Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Monitoring en evaluatie van dierproe en 3V-altern

Monitoring en evaluatie van dierproeven en 3V-alternatieven

Hoe breng je dat in beeld?

In Nederland werken overheid, wetenschap, bedrijfsleven en maatschappelijke organisaties samen aan het ontwikkelen en implementeren van 3V-alternatieven voor dierproeven. De 3V's staan voor Vervangen, Verminderen en Verfijnen. Dierproeven worden waar mogelijk vervangen door proefdiervrije experimenten. Als het onvermijdelijk is, worden dierproeven verricht met het minimale aantal dieren dat nodig is om een goede proef te doen (Verminderen) en worden de dieren zo goed mogelijk verzorgd en zo min mogelijk leed toegebracht (Verfijnen). Dierproeven zijn volgens de Wet op de dierproeven (Wod) al vanaf 1977 in Nederland verboden, tenzij er geen 3V-alternatieven beschikbaar zijn. Sinds die tijd is het aantal dierproeven in ons land met 60% afgenomen tot ongeveer 600.000 per jaar.

Dit is een uitgave van:

Nationaal Kenniscentrum Alternatieven
voor dierproeven
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.nkca.nl

november 2013

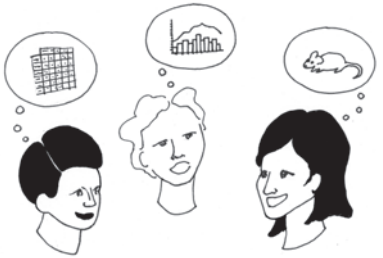
006061

De laatste jaren stagneert het aantal dierproeven in ons land. Jaarlijks worden ongeveer 600.000 dieren gebruikt voor onderzoek. Oppervlakkig beschouwd zou je de conclusie kunnen trekken dat er weinig inspanningen worden gedaan om het aantal verder terug te dringen of alternatieven te ontwikkelen. Dit klopt echter niet. Deskundigen stellen dat het aantal onderzoeken de afgelopen jaren enorm is toegenomen, maar het aantal dierproeven nauwelijks. Het lijkt erop dat onderzoekers op grote schaal en in toenemende mate diervrije modellen gebruiken in hun onderzoek.

Coenraad Hendriksen, hoogleraar Alternatieven voor Dierproeven aan de Universiteit van Utrecht en adviseur van het Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA), zegt daarover: “Waar we vroeger direct op een proefdier testten, verzamelen we nu al zoveel mogelijk informatie in het vooronderzoek met behulp van proefdiervrije methoden. Zo zijn minder proefdieren nodig. Als er niet zo veel alternatieven zouden zijn, werden er schat ik nu vier tot vijf keer zoveel proefdieren gebruikt.”

Behoefte aan inzicht

Over dierproeven zijn in ons land de nodige gegevens bekend. De Nederlandse Voedsel- en Warendienst (NVWA) brengt jaarlijks ‘Zo doende’ uit, een jaaroverzicht over dierproeven en proefdieren. ‘Zo doende’ wordt opgesteld op basis van gegevens die beschikbaar worden gesteld door instellingen die een vergunning hebben om dierproeven te doen.
In het kader van de gewijzigde Wet op de dierproeven (Wod) gaan we in Nederland nog meer gestructureerd gegevens verzamelen en vastleggen over aantallen dierproeven en proefdieren die worden gebruikt. Maar het aantal dierproeven dat jaarlijks wordt uitgevoerd, zegt op zich helaas weinig over de ontwikkeling en toepassing van 3V-alternatieve onderzoeksmethoden. Ook zeggen de cijfers niets over wat wordt bereikt met de inzet van dierproeven. Het is daarom moeilijk te beoordelen of deze inzet gerechtvaardigd was. Als je de opbrengsten van dierproeven helder in kaart zou kunnen brengen, kan ook beter de maatschappelijke discussie gevoerd worden of dat de inzet van dierproeven rechtvaardigt.



