

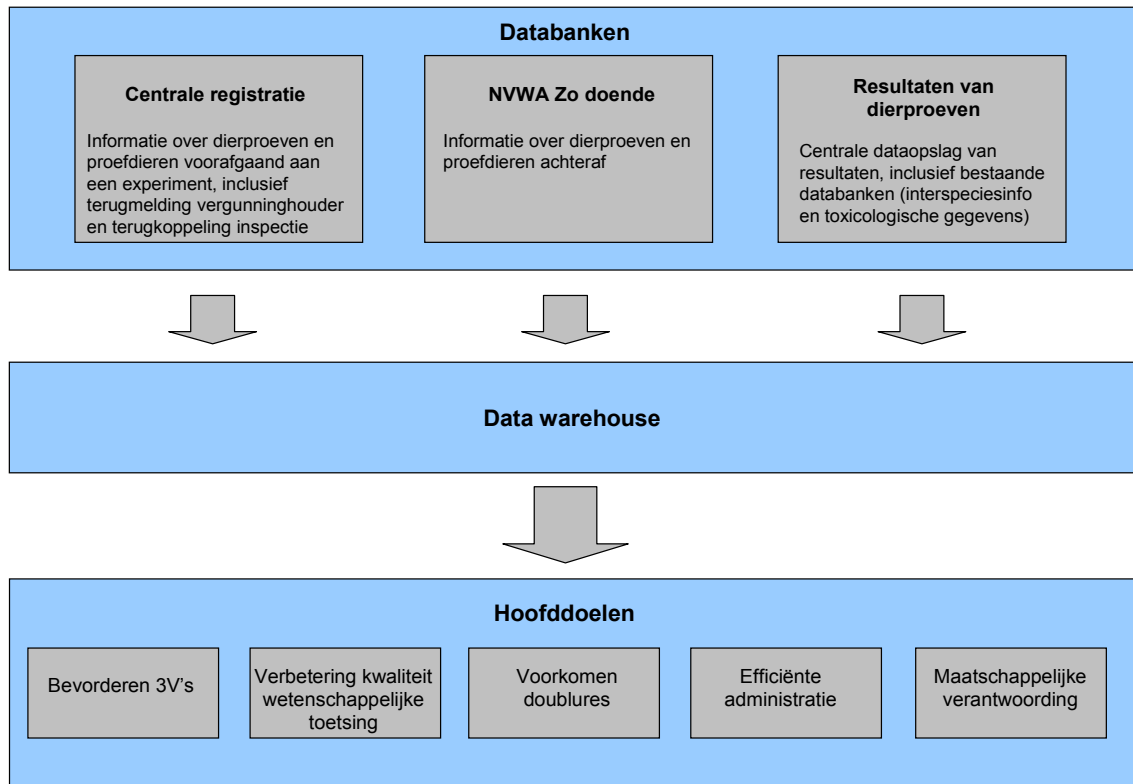
- beschikbare literatuur zit. Dit is nu zowel internationaal in opkomst, en in Nederland wordt het door ZonMw gestimuleerd.
- Tot slot kan attitude (indicator 9) en bewustwording, zoals op dit moment aan de Universiteit Utrecht voor en na de artikel 9 cursus plaatsvindt, een signaalfunctie hebben hoe de kennis van en de belangstelling voor de 3V's ervoor staat.

Voordat bovengenoemde indicatoren in een monitoringsprogramma opgenomen worden, zijn de resterende stappen uit figuur 4 (blz 23) nog van belang. Per indicator kan het opstellen van descriptieve sheets behulpzaam zijn, zoals in de gezondheidszorg gebeurt. Het werkblad van de European Common Health Indicators (http://ec.europa.eu/health/indicators/echi/index_en.htm) bevat beknopte en gestandaardiseerde meta-informatie (definitie, rationale, berekening, data beschikbaarheid etc), en werkt kwaliteitsbevorderend. Het AIRE instrument (Appraisal of Indicators through Research and Evaluation) bevat een handleiding voor het ontwikkelen van nieuwe en een checklist voor bestaande indicatoren (de Koning et al 2007). Aspecten als de validiteit en betrouwbaarheid, het testen in praktijk en de wetenschappelijke onderbouwing komen in AIRE aan bod. Aanpassing van deze sheets aan het vakgebied van de 3V's en het invullen ervan kunnen richtinggevend werken voor het 3V-monitoringssysteem. Daarna kan worden overgegaan op definitieve beoordeling en implementatie.

