



Nationaal Comité
advies dierproevenbeleid

Synthesis of Evidence in het proefdieronderzoek

Zienswijze van het Nationaal Comité advies
dierproevenbeleid (NCadv)





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), Henriëtte Bout, Frank Dales, Coenraad Hendriksen, Frauke Ohl (overleden in januari 2016), Jan-Bas Prins en Pieter Roelfsema.

Per 1 februari is het NCad tijdelijk uitgebreid met Wim de Leeuw als toegevoegd deskundige tot december 2016.

Samenvatting

In deze zienswijze geeft het NCad een beeld over het gebruik van verschillende methoden van Synthesis of Evidence (SoE) bij het plannen en uitvoeren van proefdieronderzoek en de bijdrage van deze methoden aan het 3V beleid. Een zorgvuldige voorbereiding van proefdieronderzoek is van evident belang en noodzakelijk voor de kwaliteit en de maatschappelijke acceptatie.

Op basis van media aandacht is mogelijk de indruk ontstaan dat een groot percentage dierproeven voorkomen had kunnen worden indien een methode van SoE zoals Systematic Reviews (SRs) algemener worden toegepast. Volgens het NCad levert SoE een cruciale bijdrage aan de kwaliteit van het proefdieronderzoek, maar het NCad signaleert ook dat SoE in bepaalde gevallen kan leiden tot toename van het aantal proefdieren in een experiment, daar dit in bepaalde situaties de onderzoeksopzet verbetert. Wel laat een analyse van vele dierproefpublicaties zien dat er veelal essentiële informatie betreffende de proefopzet ontbreekt.

SoE is een containerbegrip voor de verschillende vormen van ordenen en evalueren van de beschikbare wetenschappelijke kennis als onderbouwing van een voorgenomen (dier)proef. Narrative reviews (beschrijvend literatuuronderzoek) is de meest flexibele vorm en systematic reviews (SRs) zijn het meest compleet en tijdsintensief.

Tevens kunnen voor de keuze van diermodellen of 3V-alternatieven open-access databestanden worden geraadpleegd. Daarnaast kunnen

expert panels worden ingezet om een specifieke wetenschappelijke vraag te bediscussiëren.

Het NCad acht SoE in al zijn facetten van groot belang om de kwaliteit van de onderzoeksvragen en de onderzoeksopzet van het proefdieronderzoek te verhogen. De precieze keuze van de vorm van SoE is afhankelijk van de specifieke vraagstelling en de beschikbare kennis. Beperkingen bij de toepassing van SoE zijn dat veelal essentiële informatie betreffende de proefopzet ontbreekt in publicaties, negatieve resultaten zelden worden gepubliceerd en uitkomsten van dierproeven onder bedrijfsgeheim kunnen vallen.

Om de toepassing van SoE te bevorderen doet het NCad een aantal aanbevelingen aan het medisch-biologisch onderzoeksveld:

1. Bevorder de toepassing van een gedocumenteerde SoE in de opzet tot een onderzoeksproject waarin het gebruik van proefdieren wordt overwogen, maar houd er rekening mee dat de omvang en diepte van de SoE afhankelijk is van de beschikbare kennis over de vraagstelling en het vakgebied.
2. Bij het verstrekken van subsidies zouden subsidiegevers het volledige spectrum van SoE moeten bevorderen, in het bijzonder ook het creëren en onderhouden van relevante databases over de toepasbaarheid van diermodellen.

3. Beoordelaars van projecten met dierproeven zoals de Dierexperimenten Commissies (DECs) de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) en de instanties voor Dierenwelzijn (IvDs) wordt aanbevolen om de toepassing van SoE het beoordelen van projecten kritisch mee te wegen
4. Bevorder aandacht en waardering onder onderzoekers voor het belang van het publiceren van negatieve resultaten en replicaties van eerdere studies, onder meer door dit onderwerp beter te verankeren in de opleidingstrajecten en in de criteria volgens welke wetenschappers beoordeeld worden.

Het NCad zal zich op Europees niveau inzetten voor het benoemen van een ad hoc expert werkgroep met leden uit binnen- en buitenland om een geharmoniseerde code of practice op te stellen voor de toepassing van het SoE concept voor het traject van het kiezen tussen een dierproef, een vervangingsalternatief of het afzien van een experiment.

Summary

In this vision NCad describes the use of various methods of Synthesis of Evidence (SoE) in the planning and implementation of laboratory animal research and the contribution of these methods to the 3R policy. Careful preparation for the laboratory animal research is self-evidently important and necessary for its quality and for acceptance in society.

Media attention has possibly created the impression that a large percentage of animal procedures could have been prevented if a method of SoE such as Systematic Reviews (SRs) had been applied in every case. NCad finds little evidence to support this impression and has found that in certain cases even SRs themselves could lead to an increase in the number of laboratory animals where this could in certain situations improve the research design. What an analysis of many animal procedure publications does reveal, however is that there is often a lack of information that is essential for the relevant experimental design.

SoE is an umbrella term for the various forms of classifying and evaluating the available scientific knowledge as substantiation for a proposed animal or other procedure. Narrative literature reviews are the most flexible form and SRs are the most complete and time-intensive.

Open-access databases can also be consulted with regard to the choice of animal models or 3R alternatives. Expert panels can also be used to discuss a specific scientific question.

NCad regards SoE in all its facets as an important means to increase the quality of research objectives and the design of laboratory animal research. The precise choice of form of SoE is dependent on the specific research objective and available knowledge. There are limitations to the application of a SoE insofar as essential information regarding the design of the procedure may be missing in publications, negative results are seldom published, and the results of animal procedures may be covered by industrial secrecy.

To encourage the application of a SoE, NCad makes a number of recommendations in the field of biomedical-biological research:

1. Encourage the application of a documented SoE in the design of a research project which considers the use of laboratory animals but bear in mind that the scope and depth of the SoE is dependent on the available knowledge regarding the research objective and the field.
2. In making grants, the providers of those grants should promote the full spectrum of SoEs, in particular the creation and updating of relevant databases regarding the applicability of animal models.

3. It is recommended that assessors of applications for project licences for animal procedures, such as the Animal Ethics Committees (DECs), the Central Authority for Scientific Procedures on Animals (CCD), and Animal Welfare Bodies (IvDs) critically assess the application of SoEs in the assessment of projects.
4. Encourage the attention and appreciation amongst researchers of the importance of publishing negative results and replications of earlier studies by, for example, embedding this subject more firmly in training courses and in the criteria by which scientists are assessed.

