



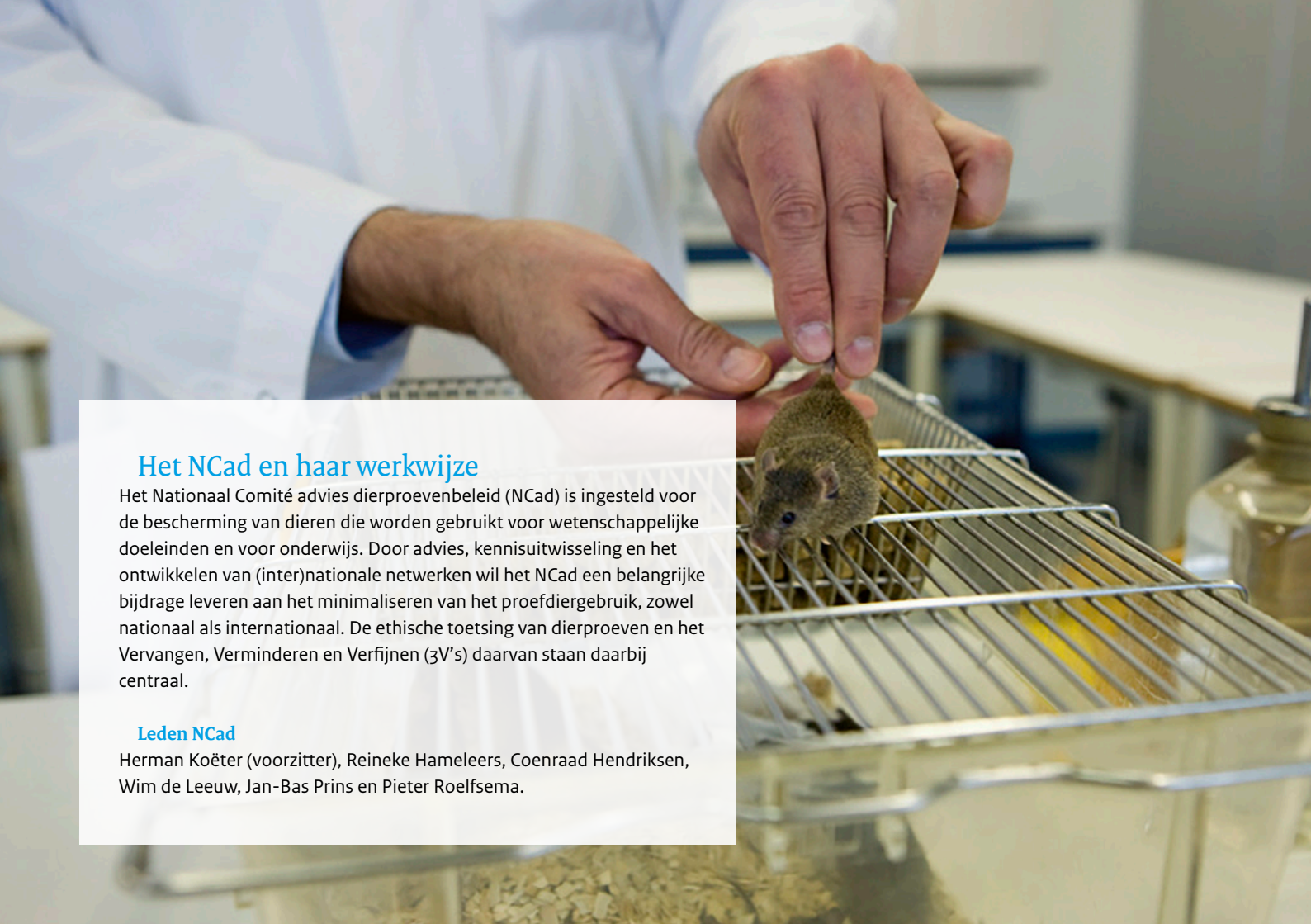
Nationaal Comité
advies dierproevenbeleid

Handreiking Synthesis of Evidence in proefdieronderzoek

Handvatten voor het doen van
systematisch vooronderzoek

Handreiking van het Nationaal Comité advies
dierproevenbeleid (NCad)



A close-up photograph of a person wearing a white lab coat, carefully holding a small, brown mouse. The person's hands are positioned to hold the mouse gently. The mouse is being held over a metal wire cage, which is part of a laboratory setup. The background is slightly blurred, showing a typical laboratory environment with tables and equipment.

Het NCad en haar werkwijze

Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) is ingesteld voor de bescherming van dieren die worden gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden en voor onderwijs. Door advies, kennisuitwisseling en het ontwikkelen van (inter)nationale netwerken wil het NCad een belangrijke bijdrage leveren aan het minimaliseren van het proefdiergebruik, zowel nationaal als internationaal. De ethische toetsing van dierproeven en het Vervangen, Verminderen en Verfijnen (3V's) daarvan staan daarbij centraal.