4 Advies

4.1 Dataopslag van dierproeven

Aan het NKCA is gevraagd bestaande databanken te evalueren en een advies uit te brengen over welke stappen in het perspectief van de uitvoering van de motie het meest geëigend lijken. Uit de inventarisatie is gebleken dat het terrein van dataopslag van (resultaten van) dierproeven omvangrijk is, het gaat zowel om bestaande databanken als om nieuw op te zetten databanken. Het is zaak om zo efficiënt mogelijk gebruik te maken van de databanken die er zijn en om de nieuw op te zetten databanken zo in te richten dat ze van meerwaarde zijn. Daarnaast is het van belang om de databanken zodanig te combineren en/of te koppelen dat er meerdere doelen bereikt kunnen worden. Hiervoor zou een datawarehouse een geschikt middel kunnen zijn. Een datawarehouse is een verzameling van gegevens (uit databanken) die gebundeld, gesynchroniseerd en verwerkt worden, wat vervolgens leidt tot het behalen van gestelde doelen. Hoofddoelen die onderscheiden kunnen worden zijn: 1) het bevorderen van de 3V's, 2) het verbeteren van de kwaliteit van de wetenschappelijke toetsing, 3) het bevorderen van kennisuitwisseling en daarmee bijdragen aan voorkomen van doublures, 4) een efficiënter administratieproces en 5) openheid en maatschappelijke verantwoording. Figuur 6 laat een weergave zien van een data management systeem zoals dat er voor dataopslag van dierproeven uit kan zien.



Figuur 6: Data management systeem van dataopslag van dierproeven

In dit data management systeem is van drie databanken uitgegaan, maar hier kunnen ook andere relevante databanken aan toegevoegd worden. De databanken die opgenomen zijn in het data management systeem zijn:

1. **Centrale registratie**
Het is van meerwaarde als er een uniforme centrale registratie zou komen van dierproeven voorafgaand aan een experiment. Hierin zou ook de samenvatting/terugmelding van de vergunninghouder, de terugkoppeling van de inspectie van NVWA, de deskundigheid van de onderzoekers en verzorgers en 3Vinformatie opgenomen moeten worden.
2. **NVWA Zo doende**
De NVWA 'Zo doende' databank is de enige bestaande databank in dit data management systeem. De huidige databank zou aangepast moeten worden volgens de EU-richtlijn 2010/63/EU, en toevoegingen voor een monitoringsprogramma en 3V data zouden zinvol zijn.
3. **Resultaten van dierproeven**
Er zijn bestaande databanken die een deel van de resultaten van dierproeven bevatten, zoals fysiologische en toxicologische diergegevens. Deze bestaande databanken zouden onderdeel uit moeten maken van de nog op te zetten databank voor resultaten van dierproeven. Er zal echter eerst een afweging gemaakt moeten worden of deze databank daadwerkelijk opgezet moet worden. Een kosten-baten analyse zou kunnen helpen bij de besluitvorming hierover. In de afweging betreffende het al dan niet opzetten van een centrale databank voor resultaten van dierproeven, vormen de volgende kritische succesfactoren en randvoorwaarden de kaders:

- Het doel van de databank moet duidelijk omschreven zijn
- De databank moet een voordeel hebben voor alle stakeholders
- In het bijzonder moet er een meerwaarde zijn voor onderzoekers die hun data erin zetten, zoals het verkrijgen van een betere study design, toegang tot soortgelijke data of advies over de analysemethode
- De databank moet gebruikersvriendelijk zijn
- De databank moet geladen kunnen worden vanuit verschillende bestaande systemen
- De mogelijkheid voor (tijdelijke) afscherming van ingevoerde data moet bestaan
- Anonimiseer waar mogelijk (bijvoorbeeld naam onderzoeker, instituut, behandeling)

Als er besloten wordt een centrale dataopslag van resultaten van dierproeven op te zetten in Nederland, maak dan zoveel mogelijk gebruik van gegevens uit bestaande databanken en laat een pilot experiment uitvoeren naar de bruikbaarheid van een databank voor resultaten van dierproeven. Vervolgens zou de uitwerking van de centrale dataopslag volgens een groei-model moeten gebeuren, waarbij steeds meer data in de databank komt. Hier zou gestart kunnen worden met het opnemen van publicaties waarin resultaten van dierproeven gepresenteerd zijn.