NCad will seek at European level the appointment of an ad hoc expert working group comprising members from the Netherlands and other Member States to draw up a harmonised code of practice for the application of the SoE concept for the process of choosing between an animal procedure, an alternative procedure, or the abandoning of the experiment.

Inhoud

1. Inleiding	8
1.1 Wat is synthesis of evidence (SoE)?	8
2. Conclusies	9
2.1 NCad aanbevelingen	10
3. Onderbouwing	11
3.1 Inleiding	11
3.2 SoE: explorerend literatuuronderzoek ter verantwoording van de keuze om al dan niet een dierproef uit te voeren	11
3.2.1 <i>Beschrijvend literatuuronderzoek (narrative review)</i>	11
3.2.2 <i>Systematic review (SR)</i>	12
3.2.3 <i>Data bases</i>	12
3.2.4 <i>Expert panels</i>	13
3.3 Het Nederlandse beleid met betrekking tot SoE	13
3.3.1 <i>Subsidies</i>	13
3.3.2 <i>Opleiding</i>	14
3.3.3 <i>Tabula Rasa onderzoek</i>	14
3.4 Organisaties	15
3.5 Kanttekeningen bij gebruik van SoE	15
3.5.1 <i>Kwaliteit van de studies en rapportages</i>	15
3.5.2 <i>Negatieve resultaten</i>	16
3.5.3 <i>Bedrijfsgeheimen</i>	17
3.6 De toepasbaarheid van SoE in verschillende domeinen van de wetenschap	17
3.6.1 <i>Fundamenteel onderzoek</i>	17
3.6.2 <i>(Pre-)klinisch/toegepast onderzoek</i>	17
3.6.3 <i>Regulatorisch onderzoek</i>	18
3.7 Analyse	18
4. Referenties	19
5. Met dank aan de volgende experts	23

1. Inleiding

In het maatschappelijke debat over wetenschappelijk onderzoek met proefdieren is de laatste jaren veel aandacht geweest voor de vraag of proefdieronderzoek altijd nodig is en juist is opgezet. Het is van groot belang om veel aandacht te besteden aan een zorgvuldige voorbereiding van wetenschappelijke onderzoeksplannen en om bestaande kennis optimaal te benutten.

Met deze zienswijze hoopt het NCad een bijdrage te leveren aan een zorgvuldige toepassing van Synthesis of Evidence (SoE). Het NCad wil tevens helderheid verstrekken over het gebruik van methoden ten behoeve van SoE bij het plannen en uitvoeren van proefdieronderzoek en een beeld geven van de bijdrage van deze methoden aan het 3V beleid.

1.1 Wat is synthesis of evidence (SoE)?

SoE is de synthese van relevante literatuur en expertise om te komen tot wetenschappelijke, goed onderbouwde en toegankelijke samenvattingen van de informatie die aanwezig is voordat het onderzoek wordt gestart. Dit is van wezenlijk belang voor het onderbouwen van de keuze voor het meest relevante onderzoekmodel. Daarnaast helpt het om onnodig dupliceren van onderzoek te voorkomen en bij het kiezen van de juiste experimentele opzet, met name, maar niet uitsluitend, met betrekking tot diermodellen.

SoE is een containerbegrip. Er zijn verschillende vormen om de beschikbare wetenschappelijke kennis te ordenen, te weten:

- Narrative reviews (beschrijvend literatuuronderzoek). Deze vorm van review is het meest flexibel en wordt gebruikt in alle vakgebieden. Nadeel is dat de selectie van de studies die wordt gebruikt voor de evaluatie veelal arbitrair is, omdat er niet altijd uitputtende literatuurschrijfs plaats vindt en er selectief naar publicaties kan worden verwezen. Narrative reviews kunnen beperkt zijn (bv. in exploratief onderzoek in een vrijwel onbegaan onderzoeksgebied) maar ook uitgebreid (zoals bij een monografie).
- Systematic reviews (SR). Dit type review houdt in dat er zo compleet mogelijk naar literatuur wordt gezocht op het onderwerp van onderzoek en selecteert de te includeren studies op een systematische en uitputtende wijze. SR is vooral geschikt voor specifieke vraagstellingen en heeft met name toegevoegde waarde voor onderwerpen waarover reeds veel is gepubliceerd. De methode maakt veelal gebruik van meta-analytische en andere statistische bewerkingen en is arbeidsintensief.
- Data bases bevatten informatie over diermodellen en andere voor het onderzoek relevante informatie. Zij kunnen worden geraadpleegd in de voorbereiding van een proefdieronderzoek en bij de voorbereiding van narrative reviews en SRs.
- Expert panels zijn panels van experts die bijeenkomen om een specifieke wetenschappelijke vraag te bespreken en daarover een rapport uit te brengen, zoals de mogelijkheden en beperkingen van 3Vs binnen een bepaald vakgebied.



Figuur 1 Synthesis of evidence is een paraplu-begrip. Het uitvoeren van een systematic review is complexer en vergt meer tijd dan het uitvoeren van een narrative review.

2. Conclusies

Een zorgvuldige voorbereiding van proefdieronderzoek is van evident belang en noodzakelijk voor de kwaliteit en de wetenschappelijke en maatschappelijke acceptatie. Het NCad ziet onder de noemer van SoE een veelheid van methoden die, afhankelijk van de onderzoeksvraagstelling, daarvoor ingezet kunnen en moeten worden.

In discussies in de afgelopen jaren is de focus naar de mening van het NCad te veel gelegd bij SRs, een van de methodes van SoE. Er is de indruk ontstaan dat een groot percentage dierproeven voorkomen

hadden kunnen worden indien SRs in alle gevallen zou zijn toegepast. Het NCad vindt SoE van groot belang voor de kwaliteit van het proefdieronderzoek, maar signaleert dat SoE in bepaalde gevallen ook kan leiden tot een toename van het aantal proefdieren in een experiment, indien dat de onderzoeksopzet verbetert. Wel laat analyse van vele dierproefpublicaties zien dat in veel gevallen essentiële informatie betreffende de proefopzet ontbreekt. Het NCad acht SoE in al zijn facetten nuttig om de kwaliteit van de onderzoeksvragen en de onderzoeksopzet van het proefdieronderzoek te verhogen.