Leden NCad

Herman Koëter (voorzitter), Reineke Hameleers, Coenraad Hendriksen, Wim de Leeuw, Jan-Bas Prins en Pieter Roelfsema.

Inhoud

1. Inleiding	5
2. Praktische uitvoering en onderbouwing SoE	7
2.1 Onderbouwing SoE	7
3. Toelichting uitvoering Synthesis of Evidence	8
3.1 Informatiebronnen	8
3.2 Methoden: systematische en beschrijvende vormen van vooronderzoek	9
3.3 Onderbouwing bij confidentiële data (niet-open bronnen)	12
3.4 Toelichting diermodel bij al lang bestaande diermodellen	12
4. Toepassing voor verschillende typen onderzoek en onderwijs	13
4.1 Fundamenteel onderzoek	13
4.2 Toegepast en preklinisch onderzoek	13
4.3 Regulatorisch onderzoek (wettelijk vereist of voor routineproductie)	13
4.4 Onderwijs	14
Bijlage 1 Voorbeeld van narratieve review	15
Bijlage 2 Voorbeeld van een systematische review	16
Referenties	17

1. Inleiding

Elke aanvraag voor een projectvergunning dient degelijk onderbouwd te zijn, zodat de vraagstelling, de gekozen strategie, de keuze van het (dier-)model en de experimentele opzet helder verwoord, navolgbaar en verdedigbaar zijn.

De keuze van het (dier-)model, de opzet van de proef of proeven en de toepassing van het 3V-beleid zijn transparant en verantwoord als onderzoekers voorafgaand aan het schrijven van een project(vergunning)aanvraag een gedegen vooronderzoek doen in de vorm van een Synthesis of Evidence (SoE), waarbij in kort bestek is aangegeven hoe deze is uitgevoerd en welke keuzes daarbij zijn gemaakt en vervolgens de bevindingen van de SoE zorgvuldig opnemen in de aanvraag.

In 2016 heeft het NCad de zienswijze ‘Synthesis of Evidence in het proefdieronderzoek’ uitgebracht¹. Daarin wordt onder meer ingegaan op het belang van een SoE. De voorliggende handreiking borduurt hier deels op voort. Deze handreiking is zowel bedoeld voor onderzoekers die een project(vergunning)aanvraag doen alsook voor beoordelaars van dergelijke aanvragen. Het is geen bindend voorschrift, maar een advies. Het biedt voor onderzoekers op beknopte wijze handvatten voor het uitvoeren van een SoE en de wijze waarop de resultaten van de SoE verantwoord kunnen worden tegenover de beoordelaars van projectvoorstellen. Deze handreiking kan beoordelaars helpen om waar nodig de indieners van onderzoeksvorstellen verder te bevragen over de wijze waarop het

vooronderzoek is uitgevoerd en de keuzes en selecties die daarbij zijn gemaakt te beoordelen. Dit is immers bepalend voor de hypothese en onderzoekaankpak die centraal staan in het onderzoeksvorstel en daarmee de kwaliteit van het onderzoeksvorstel.

In dit proces is de wetenschappelijke toetsing van een project primair de verantwoordelijkheid van de opdrachtgevers, subsidieverstrekkers en de instellingen zelf. Wel mag van beoordelaars in een DEC of in de CCD verwacht worden dat zij kritische vragen stellen als zij vermoeden dat de wetenschappelijke onderbouwing onvoldoende is.

In 2018 is de ‘Nederlandse gedragscode wetenschappelijke integriteit’² uitgebracht. De handreiking SoE gaat uit van de principes van zorgvuldigheid, transparantie en verantwoordelijkheid, waarop de gedragscode wetenschappelijke integriteit is gebaseerd en sluit aan bij de normen voor goede onderzoekspraktijken die daarin verder uitgewerkt zijn.

In de cursussen proefdierkunde voor onderzoekers wordt in toenemende mate aandacht besteed aan de uitvoering van een SoE. Deze handreiking zal vooral beginnende onderzoekers ondersteunen in de voorbereiding van hun aanvraag. Ook kan de handreiking ervaren onderzoekers uitdagen om geregeld te reflecteren op de door hen gebruikte manier van het samenvatten van beschikbare literatuur en data.

Hier volgt eerst de handreiking voor de praktische uitvoering en onderbouwing van een SoE (hoofdstuk 2). Daarna volgt een toelichting in hoofdstuk 3 en 4. In hoofdstuk 3 worden de informatiebronnen en de verschillende vormen van SoE besproken. In hoofdstuk 4 wordt dit uitgewerkt voor verschillende typen van onderzoek.