Eén van de doelen die bereikt kan worden door middel van een data management systeem voor dataopslag van dierproeven is een efficiënter administratieproces. Bij het inrichten van databanken en het opzetten van een data management systeem zou onderzocht moeten worden of de principes van Standard Business Reporting (SBR) toegepast kunnen worden. SBR zorgt er namelijk voor dat gestandaardiseerde opslag van gegevens daadwerkelijk leidt tot administratieve lastenverlichting (zie kader).

Standard business reporting (SBR)

De principes van Standard Business Reporting (SBR) zouden gehanteerd kunnen worden bij het opzetten van een data management systeem. SBR zorgt er namelijk voor dat gestandaardiseerde opslag van gegevens daadwerkelijk leidt tot administratieve lastenverlichting. SBR is een concept dat uitgaat van het standaardiseren van gegevens aan de bron. Het eenmaal inrichten van de bedrijfsadministratie volgens SBR zorgt voor het efficiënt hergebruik van gegevens. Zo hoeven de verschillende rapportages niet handmatig samengesteld en verzonden te worden. Het vraagt een aanvankelijke investering, maar uiteindelijk verlopen de administratieprocessen veel eenvoudiger en dus efficiënter.

Het SBR Programma is een initiatief van de overheid, maar wordt in nauwe samenwerking met marktpartijen vormgegeven. Een drietal banken (ABN AMRO, ING, Rabobank) heeft de SBR aanpak ook geadopteerd en daarnaast werken vele accountancy-organisaties, softwareleveranciers en ondernemers met SBR. Ook blijkt dat (overheids)partijen die zelf gegevens opvragen van bedrijven, graag aanhaken bij SBR. Immers, hergebruik van gegevens en techniek leidt voor iedereen tot efficiency en kwaliteitsverbetering.

Het gebruik van SBR heeft vele voordelen, zoals het verminderen van rapportage- en administratiewerk, het biedt efficiencyvoordelen: 1 keer inrichten, meerdere soorten rapportages aanleveren, borging van (betere) kwaliteit: geen interpretatieverschillen, fouten vroeg in het proces gedetecteerd, eenduidige foutafhandeling, het biedt zekerheid over ontvangst van de gevraagde rapportages, het is een toekomstvaste aanpak voor berichtenstromen tussen overheden en bedrijven en het wordt internationaal gebruikt.

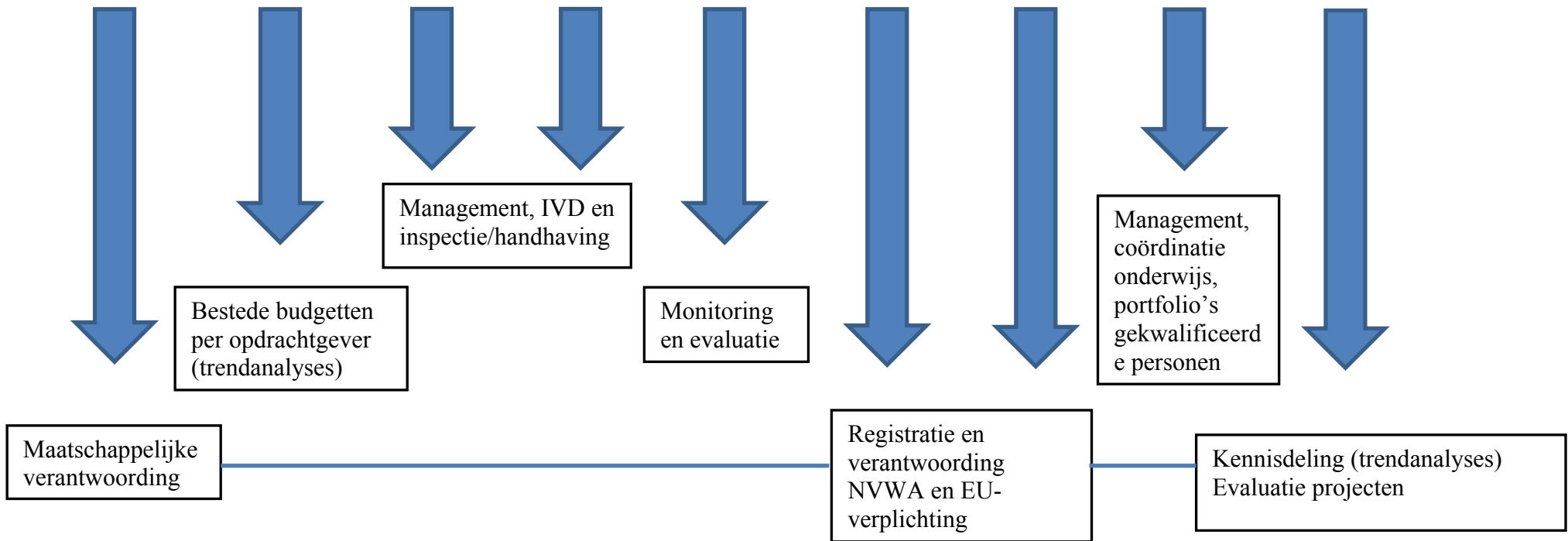
Concrete doelen die door gebruik van een managementsysteem voor dataopslag van dierproeven bereikt kunnen worden zijn:

- Voldoen aan de EU verplichting
- Uitvoering van een monitoringsprogramma, wat kan leiden tot vermindering en verfijning van proefdieren
- Een centraal registratiesysteem kan bijdragen aan het signaleren van doublures
- Door gebruik te maken van registratiegegevens en resultaten kan een verbetering komen van het study design wat kan leiden tot vermindering en verfijning
- Door een datawarehouse kunnen projectdossiers ontwikkeld worden wat leidt tot een duidelijk overzicht voor alle stakeholders
- Door terugkoppeling van de inspectie van NVWA op te nemen kan gebruik worden gemaakt van deze kennis
- Het leidt tot vermindering van lastendruk en is efficiënt voor de vergunninghouders omdat alle informatie eenmalig in een systeem gezet hoeft te worden
- De inspectie van NVWA heeft inzicht in een projectdossier, wat kan leiden tot een efficiënter toezicht en verlaging van de toezichtlast
- De wetenschappelijke toetsing kan verbeterd worden door eenvormige registratie
- Er kan meer en beter samengewerkt worden en de kennisdeling zal toenemen
- De gegevens die in de bestaande databanken staan, zoals de NVWA Zo doende databank en de interspeciesinfo databank, kunnen voor meerdere doeleinden gebruikt worden
- De opslag van resultaten van dierproeven kan wetenschappelijke fraude voorkomen
- Data die niet in wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerd worden, worden inzichtelijk gemaakt en kunnen gebruikt worden voor het opzetten van een study design
- NWO vraagt om de onderzoeksresultaten tot stand gekomen met NWO middelen zo veel en zo spoedig mogelijk voor het publiek en voor verder onderzoek toegankelijk te maken
- De kwaliteit van een study design wordt verbeterd

Een datamanagement systeem kan bijdragen aan overzicht over alle projectdossiers. Door middel van het optuigen van projectdossiers kunnen veel van de bovenstaande doelen bereikt worden. Figuur 7 geeft een overzicht van welke informatie in projectdossiers kan bijdragen aan maatschappelijke verantwoording, overzicht van bestede budgetten, management, IVD en inspectie/handhaving, monitoring en evaluatie, registratie en verantwoording NVWA en EU-verplichting, management en coördinatie onderwijs, portfolio's gekwalificeerde personen en kennisdeling.

Evaluatie per project en voorkomen doublures (vergunninghouders en CCD)

Project	Niet-technische samenvatting	Opdrachtgever Budget	Dierproeven Gepland	Proefdieren gepland	3V informatie	Dierproeven gedaan	Proefdieren gebruikt	Kwalificaties personen	Resultaten
1			A B C D E						Publicaties Richtlijnen Registratie product Data
2									
3									



Figuur 7. Resultaat van een datamanagement systeem; voorbeeld van een projectdossier en gebruik van de informatie.