Narrative reviews zijn toepasbaar in vrijwel alle domeinen van onderzoek en kunnen een compacte doch informatieve weergave geven van de wetenschappelijk stand van zaken. SR kan een belangrijke rol spelen in de fase voordat er voor een klinische studie wordt gekozen, met name indien er al vele studies zijn verricht (Swankhuisen & Smit, 2014). Bij de zoektocht naar het juiste diermodel voor een ziekte kunnen daarvoor opgezette databases en SRs een belangrijke rol spelen. Verder zijn zorgvuldig samengestelde expert panels nuttig bij vragen over de toepasbaarheid van diermodellen en de implementatie van de 3Rs. De Europese en nationale autoriteiten maken veelvuldig gebruik van dergelijke expert panels.

SoE is een integraal onderdeel van de huidige wetenschappelijke praktijk daar onderzoeksaanvragen en wetenschappelijke studies vrijwel altijd eerst de wetenschappelijke stand van zaken beschrijven. Een belemmering is dat de wijze waarop onderzoekers rapporteren over proefdieronderzoek met regelmaat hiaten vertoont en dat

negatieve resultaten veelal niet worden beschreven (Macleod et al., 2015). Deze tekortkomingen in de rapportages bemoeilijken het uitvoeren van SoE, maar dit neemt niet weg dat SoE essentieel is voor de kwaliteit van het onderzoek.

Er is te weinig informatie beschikbaar om in te schatten in welke mate het verder bevorderen van het structureel en gedocumenteerd uitvoeren van SoE een besparing van proefdieren, een verbetering van de wetenschappelijke informatie en/of een verbetering in de translatie naar de humane geneeskunde zou kunnen opleveren (Hooijmans & Ritskes-Hoitinga, 2013). Het NCad pleit nochtans voor zorgvuldiger onderbouwd dierproefgebruik en beveelt daarom aan dat onderzoekers zich houden aan een 'code of practice' voor een gefundeerde onderbouwing van iedere proefopzet. Echter, het NCad ziet hierin geen directe relatie met het proefdiergebruik. Ook heeft het NCad geen indicaties dat SoE onvoldoende aan de orde komt in de opleiding van onderzoekers.

2.1 NCad aanbevelingen

Het NCad richt zich tot het biomedisch onderzoeksveld met de volgende aanbevelingen:

1. Bevorder de toepassing van een gedocumenteerde SoE in de opzet tot een onderzoeksproject waarin het gebruik van proefdieren wordt overwogen, maar houd er rekening mee dat de omvang en diepte van de SoE afhankelijk is van de beschikbare kennis over de vraagstelling en het vakgebied.

2. Bij het verstrekken van subsidies zouden subsidiegevers het volledige spectrum van SoE moeten bevorderen, in het bijzonder ook het creëren en onderhouden van relevante databases over de toepasbaarheid van diermodellen.

3. Projectbeoordelaars zoals de Dierexperimenten commissies (DECs) de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) en Instanties voor Dierenwelzijn (IvDs) worden aanbevolen om de toepassing van SoE in het beoordelen van projecten kritisch mee te wegen.

4. Bevorder aandacht en waardering onder onderzoekers voor het belang van het publiceren van negatieve resultaten en replicaties van eerdere studies, onder meer door dit onderwerp beter te verankeren in de opleidingstrajecten en in de criteria volgens welke wetenschappers beoordeeld worden. (Macleod et al. 2014)

Het NCad zal zich op Europees niveau inzetten voor het benoemen van een ad hoc expert werkgroep met leden uit binnen- en buitenland om een geharmoniseerde code of practice op te stellen voor de toepassing van het SoE concept voor het traject van het kiezen tussen een dierproef, een vervangings-alternatief of het afzien van een experiment.

3. Onderbouwing

3.1 Inleiding

Bij het schrijven van onderzoeksvoorstellen en projectaanvragen voeren de onderzoekers een SoE uit, zodat ethische aspecten kunnen worden meegewogen bij de gemaakte keuzes in de onderzoekopzet. Nadat de DEC en de IvD het onderzoeksvoorstel van advies hebben voorzien, doet de CCD, alvorens een oordeel te vellen over het projectvoorstel, een ethische toetsing waarbij de mate van ongerief voor het betreffende proefdier een belangrijke factor is.

De Montreal Declaration, in 2011 aanvaard door het 8e Wereldcongres over het gebruik van dierproeven en alternatieven voor wetenschappelijke doeleinden, verwoordde het als volgt (Nederlandse vertaling):

Het uitvoeren van een SoE vormt het begin van het proces om te komen tot een onderzoeksvoorstel en heeft tot doel te verhelderen welke kennis al beschikbaar is en welke niet om de kwaliteit van het verdere onderzoek te vergroten (Grimshaw, 2010). SoE kan het onnodig herhalen van proefdierstudies die reeds zijn verricht voorkomen en levert een bijdrage aan de transparantie van de translatie van de resultaten uit proefdieronderzoek en een goede opzet van klinische studies in de humane geneeskunde. Op deze wijze draagt SoE in belangrijke mate bij aan de implementatie van de 3 V's.

De afgelopen jaren was er in de Tweede Kamer en onder onderzoekers veel belangstelling voor SoE, en met name SR, als mogelijkheid om de

kwaliteit van proefdieronderzoek te verhogen en om het gebruik van proefdieren in onderzoek te beperken. In 2012 aanvaardde de Tweede Kamer een motie om SRs tot norm te maken in het proefdieronderzoek. Het komt echter vaak voor dat er onvoldoende relevante studies zijn om een SR uit te voeren en in deze gevallen wordt meestal een van de andere vormen van SoE toegepast.

Het is van belang te benadrukken dat kennis opgedaan met SR of andere vormen van SoE er ook toe kan leiden dat vervolgstudies met grotere groepen dieren moeten worden gedaan daar kleinere groepen statistisch gezien onvoldoende betrouwbare informatie opleverden (Egan & Macleod, 2014). De bijdrage van SoE is dan dat studies met te kleine groepen worden voorkomen, maar het voorbeeld illustreert tevens dat het onzeker is of het toepassen van SoE op grotere schaal het totaal aantal gebruikte proefdieren zal verminderen (De Vries et al., 2014).

3.2 SoE: explorerend literatuuronderzoek ter verantwoording van de keuze om al dan niet een dierproef uit te voeren

Bij de synthese van informatie uit de relevante literatuur en beschikbare overige materiaal kan gekozen worden uit een aantal vormen van SoE.