2. Praktische uitvoering en onderbouwing SoE

Een SoE levert een betrouwbare en transparante rechtvaardiging op voor de voorgenomen (dier)proeven met het bijbehorende ongerief, de te verwachten opbrengst en de kans op succes (haalbaarheid van het onderzoek). Een SoE onderbouwt de strategie en het gekozen onderzoek project, is goed gedocumenteerd en levert informatie die ondersteunt dat:

- **de onderzoeksvraag** gebaseerd is op up-to-date gegevens;
 - Waarom is dit voorstel wetenschappelijk en maatschappelijk relevant?
 - Wat is al bekend?
- **duplicatie** wordt voorkomen, tenzij duidelijk blijkt waarom de duplicatie nodig is (bv validatie);
 - Welke literatuur is gevonden en wat zijn de conclusies over nut/noodzaak van het gebruikte diermodel?
 - Geef aan indien bepaalde literatuur niet relevant is en waarom (bijv. omdat er tekortkomingen zijn in het onderzoek of de rapportage; denk aan bias, geen controlegroep; niet blind etc.).
- **de experimentele opzet** zo optimaal mogelijk gekozen is met een minimaal risico op bias van gemaakte keuzes;
 - Geef een goede onderbouwing van het gebruikte diermodel.
- **de 3V's** zijn toegepast;
 - Heb je naar alternatieven gekeken? Wat heeft dat opgeleverd?
- **de translatie** naar de mens of doeldier (indien van toepassing) zo goed mogelijk is geschat en onderbouwd.

- **interne¹ en externe validiteit²** maximaal is.

2.1 Onderbouwing SoE

- Onderbouw welke vorm van vooronderzoek (SoE) gekozen is, een systematische review (SR) of een beschrijvende vorm van SoE, zoals narratieve review (NR) of een narratieve synthese (NS) (zie in 3.2 voor omschrijvingen).
- Documenteer het literatuuronderzoek (gebruikte zoekfilters, trefwoorden, etc.).
- Documenteer aanvullende gebruikte bronnen (eigen databases, expert panel data, monografieën).
- Documenteer, indien mogelijk en zinvol, de kwaliteit van de opbrengst van de bronnen, de methode van verwerken, welke informatie niet geschikt gevonden werd en op basis van welke criteria.
- Geef aan wat de sterke en de zwakke punten van de SoE zijn.

In bijlagen 1 en 2 staan twee voorbeelden van hoe verantwoording kan worden afgelegd over de wijze waarop een SoE is uitgevoerd.

¹ **Interne validiteit** zegt iets over de kwaliteit van de opzet van een onderzoek en daarmee de mate waarin de kans op systematische fouten (of 'bias') zijn geminimaliseerd. Een onderzoek is intern valide als je vanuit de gekozen onderzoeksmethodes causale conclusies kunt trekken.

² **Externe validiteit** zegt iets over de mate waarin de conclusies uit een onderzoek te generaliseren zijn naar de hele populatie, andere situaties of andere groepen dan dat is onderzocht. In dit verband is het van belang welke keuzes in het onderzoek zijn gemaakt voor bijvoorbeeld: leeftijd en geslacht, de methode waarop een ziekte geïnduceerd is, de aard van de interventie, eventueel geïnduceerde co-morbiditeit of gegeven co-medicatie.

3. Toelichting uitvoering Synthesis of Evidence

Er zijn goede en uitvoerige publicaties over de methodieken om een SoE³ uit te voeren. Steeds staat voorop dat een SoE helder en transparant is uitgevoerd en goed gedocumenteerd is, en daarmee reproduceerbaar door anderen. Hieronder zijn de informatiebronnen samengevat waar onderzoekers gebruik van kunnen maken. Daarna wordt ingegaan op enkele vormen van SoE.

3.1 Informatiebronnen

Databases en vakliteratuur

De belangrijkste bron wordt gevormd door de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over het interesse gebied. Deze kan op systematische wijze worden doorzocht via o.a. Pubmed⁴, Embase⁵ en Web of Science⁶.

Er bestaan databases met informatie over diermodellen, dierexperimentele technieken en andere relevante informatie. Ook deze gegevens kunnen bijdragen aan de onderbouwing van het onderzoek. Inzicht in de beschikbaarheid van alternatieve methoden kan o.a. worden verkregen via de EURL-ECVAM Database on Alternative Methods⁷ en AnimAlt ZEBET⁸. Andere databases geven nuttige aanvullende informatie zoals Norecopa's website met een overzicht van wereldwijde databases, guidelines, informatie centra, discussie fora en tijdschriften relevant voor de 3V's. De Interspecies database bevat

informatie over anatomie, fysiologische en biochemische parameters van diersoorten en mensen⁹. De Humane eindpunten website vermeldt criteria waarop een dier uit de proef genomen moet worden om verder lijden te vermijden¹⁰. Eerder uitgevoerde systematische reviews (zie par. 3.2) zijn ook zeer relevante databronnen. In PROSPERO¹¹, het International prospective register of systematic reviews, is een overzicht te vinden van systematic reviews over interventiestudies. Het gebruik van databases kent ook beperkingen. Lang niet alle data zijn 'open' en 'open data' zijn niet altijd op kwaliteit getoetst. En gepubliceerde alternatieven zijn niet altijd in gebruik gekomen. Dan ligt navolging niet direct voor de hand. Informatiespecialisten kunnen helpen bij het formuleren van de zoekvraag en bij het zoeken op systematische wijze. Vooral indien zij het vakgebied goed kennen kunnen zij ondersteunen bij het doen van een SoE.