Vanuit de politiek en de maatschappij is behoefte aan meer inzicht in de ontwikkelingen en de effectiviteit van maatregelen. Alle partijen zijn het erover eens dat er meer gehaald zou moeten worden uit de gegevens die nu al worden verzameld. Een extra slag zou meer inzicht moeten geven in de ontwikkelingen op 3V-gebied en het effect daarvan op het proefdiergebruik in Nederland. Het in kaart brengen van de (impact van de) ontwikkelingen op het gebied van 3V-alternatieven staat echter zowel in Nederland als in de rest van de wereld in de kinderschoenen.

Europese richtlijn

De implementatie van de nieuwe Europese richtlijn 2010/63/EU ‘betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt’ gaat effect krijgen op de registratie van dierproeven in Nederland. De richtlijn wordt begin 2014 ingevoerd door middel van de gewijzigde Wet op de dierproeven. Met deze wet wordt onder andere de ethische toets, waarbij gekeken wordt of het belang van de proef opweegt tegen het leed dat de dieren wordt aangedaan, buiten de eigen instelling gelegd. Ook wordt een niet-technische samenvatting van dierexperimenteel onderzoek verplicht. Dit draagt bij aan de openheid en transparantie rond dierproeven. Keuzes worden zo inzichtelijk gemaakt en ook wordt duidelijker wat de opbrengst van onderzoek zou moeten zijn. Daaraan gekoppeld zou een methodiek ontwikkeld moeten worden om te checken of die opbrengst - die meestal niet in getallen is uit te drukken - ook daadwerkelijk wordt gerealiseerd.
Er is overigens nog een reden waarom getallen de komende jaren niet veel zullen zeggen. De gewijzigde wet houdt tevens een nieuwe start in: doordat een nieuwe definitie van dierproeven gaat gelden, zullen getallen niet vergelijkbaar zijn met voorgaande jaren. Verwacht wordt dat het aantal dierproeven op papier gaat stijgen.

Adviesrapport

Het NKCA heeft begin 2013 een adviesrapport uitgebracht waarin voorstellen worden gedaan voor een samenhangende benadering van dataopslag, monitoring en evaluatie van proefdiergebruik en 3V-alternatieven in Nederland. Het NKCA maakt in het adviesrapport duidelijk onderscheid tussen enerzijds dataopslag en anderzijds monitoring. De dataopslag van dierproeven en proefdieren is op dit moment in Nederland al goed

geregeld. Door een centrale registratie onder de nieuwe Centrale Commissie Dierproeven (CCD) op te zetten en dat te koppelen aan regelmatiger uitvoeren van trendanalyses op bestaande proefdierdata, wordt de monitoring op dat gebied nog beter.

Indicatoren vaststellen

Ontwikkelingen op het gebied van 3V-alternatieven blijken lastiger te monitoren. Om te komen tot een gestructureerd langjarig monitoringprogramma voor dierproeven en met name 3V-alternatieven, is het nodig om te bepalen welke specifieke data (indicatoren) zinnig zijn om te verzamelen. Hierbij is de input van experts onmisbaar. De basis van goede monitoring is een set van indicatoren die informatie geven over belangrijke onderwerpen op het gebied van de 3V's.

Verhaal achter getal

Het vinden van een set indicatoren is gemakkelijker gezegd dan gedaan. Duidelijk is dat er niet één gouden indicator is om de ontwikkeling en toepassing van 3V-alternatieven te meten. En die komt er ook niet. Dat geldt niet alleen voor indicatoren voor 3V-alternatieven. Eppo Bruins van technologiestichting STW zegt over de zoektocht naar mogelijkheden van het gebruik van indicatoren voor kennisvalorisatie (kennisbenutting): "Startpunt is dat één gouden indicator niet bestaat en dat achter ieder getal een verhaal zit. Heeft meten dan wel zin? Wordt dat dan niet allemaal boterzacht? Allerminst. Getallen zijn hulpmiddelen, startpunten om met elkaar in gesprek te komen. En verschillen zijn er om uit te leggen. Een werkelijkheid die wordt gereduceerd tot indicatoren is armoedig. Een werkelijkheid die wordt aangevuld met indicatoren is rijk en geeft heldere informatie."