3.2.1 Beschrijvend literatuuronderzoek (*narrative review*)

Deze vorm van review wordt gebruikt om ontwikkelingen in een wetenschappelijk domein op een rij te zetten. Beschrijvend literatuuronderzoek is gangbaar en wordt op vrijwel elk terrein van de

wetenschap gebruikt. Een nadeel is dat de wijze waarop studies zijn geselecteerd veelal niet wordt gedocumenteerd, en dus niet door anderen kan worden gereproduceerd. Het grote voordeel is de flexibiliteit van deze methode waarmee de stand van zaken in elk wetenschappelijk domein kan worden beschreven, ook als er over het onderwerp weinig informatie beschikbaar is.

3.2.2 Systematic review (SR)

Een SR is een verdieping van het beschrijvend literatuuronderzoek die wordt vergezeld door een beschrijving van de wijze waarop in de literatuur is gezocht en hoe de gevonden studies op waarde worden geschat. Eerst wordt de onderzoeksvraag geformuleerd en worden de in- en exclusie criteria gedefinieerd. Daarna wordt systematisch gezocht naar beschikbaar bewijsmateriaal. De volgende stap bestaat uit het selecteren van de relevante studies op basis van de vooraf gedefinieerde criteria. De methodologische kwaliteit/ betrouwbaarheid van de geïnccludeerde studies wordt beoordeeld. De resultaten van de geselecteerde studies worden geanalyseerd en de resultaten worden al dan niet begeleid door een meta-analyse die de resultaten van de eerdere studies op een kwantitatieve wijze combineert. Voordeel ten opzichte van (gewoon) beschrijvend literatuuronderzoek is dat alle stappen door anderen kunnen worden gereproduceerd. Nadeel is dat het alleen toepasbaar is bij een beperkte en goed begrensde vraag in een specifiek domein, veel tijd vergt en de toegevoegde waarde pas groot wordt wanneer er over het onderwerp al voldoende publicaties zijn (Hooijmans, et al., 2010a; Kilkeny, et al., 2011). De waardeoordelen over eerdere studies op basis waarvan ze al dan niet worden geïnccludeerd vergen

vakinhoudelijke kennis en zijn soms subjectief. Het kan lastig zijn een SR uit te voeren daar veel wetenschappelijke artikelen niet alle noodzakelijke informatie verschaffen, zoals informatie over passende huisvesting, of over de experimentele opzet (Hooijmans et al., 2010a). Recentelijk is een richtlijn ontwikkeld om de relevante dierstudies te vinden die de grondige inventarisatie en analyse van alle reeds uitgevoerde dierstudies enigszins vergemakkelijkt (Leenaars et al., 2011). Ook zijn zoekfilters ontwikkeld; een voor Pubmed (Hooijmans et al., 2010b) en een voor Embase (De Vries et al., 2011 en 2014).”

3.2.3 Data bases

Kennis op het gebied van proefdieronderzoek en de waarde van verschillende diermodellen kunnen beschikbaar worden gemaakt via open-access databestanden. Deze bestanden kunnen door onderzoekers worden geraadpleegd in de planningsfase van projecten en hun helpen bij het maken van de keuze van de juiste diermodellen of 3V- alternatieven die zo weinig mogelijk proefdieren vergen en tot zo weinig mogelijk ongerief leiden. Op deze wijze leveren zij een positieve bijdrage aan de 3Vs en kunnen zij tevens een rol spelen bij het benutten van wetenschappelijke kennis (valorisatie). Ook IVD's, DEC's en de CCD kunnen deze informatiebronnen raadplegen om na te gaan of de 3V's optimaal zijn toegepast bij de aanvraag voor een projectvergunning en de uitvoering van dierproeven.

Voorbeelden van databases zijn de interspecies website (www.interspeciesinfo.com) met informatie over de anatomische, fysiologisch en biochemische parameters van diersoorten en de

mens, de humane endpoints website (www.humane-endpoints.info) die helpt bij de definitie van het moment om het dier uit een experiment te halen om onnodig ongerief te voorkomen, de EURL-ECVAM (eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/databases/database-on-alternative-methods-db-alm) en Altbib websites (toxnet.nlm.nih.gov/altbib.html) over alternatieven. Andere databases zijn helaas, hopelijk tijdelijk, niet helemaal up-to-date (zoals de NORINA database en de 3R guide) of niet meer beschikbaar (bijv. de Animals-ZEBET website, de GoodCellCulture en de EURCA database) door gebrek aan ondersteuning. Een betere ondersteuning van dit type databestanden zou een bijdrage leveren aan het 3V beleid.

3.2.4 Expert panels

Expert panels worden gevormd door een aantal experts uit een onderzoeksveld. Zij komen bijeen en schrijven een document over de stand van zaken met betrekking tot een bepaalde wetenschappelijke vraag, terrein of ziektemodel. Het panel kan aanbevelingen geven over prioritering van onderzoek of de mogelijkheden voor de ontwikkeling van 3V-alternatieven. Internationaal bestaan expert panels vaak uit wetenschappelijke afgevaardigden van ministeries of andere publieke instellingen en academici. De samenstelling is doorgaans breed en omvat zelden minder dan 20 experts met verschillende achtergronden maar met expertise over het onderwerp van het panel. Ofschoon individuele leden van een expert panel wellicht niet altijd geheel onpartijdig zullen zijn, wordt de uitkomst van hun gezamenlijke advies beschouwd als onpartijdig en leidend en daarom kunnen besluiten over vervolgonderzoek worden genomen. Voorbeelden zijn WHO/IARC (over de vaststelling van

kankerverwekkende eigenschappen van stoffen), FAO (JECFA, JMPA; monographs over de toxiciteit van stoffen), EFSA Panels (over de toxiciteit van additieven en contaminanten in de voeding); de OECD (over nanotechnologie en veiligheid), de ECVAM expert workshop over best practices voor de controle van vaccins (Hendriksen et al., 1994) en de SCHER commissie van de EU.

Expert panels kunnen ook een belangrijke rol spelen bij de beantwoording van urgente wetenschappelijke of maatschappelijke vragen over proefdieronderzoek en de mogelijkheden en onmogelijkheden met betrekking tot de 3Vs.