Expert panels en monografieën

Expert panel databases en monografieën kunnen informatie leveren voor een SoE. Deze informatie bestaat meestal uit opinies en adviezen gebaseerd op al dan niet gedocumenteerde kennis en ervaring van de panelleden. De uitkomst van een expertpanel is afhankelijk van de samenstelling (bias), maar een panel kan ook de dilemma's benoemen en 'best practices' ontwikkelen die breed worden toegepast. (Inter)nationale expert panels, die opinies, adviezen en conclusies opstellen zijn o.a.:

- WHO/IARC panels (voor bepalen carcinogeniteit)
- EFSA panels (toxiciteit additieven en contaminanten in voedsel)
- OECD (nanotechnologie en veiligheid)

- ECVAM expert workshops (bijvoorbeeld over alternatieven voor dierexperimenten bij de kwaliteitscontrole van vaccins¹²)
- FELASA werkgroepen.

Overige informatiebronnen

‘Open data’ is een relatief nieuw begrip. Dit zijn gegevens, waaronder ruwe data, die iedereen kan (her)gebruiken en waar iedereen op kan aanvullen. In open access journals worden steeds vaker ook negatieve en afwijkende resultaten gepubliceerd, wat van belang is om publicatie bias^{13,14}, en onnodige duplicatie te voorkomen.

Voorbeelden van wetenschappelijke tijdschriften, die ruimte bieden voor de publicatie van negatieve en afwijkende resultaten zijn onder andere: BioMedicine, eNeuro, J. of Pharmaceutical Negative Results, PLOS ONE en The All REsults Journals¹⁵. Andere databases zijn te vinden bij (medische) fondsen, AltoTox website¹⁶, Research Gate¹⁷ en pre-print servers zoals arXiv¹⁸ of bioRxiv. En check ook de ‘registered reports’ in The Centre for Open Science¹⁹. Onlangs is het online register Preclinicaltrials.eu²⁰ opgericht door RadboudUMC, UMCUtrecht en het Netherlands Heart Institute, waarin wetenschappers informatie over hun voorgenomen dierproeven – eventueel geanonimiseerd – kunnen (pre-)registreren.

Persoonlijke communicatie

Goede communicatie met collega’s in hetzelfde of een complementair onderzoeksterrein kan bijdragen aan een SoE, vooral in zeer gespecialiseerd onderzoek, waarover nog niet of nauwelijks gepubliceerd is. Documentatie is ook hier essentieel: de naam, affiliatie en het moment van raadplegen.

3.2 Methoden: systematische en beschrijvende vormen van vooronderzoek

Het doel van een SoE is om opzet en resultaten van eerdere studies kritisch te beschouwen om tot een gerichte keuze te komen over relevantie van het diermodel, de opzet van de studie en mogelijkheid van het toepassen van de 3V’s. De verschillende manieren waarop een SoE kan worden uitgevoerd zijn uitgebreid beschreven door Grimshaw²¹. De meest uitgebreide vorm is een systematische review (SR) volgens de methoden ontwikkeld door de Cochrane Collaboration. De minst uitgebreide vorm is een narratieve review (beschrijvend literatuuronderzoek). De Cochrane Collaboration biedt veel informatie²² over preklinisch en klinisch onderzoek voor humane toepassingen en aanwijzingen voor de uitvoering van een SoE.

Een goede aanvraag voor een projectvergunning maakt duidelijk op welke wijze in de literatuur gezocht is en hoe de informatie is verwerkt. De keuze van de geraadpleegde bronnen wordt gerechtvaardigd en de voor- en nadelen zijn benoemd.

Systematische Review (SR)

Een SR is een uitgebreide, transparante en reproduceerbare vorm van literatuuronderzoek waarbij op systematische en analytische wijze alle over het beoogde onderwerp beschikbare literatuur wordt geïdentificeerd, geselecteerd op basis van in- en exclusiecriteria en geëvalueerd op basis van de kwaliteit. De resultaten kunnen soms een kwantitatief worden geanalyseerd met een meta-analyse²³. Een SR levert het beste resultaat indien de in- en exclusiecriteria goed zijn

gedefinieerd en de wetenschappelijke vraag is ingeperkt. Men maakt vooraf een protocol met de te volgen stappen en procedure, om bias te voorkomen²⁴.