4.2 Monitoring en evaluatie van dierproeven

Nederland kent sinds tientallen jaren een goed registratiesysteem voor het gebruik van proefdieren. Ook dierproeven worden goed vastgelegd, en onder de nieuwe Richtlijn zal dat op projectniveau op uniforme wijze in een nationale database gebeuren. Hier kan informatie specifiek voor de 3V's aan worden toegevoegd. Dit, samen met de koppeling van databanken en systemen, vergroot de monitorings- en evaluatiemogelijkheden. Het is daarom vooralsnog niet nodig additionele monitoringsplannen voor proefdieren/dierproeven op te stellen. Echter, trendanalyse en evaluatie van de monitoringsdata over meerdere jaren (zoals in de wetenschappelijke trendanalyse, Hendriksen en Komduur 2009) zou wel van toegevoegde waarde zijn. Niet alleen om meer inzicht te krijgen in proefdiergebruik en dierproeven, maar ook als basis om het gebied van de 3V's, wat zo nauw hiermee verweven is, beter in kaart te brengen. Op 3V-gebied vinden veel onderzoek en andere activiteiten plaats, maar dat is niet altijd even zichtbaar. Meer transparantie is wenselijk, bijvoorbeeld om te laten zien dat er gezocht wordt naar manieren om de dierproeven die nog steeds gedaan worden te vervangen, verminderen en verfijnen. En ook om de onderzoeksgelden die hiermee gemoeid zijn te verantwoorden. Maar ook dat is niet zo simpel als het lijkt. Monitoring van de 3V's kan nauwelijks bouwen op bestaande kwantitatieve data zoals die voor dierproeven/proefdieren worden verzameld. Uitgaande van die data is, om het effect van de 3V's te onderscheiden van andere effecten, altijd diepte-analyse door experts nodig. Want zelfs een bekend positief effect zoals de vervanging van een bepaalde in vivo techniek is in de huidige databestanden niet terug te zien. Zonder kwalitatieve informatie van en analyse door experts, bij voorkeur ondersteund door specifiek voor dat doel verzamelde data, is weinig zinnigs te zeggen over vooruitgang in de 3V's. Voorlopig is er voor de 3V's dus sprake van evaluatie, een intensief, kwalitatief proces. Een van de complicerende factoren is het feit dat "3V" niet een eenduidig aan te wijzen en te onderzoeken gebied is. Het is geïntegreerd in vele onderzoeksgebieden, en de 3V's zijn onderling ook zeer divers, zeker de Verfijning t.o.v. de Vervanging en Vermindering. Zo zijn er naast "3V-onderzoekers" veel andere onderzoekers die hun werk niet als 3V-onderzoek maar als innovatief onderzoek zien. Een min of meer toevallig "bijproduct" is dat het betreffende onderzoek een effect heeft op (een van de) 3V's, waar de onderzoeker zich niet altijd van bewust is. Vandaar dat behalve de 3V's in dit onderzoek ook "betere wetenschap" tot de "mature impacts" wordt gerekend. Want op termijn is wetenschap zonder diergebruik betere wetenschap, en vice versa.

4.3 Aanbevelingen

- Zet een centraal registratiesysteem op van dierproeven waarin alle gegevens staan van het onderzoeksplan, het advies van de DEC, de niet-technische samenvatting, terugkoppeling van inspectie NVWA, gegevens die nodig zijn voor monitoring van de toepassing van de 3V's, zoals nieuw geïmplementeerde technieken of modellen bij instellingen en de deskundigheid van onderzoekers en verzorgers. Dit leidt tot een uniforme digitale dataopslag van registratiegegevens die voor meerdere doeleinden gebruikt kan worden, namelijk als een projectdossier voor de vergunninghouder, als overzicht van alle aanvragen, DEC-adviezen, en NVWA-inspectie-terugkoppelingen, als databron voor het uitvoeren van analyses en monitoring, ter voorkoming van doublures en voor overzicht van de deskundigen en bijbehorende gevolgde opleidingen.
- Onderzoek welke gegevens nodig zijn voor een succesvolle toepassing van de 3V's, en of die al dan niet actief aan het registratiesysteem

moeten worden toegevoegd. Dit kan bijvoorbeeld middels het stellen van heldere vragen inclusief criteria bij invoer van een nieuwe aanvraag in het registratiesysteem. De vergaarde informatie over nieuwe ontwikkelingen en alternatieven door de inspectie van NVWA moet teruggekoppeld worden naar de CCD, alle vergunninghouders en DEC's. Uit de informatie (m.n. Zo doende) kunnen (meerjarige) trends op dierproef- en proefdiergebied worden gedestilleerd. Dit kan middels het instellen van een sleutelfunctionaris en expertpanel, die daaraan gekoppeld de 3V-ontwikkelingen in een bepaald onderzoeksgebied kunnen onderzoeken. Dit levert inzicht dat aan de vraag om maatschappelijke verantwoording tegemoet komt. Maar het kan ook ideeën genereren voor eenvoudig te monitoren indicatoren voor dat gebied, of voor een nieuwe Code of Practice. Ook kan het de benodigde focus geven aan een subsidieronde voor onderzoek, zoals de werkwijze van de Programmeringsstudie (Deleu en van Boxel 2011). Aangezien naast expert-kennis ook data uit de literatuur nodig zijn, is het van belang dat aan de bias daarin gewerkt gaat worden, door tenminste het publiceren van "meaningful negative results" te stimuleren.