3.3 Het Nederlandse beleid met betrekking tot SoE

3.3.1 Subsidies

Voor het onderzoeksprogramma Meer Kennis met Minder Dieren van ZonMw stelt het ministerie van Economische Zaken (EZ) voor de periode 2015 – 2017 rond 5,8 mln. euro (afgerond) beschikbaar. Een deel daarvan besteedt ZonMw aan de verbetering van de kennisstructuur. Zoals hieronder wordt beschreven is er bij de beleidsmaatregelen een focus geweest op de SR, met minder aandacht voor andere vormen van SoE. In het kader van het programma Meer Kennis met Minder Dieren bood ZonMw onder andere workshops aan waarin hands-on training werd gegeven inzake de toepassing van SRs bij dierproeven. Deze workshops worden ook de komende drie jaar voortgezet waarbij tevens trainingen op locatie worden gegeven. ZonMw heeft tevens Syrcle financieel ondersteund voor de begeleiding van personen die zelf een SR willen gaan

uitvoeren. Naast deze financiering heeft Syrcle subsidie van het ministerie van EZ ontvangen voor het ontwikkelen van een handboek, en tools voor het uitvoeren van SRs, het ontwikkelen van richtlijnen en het ontwikkelen van een e-learning module voor toepassing in de cursussen proefdierkunde in Nederland.

3.3.2 Opleiding

De cursus proefdierkunde heeft altijd aandacht besteed aan de opzet van een dierexperiment, waaronder optimaal gebruik van literatuuronderzoek. Dit was voor het grootste gedeelte ingebed in een zogenoemde proefdierkundige (PDK-) opdracht, waarbij studenten in begeleidde zelfstudie een experimentele opzet dienden uit te werken en te presenteren, waar literatuuronderzoek onderdeel vanuit maakte. Naast de PDK-opdracht is er nu conform de EU-richtlijn een onderdeel SoE bij gekomen, dat op verschillende wijzen wordt ingevuld (e-learning, hoor- en/of werkcollege). SR komt hier als een van de mogelijke tools aan de orde. In de Dierproevenregeling 2014, is dat terug te vinden in artikel 5 en bijlage 6.

3.3.3 Tabula Rasa onderzoek

Het ministerie van EZ heeft Tabula Rasa in 2014 gevraagd om rondetafelgesprekken te organiseren met onderzoekers en proefdierdeskundigen van zowel de universiteiten als de industrie over de meerwaarde, kansen en knelpunten van de toepassing van SRs in het proefdieronderzoek. In dit onderzoek was de focus op SR en niet op andere vormen van SoE. Tabula Rasa concludeerde:

- De bekendheid met SR bij niet-clinici is gering.
- SR heeft een meerwaarde, maar dient niet te worden verplicht.
- SRs zijn het meest zinvol bij de voorbereiding van nieuwe onderzoekslijnen waar dierproeven deel van uitmaken, bij retrospectieve studies, vlak voor translatie naar klinische studies, bij veel gebruikte diermodellen en voor de keuze van de meest optimale methodiek.
- Tijd, geld, expertise en publicatiemogelijkheden vormen belemmerende factoren om een SR uit te voeren.

In haar rapport geeft Tabula Rasa de volgende aanbevelingen:

- Veranker SR in het onderwijs, en vergroot de bekendheid ook bij gevestigde onderzoekers.
- Introduceer prikkels zoals subsidies en bevorder dat SR deel uitmaken van grote onderzoeksprogramma's.

In maart 2015 bracht Tabula Rasa een tweede rapport uit over een vragenlijstonderzoek om inzicht te verschaffen in de ervaring met SRs en de behoefte aan de kennis en ondersteuning. Dit onderzoek vond plaats onder medewerkers van (bio)medische faculteiten. Hoewel de vragenlijst door veel respondenten met een goede spreiding over functies en vakgebieden werd ingevuld, gaf Tabula Rasa aan dat voorzichtig diende te worden omgegaan met het generaliseren van de resultaten, omdat niet de hele populatie of een representatieve steekproef kon worden aangeschreven. Belangrijke conclusies waren:

- Veel respondenten waren bekend met SR en onderkennen het belang in het proefdieronderzoek.

- Er werden ook redenen aangegeven om het gebruik van SR niet te stimuleren: de investering van tijd en vraagstellingen waarbij SR niet de juiste keuze is.
- Respondenten onderkennen het belang van de aandacht voor SR in het onderwijs.
- Respondenten vonden de toepasbaarheid van SR in het fundamentele onderzoek beperkter dan in het meer toegepaste preklinische onderzoek.
- Bij de overwegingen om een SR uit te voeren speelt de benodigde investering van tijd een belangrijke rol.

3.4 Organisaties

Het concept van de SR in het proefdieronderzoek is geïnspireerd door de Cochrane Collaboration. Deze organisatie helpt bij het nemen van beslissingen over gezondheidszorg door informatie over de effectiviteit van de gezondheidszorg toegankelijk te maken in de vorm van SRs die online worden gepubliceerd in The Cochrane Library. Cochrane reviews vinden voornamelijk plaats op het gebied van de humane klinische studies.

Ten opzichte van hun toepassing in de humane geneeskunde staat SoE in het proefdieronderzoek nog in de kinderschoenen. Minder dan 250 SRs van preklinische dierstudies zijn gepubliceerd tot 2010 terwijl het aantal Cochrane reviews van humane klinische studies al bijna 6000 is (Ritskes–Hoitinga et al., 2014).

Twee vooraanstaande onderzoeksgroepen die zich sterk maken voor de toepassing van SR in het proefdieronderzoek zijn CAMARADES (Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies) en SYRCLE (Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation). CAMARADES voert op regelmatige basis SRs uit van preklinische diermodellen voor bepaalde ziekten. SYRCLE richt zich op de ontwikkeling van methodologie en richtsnoeren en biedt internationaal educatie en training sessies aan en zoekt samenwerkingsverbanden om de toepassing van SRs bij dierstudies te bevorderen (Ritskes-Hoitinga et al., 2014).

In Engeland bestaat de organisatie SABRE Research UK die zich onder meer inzet voor SR van dierstudies om hun waarde voor de humane toepassing te kunnen bepalen. SABRE is onafhankelijk van politiek, farmaceutische industrie en heeft het patiënten perspectief als drijfveer.