De eerste stap van een SR is het zo compleet mogelijk doorzoeken van literatuur. Er is een handleiding voor het vinden, catalogiseren en analyseren van publicaties van relevante dierstudies²⁵. Er zijn uitgebreide zoekfilters ontwikkeld voor PubMed²⁶ en Embase²⁷ om proefdierstudies te filteren uit de gevonden literatuur. Het hangt echter sterk van de onderzoeksvraag af of de toepassing van deze filters een handige optie is.

Er zijn twee belangrijke organisaties / onderzoeksgroepen die zich richten op het uitvoeren (ook in opdracht) van SR in proefdieronderzoek:

- I. CAMARADES (Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies)²⁸. Deze organisatie voert SR's uit over diermodellen die worden gebruikt voor humane ziekten.
- II. SYRCLE (SYSTEMatic Review Centre for Laboratory animal Experimentation), Radboud Universiteit Nijmegen²⁹. Deze organisatie richt zich meer op de methodologie en geeft effectieve begeleiding bij de uitvoering van SR's en biedt ook (inter)nationale training en educatie³⁰.

Beschrijvende vormen van vooronderzoek: narratieve review (NR) en narratieve synthese (NS)

Een SR is niet goed mogelijk indien het aantal relevante studies beperkt is. Dan is een beschrijvende en meer kwalitatieve vorm aan de orde, bij voorkeur in de vorm van een NS. Bij deze vorm wordt ook systematisch gezocht in alle bronnen. Het opstellen van een beschrijvende vorm van vooronderzoek kan beknopt zijn en toch een uitstekende onderbouwing van het beoogde project geven, bijvoorbeeld in geval van exploratief onderzoek in een vrijwel onontgonnen onderzoeksgebied. Ook als het aantal studies beperkt is, is het van belang dat het vooronderzoek volledig en reproduceerbaar is en dat een goede sterkte-zwakke analyse wordt uitgevoerd.

Een NR is een niet-systematische beschrijvende vorm van literatuuronderzoek. De gehanteerde methodologie en selectiecriteria zijn daarbij veelal niet scherp omschreven. Wanneer de verantwoording van het vooronderzoek duidelijk maakt welke zoektermen en bronnen zijn gebruikt, welke in- en exclusiecriteria zijn gebruikt, en hoe de validiteit van de gevonden studies is bepaald wordt ook wel gesproken van een NS. De werkwijze bij een NS is daarmee transparanter en beter reproduceerbaar dan bij een NR.

In de tabel zijn met behulp van enkele steekwoorden de karakteristieken van de verschillende vormen benoemd.

Tabel 1: Twee vormen van een beschrijvende review vergeleken met een systematische review.

Narratieve review	Narratieve synthese	Systematische review
Niet-systematische aanpak	Systematische benadering	Systematische aanpak
Minder objectief; geschikt voor onontgonnen onderzoeksterrein	Objectief: onderzoeksvraag, zoektermen, bronnen, in- en exclusiecriteria en beoordeling validiteit zijn vooraf duidelijk gedefinieerd	Objectief: onderzoeksvraag, zoektermen, bronnen, in- en exclusiecriteria en beoordeling validiteit zijn vooraf duidelijk gedefinieerd
Methode van de selectie van de verzamelde informatie is doorgaans niet beschreven	Methode van de selectie van de verzamelde informatie is beschreven	Methode van de selectie van de verzamelde informatie is beschreven
Kwalitatief	Kwalitatieve vorm van een systematische review	Kwantitatief
Niet of moeilijk reproduceerbaar	Systematisch en transparant, daardoor reproduceerbaar	Systematisch en transparant, daardoor reproduceerbaar
Bruikbaar om een breed perspectief op een onderwerp te krijgen	Voor specifieke onderzoeksvragen	Voor specifieke onderzoeksvragen
Er is doorgaans geen risicoanalyse uitgevoerd op bias bij de beoordeling van de verzamelde informatie	Er is een risicoanalyse uitgevoerd op bias bij de beoordeling van de verzamelde informatie	Er is een risicoanalyse uitgevoerd op bias bij de beoordeling van de verzamelde informatie

3.3 Onderbouwing bij confidentiële data (niet-open bronnen)

Indien onderzoek voortbouwt op vertrouwelijke data (niet-open bronnen) kan onderbouwing van het nieuwe onderzoek afzonderlijk worden aangeleverd, zodat de vertrouwelijkheid van de data beschermd wordt. De IvD of de DEC kan ondersteunen bij de wijze waarop die gegevens moeten worden aangeleverd met oog voor het te gebruiken model en de experimentele aanpak (aantallen dieren, interventies, statistiek).