Haalbaarheid & meetbaarheid

De inbreng van experts staat dus centraal, zij zorgen voor het verhaal achter elk getal. Bij het zoeken naar zinnige getallen om te verzamelen staan haalbaarheid (de beschikbaarheid van gegevens) en meetbaarheid (is het uit te drukken in getal) centraal. Voordat indicatoren vastgesteld kunnen worden, is het nodig eerst een meta-analyse en evaluatie per (vak)gebied te maken.

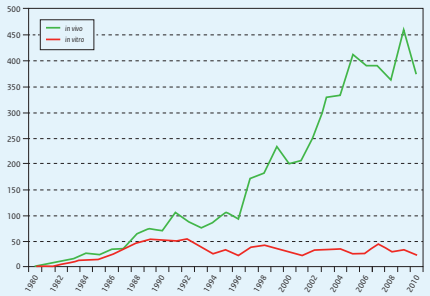
Kansrijke indicatoren zijn:

1. Geïmplementeerde 3V-methoden in onderzoeksinstituten
2. Diergebruik per procedure/test/stof
3. Welzijn (objectief gemeten)
4. Substitutie door minder complex organisme
5. Publicaties waarin nieuwe 3V-methoden daadwerkelijk worden gebruikt
6. Effect van Code of Practice
7. Aanpassingen Richtlijnen
8. Toename bewustzijn/begrip

Effect maatregelen moeilijk te meten

Het lijkt een simpele vraag: 'Wat is het effect van een maatregel op het proefdiergebruik?' Die vraag blijkt achteraf bijna onmogelijk te beantwoorden. Dat bleek ook uit de evaluatie van een Code of Practice voor de productie van monoklonale antistoffen.

Code of Practice voor het verkrijgen van monoklonale antilichamen



Het aantal publicaties waar een Nederlandse auteur bij betrokken is (search in Scirus, full text) waarin ofwel met behulp van een in vivo methode (rode lijn) of middels een in vitro methode (groene lijn) monoklonale antilichamen werden geproduceerd (rode lijn).

In 1989 is in goed overleg en gesteund door vele betrokkenen een maatregel genomen ter vervanging van een in vivo procedure. In die jaren was het gebruik van monoklonale antilichamen in opkomst, waarvan de productie in de buikholte van muizen plaatsvond. Dat ging met zeer ernstig ongerief gepaard. De vervanging van die productie door een in vitro methode werd vastgelegd in een Code of Practice. Die werd goed nageleefd. Na enkele jaren volgde het wettelijke verbod. Experts zijn overtuigd dat de Code of Practice veel dieren(-leed) bespaard 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 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: daar zou de conclusie kunnen worden getrokken dat er dus niks gebeurt aan 3V's. Maar ook daar is waarschijnlijk sprake van positieve en negatieve factoren die zorgen voor stabilisatie. Een dergelijk proces blijkt alleen te monitoren door specifiek het diergebruik voor dat doel te registreren. Dat is voor het verkrijgen van monoklonale antilichamen vanaf 1997 gebeurd, maar dat was te laat om het effect van de Code te monitoren.

Nulmeting

Zoals uit het voorbeeld blijkt is het haast onmogelijk om het effect van een (beleids) maatregel achteraf goed zichtbaar te maken, als je niet van te voren hebt bedacht wat je precies wilt weten. De Code of Practice heeft volgens experts veel invloed gehad op het proefdiergebruik binnen het onderzoeksgebied. Maar de getalsmatige impact op het proefdiergebruik is met de beschikbare, algemene gegevens niet te beoordelen. Ook met een arbeidsintensieve evaluatie van de literatuur en expertraadpleging, is het succes moeilijk in getallen te vatten. Monitoren van een dergelijke beleidsmaatregel kan eigenlijk alleen door bij de introductie van een nieuwe methode heel gericht het diergebruik voor dat doel te registreren en in de tijd te volgen. Dit betekent dat voorafgaand bij de ingebruikname van kansrijke op innovaties gerichte maatregelen, een nulmeting nodig is. Daarna is regelmatig meten nodig om op betrouwbare wijze te kunnen bepalen wat de impact is.