3.5 Kanttekeningen bij gebruik van SoE

3.5.1 Kwaliteit van de studies en rapportages

Studies tonen aan dat de opzet van dierexperimentele studies en de kwaliteit van de rapportages met regelmaat te wensen overlaten (Egan & Macleod 2014, Horn et al. 2001, Pound et al. 2004, Kilkenny et al. 2009). Het komt veel voor dat de dierproeven die blind en gerandomiseerd zouden moeten worden uitgevoerd, niet als zodanig worden uitgevoerd (Macleod et al., 2015). Voorbeelden van SRs waaruit deze onvolkomenheden bleken zijn reviews over de

ontwikkeling van geneesmiddelen tegen herseninfarcten en multiple sclerose (Macleod et al., 2008, Sena et al., 2010a; Van der Worp et al., 2010; Vesterinen et al., 2010). Deze tekortkomingen bemoeilijken de translatie naar de mens. Ook blijkt dat de grootte van de groepen dieren soms niet goed is gekozen (Landis et al., 2012) en dat soms te weinig dieren worden gebruikt voor een goede statistische onderbouwing (De Vries et al., 2010; Vesterinen et al., 2010).

Er is een aantal kanttekeningen te maken bij deze analyse:

- Bij exploratieve studies is het van tevoren bepalen van de groeps-grootte niet altijd uitvoerbaar omdat de te verwachten grootte van het effect van een interventie nog niet bekend is.
- De eis van randomisatie kan leiden tot een toename van het aantal dieren in een experiment. Indien er bijvoorbeeld een extra experiment wordt gepland op basis van onverwachte uitkomsten in een eerder geteste groep dieren, zou de eis van volledige randomisatie het noodzakelijk kunnen maken het eerste experiment te herhalen en daarmee leiden tot de toename van het aantal gebruikte proefdieren.
- Bij exploratief onderzoek kan blinding leiden tot het missen van de gevolgen van een interventie indien die nog niet bekend zijn (Steward & Balice-Gordon, 2014). Een voorbeeld is exploratief anatomisch onderzoek naar de invloed van een behandeling op meerdere organen. Blinding kan de detectie van het verschil tussen de normale anatomische variatie en een onverwacht effect belemmeren. Indien er in een ongeblindeerde analyse een effect wordt vastgesteld dat van belang is, zou dit effect in een alsnog geblindeerde analyse kunnen worden geverifieerd.

Er zijn initiatieven om de kwaliteit van de rapportages in wetenschappelijke publicaties te verbeteren, zoals de Gold standard Publication Checklist (Hooijmans, et al., 2010a) en de ARRIVE guidelines (Kilkenny et al., 2011).

3.5.2 Negatieve resultaten

Er is gemakkelijker om positieve resultaten gepubliceerd te krijgen dan negatieve uitkomsten want positieve uitkomsten zijn veelal interessanter dan negatieve. Als iets niet blijkt te werken is de wetenschappelijke belangstelling nu eenmaal geringer dan wanneer er een nieuw mechanisme of (toepassing van) geneesmiddel wordt beschreven. Dit leidt tot publicatie bias (Sena et al., 2010b); de kans op publicatie van studies met negatieve uitkomsten is lager dan de kans op publicatie van studies met positieve uitkomsten. De effectiviteit van geneesmiddelen kan daardoor worden overschat en dit kan, op zijn beurt, de translatie naar de mens bemoeilijken (Smit et al., 2015, Ter Riet et al., 2012).

Er zijn echter nieuwe mogelijkheden om negatieve resultaten en replicaties van eerdere studies te publiceren. Een aantal voorbeelden van tijdschriften die daar ruimte voor bieden zijn BMC Research Notes, F1000 Research, Journal of Negative Results in BioMedicine, eNeuro, Journal of Pharmaceutical Negative Results, PeerJ, PLOS ONE en The All REsults Journals; biology.

Ook ZonMw stimuleert de publicatie van negatieve resultaten (<http://www.zonmw.nl/nl/subsidies/subsidiekalender/detail/item/meer-kennis-met-minder-dieren-publiceren-negatieve-data/>)

3.5.3 Bedrijfsgeheimen

Niet alle dierproeven die worden uitgevoerd worden gepubliceerd. Een deel van uitkomsten van dierproeven kunnen onder bedrijfsgeheim vallen. Door de soms hoge mate van concurrentie geven farmaceutische bedrijven niet al in de preklinische fase aan met welke ontwikkelingen zij bezig zijn. De hoge ontwikkelings-, productie-, en marketingkosten en de tijd om een geneesmiddel uiteindelijk op de markt te krijgen dienen namelijk binnen de periode van een patent te zijn terugverdiend. Naast het feit dat er vanuit de industrie naar verhouding weinig publicaties verschijnen over positieve resultaten, is er ook geen zicht op negatieve resultaten die verkregen zijn bij dierproeven binnen de farmaceutische industrie. Deze studies blijven veelal onzichtbaar voor vormen van SoE (De Vries et al., 2010).

3.6 De toepasbaarheid van SoE in verschillende domeinen van de wetenschap

Weten wat er is gepubliceerd is inherent aan succesvol onderzoekerschap. Onderzoekers schrijven reviews over hun veld en geven een overzicht van de stand van zaken in hun onderzoeksterrein bij het schrijven van wetenschappelijke artikelen en bij het doen van subsidieaanvragen. Het is niet verstandig een strikte scheidslijn aan te brengen tussen fundamenteel en preklinisch onderzoek met proefdieren, daar veel ziekte gerelateerd onderzoek steunt op resultaten uit fundamenteel onderzoek en andersom. Desondanks verschilt de mate waarin de verschillende vormen van SoE toepasbaar zijn tussen deze twee onderzoeksgebieden.

3.6.1 Fundamenteel onderzoek

In dit veld is het schrijven van narrative reviews gangbaar en zijn er weinig of geen SRs beschikbaar. Fundamenteel onderzoek betreft veelal nieuwe onderwerpen die voor het eerst worden geëxploreerd, waardoor het uitvoeren van SRs niet zinvol is. Bij het onderzoek van Tabula Rasa in 2014 bleek het draagvlak onder de fundamentele onderzoekers voor SR dan ook gering (Swankhuizen & Smit, 2014). Databases met diermodellen kunnen een toegevoegde waarde hebben bij de keuze van een goed diermodel voor ziekten of fysiologische functies.