3.4 Toelichting diermodel bij al lang bestaande diermodellen

Ook indien er gebruik gemaakt wordt van al lang bestaande diermodellen die staan voor een humane ziekte, dient de mate van translatie naar de mens te worden beschreven³¹ voor zover die bekend is. Het is niet altijd goed mogelijk om objectieve informatie te vinden over de translatiekracht, omdat data van experimenten met negatieve resultaten (nog) niet altijd gepubliceerd worden. Het gebruik van gegevens van 'expert panels' en het doorzoeken van de zgn. grijze literatuur; o.a. conference abstracts, proefschriften, websites, rapporten van onderzoeksinstituten zoals RIVM, WHO etc. kan dan hulp bieden bij de onderbouwing van de gemaakte keuzes. Wees er wel van bewust dat grijze literatuur meestal niet wordt ge-peer-reviewed.

4. Toepassing voor verschillende typen onderzoek en onderwijs

Welk type SoE in een gegeven situatie optimaal is, is afhankelijk van het type onderzoek en in het bijzonder van de hoeveelheid beschikbare relevante literatuur.

4.1 Fundamenteel onderzoek

Voor fundamenteel onderzoek is een NR/NS veelal de beste methode omdat de wetenschappelijke vraag meestal breed is. Ook zal de onderzoeksvraag in veel gevallen nieuw zijn zodat weinig relevante artikelen beschikbaar zijn. Ook de vaststelling dat er nog geen of onvoldoende gegevens zijn gepubliceerd kan deel uitmaken van een SoE. In sommige gevallen kan voor de onderbouwing van de keuze van het diermodel gebruik gemaakt worden van databases, zoals de Interspecies database³².

4.2 Toegepast en preklinisch onderzoek

Binnen het meer toegepaste en preklinische onderzoek is er een spectrum van exploratief, 'proof of concept onderzoek' tot onderzoek waarbij de effectiviteit van een nieuwe behandeling wordt vastgesteld alvorens deze in de kliniek verder te toetsen. De positie van het onderzoek op dit spectrum beïnvloedt de precieze vraagstelling en daarmee de keuze van de SoE benadering³³. Het is altijd wenselijk een uitgebreide SoE uit te voeren. Indien er voldoende vergelijkbare studies zijn gepubliceerd wordt gekozen voor SR om een meer evidence-based keuze voor het diermodel te kunnen maken, om de

translatie van dierproef naar mens of doeldier een zo groot mogelijke kans van slagen te geven en om de 3V's optimaal te kunnen implementeren. Mocht een uitgebreide SR niet mogelijk zijn (zie hierboven), dan is een beschrijvende NR/NS aan de orde. In alle gevallen dient aangegeven te worden hoe de relatie met de kliniek is en hoe data van patiënten verwerkt worden in de strategie en de experimentele opzet.

4.3 Regulatorisch onderzoek (wettelijk vereist of voor routineproductie)

Ook voor regulatorisch onderzoek dienen dierproeven voldoende onderbouwd te zijn. Het verwijzen naar bijvoorbeeld richtlijnen van de European Medicines Agency (EMA) alleen is niet voldoende. Een SR is mogelijk indien het gaat om (vergelijkbare) methoden en stoffen waarover al veel gepubliceerd is. Van de onderzoeker wordt verwacht dat hij inzicht geeft in welke controlestappen hij per studie inbouwt om na te gaan welk onderzoek nodig is.

In Nederland wordt regulatorisch onderzoek vaak gedaan onder een paraplu-vergunning. De Contract Research Organisaties (CRO's) zijn zelf verantwoordelijk voor naleving van de wet en een check of de gevraagde informatie al beschikbaar is. De NVWA ziet er (achteraf) op toe dat de wet wordt nageleefd en dat dus geen onnodige dierproeven worden gedaan. In de vergunning kan worden opgenomen welke controlestappen per studie zullen worden uitgevoerd.

Voorbeelden van instanties/programma's die ook via internet zijn te raadplegen zijn:

- EMA (European Medicine Agency): nieuwe geneesmiddelen
- Joint Research Center: 3R's
- EFSA: voedingsadditieven, pesticiden
- OECD: pesticiden, biociden, chemische stoffen
- REACH: biociden, chemische stoffen
- ECHA: chemische stoffen en evt. lacunes in het dossier
- Europese Farmacopee: partij-gewijze vrijgifte vaccins, hormoonpreparaten

4.4 Onderwijs

Ook voor het gebruik van proefdieren in het onderwijs is het van belang om automatismen te doorbreken. Dat betekent dat bij elke vergunningaanvraag zorgvuldig onderbouwd moet worden of proefdieren nodig zijn en of de 3V's zijn toegepast.

Bijlage 1 Voorbeeld van narratieve review

Celbiologen hebben een genetische techniek ontwikkeld om cellen van hetzelfde type genetisch te labelen met combinaties van fluorescerende markers. Hierdoor kunnen individuele cellen binnen één en dezelfde populatie gemarkeerd worden met een unieke emissie spectra combinatie, gemeten middels een hoog-gevoelige imaging methode. De techniek is geïnspireerd op de bekende 'brainbow' maar onderscheid zich hiervan omdat ~1,000 unieke kleurcombinaties gegenereerd worden op basis van genetische mozaïcisme. De methode werkt al in eenvoudige in vitro modellen.