Verstopt in vakgebieden

Er is nog wel een complicerende factor. Wat de zichtbaarheid van 3V-alternatieven voor dierproeven niet ten goede komt, is dat ze veelal zijn 'verstopt' in verschillende vakgebieden. Lang niet alle onderzoekers die onderzoek doen met 3V-modellen of methoden, zien dat als 3V-onderzoek. Zij kiezen voor een diervrij model omdat een nieuwe techniek past binnen innovatief onderzoek of omdat het een hogere voorspellende waarde heeft dan een diermodel. Zo geven organen-op-een-chip van menselijke oorsprong relevante data in toxiciteits- en effectiviteitstesten van bijvoorbeeld medicijnen. Dat het ook dieren spaart, is voor veel onderzoekers een min of meer toevallig 'bijproduct'.
Dat is ook één van de redenen waarom de kennis over 3V's verspreid ligt over honderden databases en websites. Voor wetenschappers en beleidsmakers een bijna onmogelijke taak om daar op een gestructureerde manier naar te zoeken.
Maar er is ook hoop. Innovatieve technologie kan een zodanige impact hebben dat de V van Vermijden of Voorkomen van dierproeven van toepassing is. Sterker nog, misschien zal het effect van innovatie wel het grootst zijn langs deze weg. Waar steeds meer kennis over het functioneren van het menselijk lichaam beschikbaar komt, behoren dierproeven uiteindelijk tot het verleden. Daarvoor moeten wel volop de vruchten van innovatieve technieken geplukt kunnen worden. Door innovaties in wetenschap en techniek die vermijding van proefdiergebruik mogelijk maken beter te herkennen en hun ontwikkeling te volgen, is de kans dat de kennis die is opgedaan ook wordt gebruikt veel groter.

Wetenschappelijk onderbouwd

Om goed te kunnen monitoren is het nodig om de geselecteerde indicatoren beter in kaart te brengen. Experts op het gebied van innovatie zouden die taak samen met 3V-experts op zich moeten nemen. Indicatoren moeten daarnaast wetenschappelijk onderbouwd worden en getest worden op robuustheid. Daarna kan definitieve implementatie plaatsvinden. Integratie van verschillende databases op het vlak van dierproeven, proefdieren en 3V-alternatieven in de toekomst is wenselijk voor meer synergie, transparantie en openheid. Dat komt tegemoet aan de vraag naar meer maatschappelijke verantwoording van dierproeven en 3V-alternatieven. Ook het opstellen van 'best practices' helpt om meer inzicht te geven in de ontwikkelingen rond dierproeven en 3V-alternatieven, en om uiteindelijk de best mogelijke experimenten uit te voeren, al dan niet met dieren.

Dataopslag:
Eenduidige registratie van (resultaten van) onderzoek met proefdieren. De registratie heeft betrekking op:
1) registratie van dierproeven ter verkrijging van goedkeuring
2) registratie van aantallen proefdieren en dierproeven
3) opslag van resultaten van dierproeven
   1 en 2 zijn algemeen geaccepteerd, over 3 is nog volop discussie of en op welke manier dat mogelijk en wenselijk is.

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.

Evaluatie:
Evaluatie is een meer incidentele activiteit en vindt veelal in een cyclus van enkele jaren plaats. Een evaluatie 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. 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.

Indicatoren:
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 of 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.

Meer informatie

Dataopslag, monitoring en evaluatie van dierproeven, proefdieren en 3V-alternatieven voor proefdiergebruik in Nederland. Rapport 380001003/2013. Auteurs: Maaike van Zijverden (NKCA), Cornelle Noorlander (RIVM/VSP) en Sophie Deleu (NKCA).
http://www.nkca.nl/object_binary/05268_380001003-rapport-dataopslag.pdf