- Gezien de positieve ervaringen in het verleden, zouden weer "Codes of Practice" uitgewerkt kunnen worden. Hierbij kan het op te richten Nationaal Comité een rol spelen in de communicatie naar de belanghebbenden, zoals de nieuwe EU-richtlijn het beschrijft.
- De impact op de 3V's van gesubsidieerd onderzoek moet aan de start onderbouwd en middels prestatie-indicatoren gevolgd worden, bij voorkeur ook na afloop. Er is groeiende ervaring met dit type evaluatie achteraf, waarmee vastgesteld kan worden hoe wijd verbreid een nieuwe 3V-techniek of model in onderzoek en richtlijnen is geraakt. Dit onderzoek kan arbeidsintensief zijn zoals de casus rondom de Code of Practice van monoklonalen illustreert, en daarom zou, wanneer een nieuwe 3V-techniek of model gereed is, of een beleidsmaatregel van kracht wordt, het direct instellen van een specifieke monitor overwogen moeten worden.
- Als eerste stap verder in de richting van een gestructureerd monitoringsprogramma kunnen de geselecteerde indicatoren middels het opstellen van descriptieve sheets gestructureerd worden. Wanneer kwaliteitsaspecten als validiteit en betrouwbaarheid voldoende zijn onderbouwd, en de testen in de praktijk positief doorlopen zijn, kan definitieve beoordeling en implementatie plaatsvinden.
- Laat een kosten-baten analyse uitvoeren voor het opzetten van een centrale databank voor resultaten van dierproeven.
- Als er besloten wordt een centrale dataopslag van resultaten van dierproeven op te zetten in Nederland, maak dan zoveel mogelijk gebruik van gegevens uit bestaande databanken en laat een pilot experiment uitvoeren naar de bruikbaarheid van een databank voor resultaten van dierproeven. Vervolgens zou de uitwerking van de centrale dataopslag volgens een groeimodel moeten gebeuren, waarbij steeds meer data in de databank komt. Hier zou gestart kunnen worden met het opnemen van publicaties waarin resultaten van dierproeven gepresenteerd zijn.

Referenties

Carlsson HE, Hagelin J, Hau J. Implementation of the 'three Rs' in biomedical research. *Vet Rec.* 2004 Apr 10;154(15):467-70.

"Evaluating Progress in the 3Rs: The NC3R Framework", rapport van het National Centre for the Replacement, Reduction and Refinement of Animals in Research (NC3R) uit de UK (2012)

Gijssen et al, 2009, Indicatoren voor de openbare gezondheidszorg – ontwikkeling van indicatoren uit de IGZ basisset 2007. RIVM Rapport 270131002/2009

Koning de JS, Kallewaard M, Klazinga NS (2007). Prestatie-indicatoren langs de meetlat: het AIRE instrument. *TSG*; 85 (5): 261-264.

Motie 30168, nr 39.

Programmeringsstudie Alternatieven voor dierproeven –Deel 2. Samen vervangen, verminderen en verfijnen. SAM Deleu en MMF van Boxel, 2011. RIVM briefrapport 380001002/2011.

Rapport Wetenschappelijke Trendanalyse Dierproeven. Coenraad Hendriksen en Rixt Komduur, december 2009. Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA), Universiteit Utrecht.

Reducing the Number of Laboratory Animals Used in Tissue Engineering Research by Restricting the Variety of Animal Models. Articular Cartilage Tissue Engineering as a Case Study
Rob B.M. de Vries, Pieter Buma, Marlies Leenaars, Merel Ritskes-Hoitinga, and Bert Gordijn. *Tissue Engineering Part B: Reviews.* December 2012, 18(6): 427-435.

Wet op de dierproeven, 1977.

.....
Maaïke van Zijverden | Cornelle Noorlander | Sophie Deleu
.....

Rapport 380001003/2013

NKCA
Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor Dierproeven

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

info@nkca.nl
www.nkca.nl

maart 2013