- Hersenonderzoekers willen testen of de techniek ook toepasbaar is in levende dieren.
- De techniek kan gebruikt worden om in genetisch gemodificeerde proefdieren individuele myeline producerende gliacellen te volgen tijdens de gehele ontwikkelingsstadia.

De SoE welke dit onderzoek moet onderbouwen kan als volgt worden geformuleerd:

Trefwoorden voor de zoekopdracht	Brainbow, in vivo, brain, oligodendrocyte, mosaicism
Publieke databases waarin gezocht is	Pubmed, Web of Science, BioRxiv.org, arXiv.org (4 hits)

Gezocht op negatieve resultaten in	Pubmed, Web of Science, BioRxiv.org, arXiv.org
Eigen data base gegevens	-
Periode	vanaf 2007 (recente literatuur)

Uitwerking SoE

- Het betreft een fundamenteel nieuwe techniek en literatuur studies leveren geen vergelijkbaar werk op. In de databases zijn wel zijdelings relevante studies gevonden waarbij bijv. random multifuorescentie generatie wordt beschreven (Livet et. al., Nature, 2007; Boulina et al. Development 2013). Er is slechts één artikel waarbij brainbow toegepast wordt in myeliniserende cellen (Dumas et al. Glia, 2015). Mozaïek gen expressie is wel al gelinkt worden met fluoescentie (Movahedi et al. Biotechnol Bioeng 2018).
- Het aantal benodigde dieren is in dit stadium onbekend aangezien de variatie in single-cel genexpressie in dieren eerst nog beter in kaart moet worden gebracht, o.a. met de genoemde technieken.
- Er zijn geen alternatieven gevonden omdat de myeline ontwikkeling in vitro niet goed vergelijkbaar is met die in een levend dier.
- De onderzoeksgroep heeft al veel ervaring met imaging.
- Het exploratieve onderzoek zal stapsgewijs uitgevoerd gaan worden. De methoden zullen eerst in genetisch gemodificeerde muizen worden geïntroduceerd, waar de eventuele negatieve effecten worden onderzocht en de technieken verder worden verfijnd.

Bijlage 2 Voorbeeld van een systematische review

Een goed voorbeeld is een systematische review van Simon Yauw³⁴, met een compleet overzicht van gebruikte diermodellen voor darmaadgenezing. Het geeft o.a. aan dat er onnodige herhaling heeft plaats gevonden, nota bene 88 studies, om de aversieve effecten van chemotherapie te testen.

Hieruit blijkt de relevantie van goede, heldere systematische reviews voor de ethische toetsing. Meer voorbeelden van systematische reviews zijn er vinden in Pubmed.

Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis

S. T. K. Yauw¹, K. E. Wever^{1,2}, A. Hoesseini¹, M. Ritskes-Hoitinga² and H. van Goor¹

¹Departments of Surgery, Radboud University Medical Centre, and ²Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLF), Central Animal Laboratory, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands
Correspondence to: Mr S. T. K. Yauw, Radboud University Medical Centre, Department of Surgery, Geert-Groosplein zuid 10, Internal Post 618, 6525 GA Nijmegen, The Netherlands (e-mail: simon.yauw@radboudumc.nl)

Background: The contribution of animal research to a reduction in clinical intestinal anastomotic leakage is unknown, despite numerous experimental studies. In view of the current societal call to replace, reduce and refine animal experiments, this study examined the quality of animal research related to anastomotic healing and leakage.

Methods: Animal studies on intestinal anastomotic healing were retrieved systematically from PubMed and Embase. Study objective, conclusion and animal model were recorded. Reporting quality and internal validity (reporting of randomization and blinding) were assessed.

Results: A total of 1342 studies were identified, with a rising publication rate. The objectives of most studies were therapeutic interventions (64.8 per cent) and identification of risk factors (27.5 per cent). Of 350 articles studying experimental therapies, 298 (85.1 per cent) reported a positive effect on anastomotic healing. On average, 44.7 per cent of relevant study characteristics were not reported, in particular details on anastomotic complications (31.6 per cent), use of antibiotics (75.7 per cent), sterile surgery (83.4 per cent) and postoperative analgesia (91.4 per cent). The proportion of studies with randomization, blinding of surgery and blinding of primary outcome assessment has increased in the past two decades but remains insufficient, being included in only 62.4, 4.9 and 8.5 per cent of publications respectively. Animal models varied widely in terms of species, method to compromise healing, intestinal segment and outcome measures used.

Conclusion: Animal research on anastomotic leakage is of poor quality and still increasing, contrary to societal aims. Reporting and study quality must improve if results are to impact on patients.