3.6.2 (Pre-)klinisch/toegepast onderzoek

SoE kan informatie opleveren die relevant is voor het al dan niet starten van een klinische studie. Binnen dit onderzoek is het ook van belang onderscheid te maken tussen exploratief onderzoek en een latere fase die dicht bij de toepassing van een nieuwe behandeling in de kliniek ligt (Kimmelman et al., 2014). In de exploratieve fase is het doel bijvoorbeeld om inzicht te verschaffen in de ontstaanswijze van een ziekte of om een grotere reeks potentiële therapeutische interventies te screenen met als doel een of een gering aantal nieuwe geneesmiddelen te selecteren voor verder onderzoek. In deze fase is het lastig van tevoren te bepalen wat de ideale grootte van een groep proefdieren zou moeten zijn. Narrative reviews worden veelal wel geschreven. De toegevoegde waarde van SR's is het meest evident wanneer onderzoekers de meest kansrijke interventie hebben geselecteerd en het te verwachten effect beter te bepalen is. In het dossier dat wordt aangeboden aan een Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) bevindt zich een overzicht van de

relevante proefdierstudies (Investigator's Brochure). Maar zelfs in deze relatief late fase kan het voorkomen dat er te weinig studies voorhanden zijn om een SR uit te voeren.

3.6.3 Regulatorisch onderzoek

Binnen de toxicologie wordt het gebruik van SoE, met name in de vorm van een (uitgebreide) narrative review, algemeen toegepast. Dit geldt in het bijzonder voor stoffen uit de voedingsmiddelenketen en chemische sector waarover veel informatie uit voorgaand proefdieronderzoek beschikbaar is. In deze gevallen kan een uitgebreid narrative review zoals een monograph en soms een SR onnodig proefdieronderzoek uitsparen.

Ook de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) bepleitte reeds in de eerste jaren van haar bestaan vergaande transparantie en het systematisch gebruik van eerder uitgevoerd toxicologisch onderzoek (SoE) om tot een gedegen oordeel te komen over de veiligheid van stoffen in ons voedsel. Vaak worden in de toxicologie de termen 'evidenced-based toxicology' en 'intelligent testing' gebruikt, die beide feitelijk hetzelfde bedoelen als de term narrative review.

3.7 Analyse

SoE verhoogt de kwaliteit van het toekomstig onderzoek en levert een belangrijke bijdrage aan een goede studieopzet. Een analyse van de mogelijke redenen waarom de uitkomsten van eerdere dierproeven verschillen kan inzicht verschaffen in de kwaliteit van het te kiezen diermodel, de kans op translatie naar de humane situatie en, indien

het onderzoek is gericht op humane ziektes, in het ziekteproces zelf (Steward & Balice-Gordon, 2014).

Er zijn verschillende vormen van SoE. Beschrijvend, al dan niet uitputtend literatuuronderzoek (narrative review) is gangbaar in alle wetenschappelijke velden en maakt deel uit van de wetenschappelijke routine. SRs zijn vaak niet toepasbaar, omdat er niet aan de randvoorwaarden kan worden voldaan, daar er bijvoorbeeld onvoldoende gelijkvormige studies beschikbaar zijn. SRs zijn ook tijdrovender; zij dueren volgens de Cochrane Collaboration minstens 12 maanden en zij vergen een precieze afbakening van de vraagstelling en vakinhoudelijke kennis bij de beoordeling van de kwaliteit van voorafgaande studies. Een goede SR vereist daarom een nauwe samenwerking tussen onderzoekers uit vakinhoudelijke en andere disciplines die onder andere behulpzaam kunnen zijn bij het opsporen van de relevante studies (Swankhuizen & Smit, 2014). De bruikbaarheid van SRs bij fundamentele onderzoeksvragen en in het bijzonder in nieuwe onderzoeksgebieden is beperkt gezien de geringe beschikbaarheid van relevante data. Ook zijn er beperkingen door gebrekkige rapportage van onderzoeksresultaten, het niet publiceren van negatieve resultaten en bedrijfsgeheimen. Een verdere vorm van SoE zijn databases met gegevens over diermodellen waar onderzoekers wereldwijd gebruik van kunnen maken en het gebruik van expert panels/reviews. Er zijn subsidiemogelijkheden voor SRs, maar het zou goed zijn om deze subsidies ook open te stellen voor andere vormen van zorgvuldige gedocumenteerde SoE die een significante bijdrage kunnen leveren aan het 3V beleid, zoals databases en expert panels.

SoE is van groot belang. Het levert een bijdrage aan de kwaliteit van de studieopzet en het voorkomen van onnodig dupliceren van onderzoek. De precieze keuze van de vorm is afhankelijk van de specifieke vraagstelling en de beschikbare kennis. Het NCad is voornemens deze zienswijze op SoE in Europees verband om te zetten in een Code of Practice.

4. Referenties

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.

De Vries, R., Leenaars, M., van der Wilt, G.J., & Ritskes-Hoitinga, M. (2010). Systematische review van dierproeven. *Tijdschrift Voor Gezondheidszorg En Ethiek*, 20(3), 95–103.

De Vries, R.B., Hooijmans, C.R., Tillema, A., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M. (2011). A search filter for increasing the retrieval of animal studies in Embase. *Lab Anim*. 2011 Oct;45(4):268-70.

Egan, K., Macleod, M. (2014). Two decades testing interventions in transgenic mouse models of Alzheimer ' s disease : designing and interpreting studies for clinical trial success. *Clinical Investigation*, 4, 693–704.

Grimshaw, J. (2010). A knowledge synthesis chapter. Knowledge Translation Learning Modules. Canadian Institutes of Health Research. <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/39128.html#4>.

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.

Hooijmans, C.R., & Ritskes-Hoitinga, M. (2013). Progress in using systematic reviews of animal studies to improve translational research. *PLoS Medicine*, 10(7), 1–4. doi:10.1371/journal.pmed.1001482.

Carlijn R. Hooijmans, C.R., IntHout, J., Ritskes-Hoitinga, M., Rovers, M. (2015). *Meta-Analyses of Animal Studies: An Introduction of a Valuable Instrument to Further Improve Healthcare*. <http://ilarjournal.oxfordjournals.org>.

Hooijmans, C.R., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., (2010a). Animal Research: Reporting of in Vivo Experiments [ARRIVE] guidelines, A gold standard publication checklist to improve the quality of animal studies, to fully integrate the Three Rs, and to make systematic reviews more feasible. *Altern Lab Anim* 38: 167–182.