Presented in part to the Tenth Academic Surgical Congress of the Society of University Surgeons and Association for Academic Surgery, Las Vegas, Nevada, USA, February 2015

Paper accepted 18 December 2014

Published online 2 April 2015 in Wiley Online Library (www.bjvs.co.uk). DOI: 10.1002/bjvs.9776

Referenties

- ¹ NCad (2016). Synthesis of Evidence in proefdieronderzoek. Zienswijze van het Nationaal comité dierproevenbeleid.
- ² https://www.vsnu.nl/wetenschappelijke_integriteit.html
- ³ <https://evidencesynthesis.org/what-is-evidence-synthesis/>
- ⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- ⁵ <https://www.embase.com/login>
- ⁶ Het Web of Science bevat bibliografische gegevens van artikelen uit ongeveer 9.500 wetenschappelijke tijdschriften. Aan de artikelen zijn trefwoorden en samenvattingen toegevoegd.
- ⁷ <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/database-on-alternative-methods-db-alm>
- ⁸ http://www.brf.bund.de/en/animalst_zebet_database_for_alternative_methods_to_animal_experiments-62822.htm
- ⁹ www.interspeciesinfo.com
- ¹⁰ www.humane-endpoints.info
- ¹¹ <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
- ¹² Hendriksen, C.F.M. et al. (1994) Alternatives to animal testing in the quality control of immunobiologicals: Current status and future prospects. The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 4. ATLA, 22, 420-434.
- ¹³ Sena, E.S., van der Worp, H.B., Bath, P.M.W., Howells, D.W., Macleod, M.R. (2010b). Publication Bias in Reports of Animal Stroke Studies Leads to Major Overstatement of Efficacy. PLoS Biol. 8(3):e1000344.
- ¹⁴ Hooijmans, C.R., Rovers, M.M., De Vries, R.B.M., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Medical research Methodology 2014, 14:43. <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/14/43>
- ¹⁵ <http://arjournals.com>
- ¹⁶ <http://alltoxic.org>
- ¹⁷ <https://www.researchgate.net>
- ¹⁸ <https://arxiv.org>
- ¹⁹ <https://cos.io/rr/>
- ²⁰ <https://peclinicaltrials.eu>
- ²¹ Grimshaw, J. (2010). A knowledge synthesis chapter. Knowledge Translation Learning Modules. Canadian Institutes of Health Research. <http://www.cih-irsc.gc.ca/e/39128.html#4>
- ²² <https://training.cochrane.org/handbook;> <http://www.prisma-statement.org/>
- ²³ De Vries, R. B. M., Wever, K. E., Avey, M. T., Stephens, M. L., Sena, E. S., & Leenaars, M. (2014). The usefulness of systematic reviews of animal experiments for the design of preclinical and clinical studies. ILAR Journal, 55(3), 427-437. doi:10.1093/ilar/iluo43.
- ²⁴ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ebm2.7>
- ²⁵ Leenaars, M., Hooijmans, C.R, van Vegge, I.N., ter Riet, G., Leeflang, M., Hooft, L., van der Wilt, G.J., Tillema, A., Ritskes-Hoitinga, M. (2011). A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. Lab Anim. 2012 Jan;46(1):24-31.
- ²⁶ Hooijmans, C.R., Tillema, A., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M. (2010). Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. Laboratory Animals :44(3):170-5.

- ²⁷ <https://www.embase.com/login>
- ²⁸ <http://www.dcn.ed.ac.uk/camarades/>
- ²⁹ www.radboudumc.nl/en/research/technology-centers/animal-research-facility/systematic-review-center-for-laboratory-animal-experimentation.
- ³⁰ <https://player.vimeo.com/video/142124487?portrait=0&autoplay=true>
- ³¹ Steward, O., & Balice-Gordon, R. (2014). Rigor or Mortis: Best Practices for Preclinical Research in Neuroscience. *Neuron*, 84(3), 572–581. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.042.
- ³² <https://www.interspeciesinfo.com/>
- ³³ Kimmelman, J., Mogil, J. S., & Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between exploratory and confirmatory preclinical research will improve translation. *PLoS Biology*, 12(5), 12–15. doi:10.1371/journal.pbio.1001863.
- ³⁴ Yauw, S.T.K. et al. (2015) Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis. *BJS*, 102: 726-734





Dit is een publicatie van het Nationaal Comité advies
dierproevenbeleid

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

0900 2800028

NCad@minInv.nl

www.ncadierproevenbeleid.nl

 @NCad_Nederland

Publicatiedatum: februari 2019

Publicatienummer: 201902SOENL

Foto's zijn tot stand gekomen in samenwerking met het RIVM

Het NCad is ingesteld voor de bescherming van dieren die worden gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden en voor onderwijs. Het NCad brengt zichtbare verbeteringen tot stand gericht op het Vervangen, Verminderen en Verfijnen (3V's) van dierproeven en de ethische toetsing daarvan om daarmee het proefdiergebruik te minimaliseren, zowel nationaal als internationaal.