Hooijmans, C.R., Tillema, A., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M. (2010b). Enhancing search efficiency by means of a search filter for finding all studies on animal experimentation in PubMed. *Laboratory Animals* :44(3):170-5.

Horn, J., de Haan, R. J., Vermeulen, M., Luiten, P. G., & Limburg, M. (2001). Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 32, 2433–2438.

Kilkenny, C., Browne, W.J., Cuthill, I.C., Emerson, M., Altman, D.G., (2011) Animal research: reporting in vivo experiments - The ARRIVE

Guidelines. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 31(4), 991–993. doi:10.1038/jcbfm.2010.220.

Kilkenny, C., Parsons, N., Kadoszewski, E., Festing, M.F., Cuthill, I.C., Fry, D., Hutton, J., Altman, D.G., (2009). Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals.

PLoS One, 4(11):e7824. doi: 10.1371/journal.pone.0007824
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.

Landis, S.C., Amara, S.G., Asadullah, K., Austin, C.P., Blumenstein, R., Bradley, E.W., Silberberg, S.D. (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature*, 490(7419), 187–191. doi:10.1038/nature11556.

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.

Macleod, M.R., Lawson McLean, A., Kyriakopoulou, A., Serghiou, S., de Wilde, A., et al. (2015) Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement. *PLOS Biol*. 13(10):e1002273.

Macleod, M.R., van der Worp, H.B., Sena, E.S., Howells, D.W., Dirnag, I.U., Donnan, G.A. (2008). Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia is confounded by study quality. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2824-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.515957. Epub 2008 Jul 17.

Macleod, M.R., Lawson McLean, A., Kyriakopoulou, A., Serghiou, S., de Wilde, A., et al. 2015. Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement. *PLOS Biol*. 13(10):e1002273.

Macleod, M.R., Michie, S., Roberts, I., Dirnagl, U., Chalmers, L., Ioannidis, J.P.A., Al-Shahi Salman, R., An-Wen Chan, Paul Glasziou, P. (2014). Biomedical research: increasing value, reducing waste. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62329-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62329-6).

Pound, P., Ebrahim, S., Sandercock, P., Bracken, M.B., & Roberts, I. (2004). Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ: British Medical Journal*, 328(7438), 514–517. doi:10.1136/bmj.328.7438.514.

Ritskes-Hoitinga, M., Leenaars, M., Avey, M., Rovers, M., Scholten, R., (2014). Systematic reviews of preclinical animal studies can make significant contributions to health care and more transparent translational medicine.

Sena, E.S., Briscoe, C.L., Howells, D.W., Donnan, G. A., Sandercock, P. A. G., Macleod, M.R. (2010a). Factors affecting the apparent efficacy and safety of tissue plasminogen activator in thrombotic occlusion

models of stroke: systematic review and meta-analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 30(12):1905–13.

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.

Smit, I.C., De Vrij L., Swankhuisen C.E. (2015). Tabula Rasa Systematic review bij dierstudies in onderwijs en onderzoek aan Nederlandse universiteiten en UMC's, inventariserend vragenlijsonderzoek; Den Haag.

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

Swankhuisen, C., & Smit, I. (2014). Systematic reviews bij proefdieronderzoek, Rapport in opdracht van het ministerie van EZ over de meerwaarde, kansen en knelpunten volgens onderzoekers en proefdierdeskundigen. Den Haag.

Tabula Rasa. (2014). Systematic reviews in het proefdierdomein; Rondetafelgesprekken over de meerwaarde, kansen en knelpunten, in opdracht van het ministerie van Economische Zaken; Den Haag.

Ter Riet, G., Korevaar, D.A., Leenaars, M., Sterk, P.J., van Noorden, C.J.F., Bouter, L.M., Lutter, R., Elferink, R.P.O., Hooft, L. (2012). Publication Bias in Laboratory Animal Research: A Survey on

Magnitude, Drivers, Consequences and Potential Solutions. PLOS ONE 2012;7 (9):e43404.

Van der Worp, V., Howells, D. W., Sena, E. S., Porritt, M. J., Rewell, S., O'Collins, V., & Macleod, M. R. (2010). Can animal models of disease reliably inform human studies? PLoS Medicine, 7(3), e1000245. doi:10.1371/journal.

Vesterinen, H.M., Sena, E.S., French-Constant, C., Williams, A., Chandran, S., Macleod, M.R. (2010). Improving the translational hit of experimental treatments in multiple sclerosis. Mult Scler. 2010 Sep;16(9):1044-55.

Met dank aan de volgende experts

Deze zienswijze is tot stand gekomen door bestudering van literatuur, aangevuld met informatie die beschikbaar kwam tijdens consultatie van de volgende experts:

Prof. dr. M. Ritskes-Hoitinga
Hoogleraar Proefdierkunde en afdelingshoofd CDL
Radbouduniversity Medical centre
Geraadpleegd op 5-2-2015

Dr. J.B.F. (Jan) van der Valk
Projectmanager, Departement Dier in
Wetenschap en Maatschappij
3Rs-Centre Utrecht Life Sciences
Geraadpleegd op 18-2-2015

Dr. Gilly Griffin, CCAC Canada
Geraadpleegd op 24-3-2015

Prof. M. R. (Malcolm Robert) Macleod
Division of Clinical Neurosciences
The University of Edinburgh
Geraadpleegd op 23-03-2015

Prof. dr. R.J.P.M. (Rob) Scholten
Directeur Dutch Conchrane Centre
Geraadpleegd op 20-3-2015

Prof. dr. M. (Mirjam) Nielen
Hoogleraar evidence-based veterinary medicine
Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren
Universiteit Utrecht
Geraadpleegd op 15-4-2015

Prof. dr. A.D.M.E. (Ab) Osterhaus
Hoogleraar Virologie Medische Faculteit Erasmus
Universiteit Rotterdam
Hoofd van de Afdeling Virologie van het Erasmus MC.
Geraadpleegd op 12-5-2015

Prof. Dr. R.A. (Ruud) Woutersen
Hoogleraar Toxicologie
Wageningen University & Research centre
Senior Scientist/Toxicologist/Toxicologisch
Patholoog, TNO Innovation for Life,
Geraadpleegd op 20-5-2015



Dit is een publicatie van het Nationaal Comité advies
dierproevenbeleid
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
0900 2800028
NCad@minez.nl
www.ncadierproevenbeleid.nl
T: @NCad_Nederland

Publicatiedatum: maart 2016
Publicatienummer: 201603
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.