

# tabula rasa

GEDRAGSVERANDERING  
EN COMMUNICATIE

## **Systematic reviews in het proefdierdomein**

Rondetafelgesprekken over de meerwaarde, kansen en knelpunten, in opdracht van het ministerie van Economische Zaken

Den Haag, januari 2014

Drs. Christine Swankhuisen  
Ingeborg Smit, MSc MA

## Inhoud

<b>1</b>	<b>Aanleiding en doel</b> .....	<b>3</b>
1.1	Kamer motie: maak systematic reviews bij proefdieronderzoek meer tot norm 3	
1.2	Doel: kleinschalige bijeenkomsten om kansen en belemmeringen in kaart te brengen .....	3
<b>2</b>	<b>Wat is een systematic review?</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Belangrijkste conclusies</b> .....	<b>5</b>
3.1	Geringe bekendheid met methodiek, vooral bij niet-klinici.....	5
3.2	Systematic reviews hebben meerwaarde, maar moeten niet verplicht worden .....	5
3.3	Aanbevelingen om systematic reviews te stimuleren.....	7
<b>4</b>	<b>Resultaten rondetafelbijeenkomsten</b> .....	<b>8</b>
4.1	Waarde van een systematic review .....	8
4.2	Wanneer is een systematic review het meest zinvol en wanneer minder?...	11
4.3	Kansen en belemmeringen in de praktijk.....	13
4.4	Stimuleren van systematic reviews .....	17
<b>5</b>	<b>Beleidsaanbevelingen</b> .....	<b>20</b>
5.1	Systematic reviews verankeren in het onderwijs.....	20
5.2	Ontwikkelen onderwijsaanbod .....	21
5.3	Uitvoeren systematic reviews stimuleren .....	21
	<b>Referenties</b> .....	<b>23</b>
	<b>Bijlage I – Deelnemers rondetafelbijeenkomsten</b> .....	<b>25</b>

## 1 Aanleiding en doel

### 1.1 Kamermotie: maak systematic reviews bij proefdieronderzoek meer tot norm

- In 2012 aanvaarde de Tweede Kamer een motie met als doel systematic reviews meer tot norm te maken bij onderzoek met proefdieren. Op 10 december 2013 is de wijziging van de Wet op de Dierproeven aangenomen, waarin de Nederlandse wetgeving is aangepast aan de Europese richtlijn '*betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt*'. Een van de doelen van de wet is het bevorderen van de 3V's (vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven). Bij de wijziging van de Wet op de Dierproeven is een nieuwe motie aangenomen om onderwijs op het gebied van systematic reviews van dierstudies op te nemen in de cursus proefdierkunde. Systematic reviews kunnen bijdragen aan de wetenschappelijke kwaliteit en klinische relevantie van proefdieronderzoek. Ook het uitvoeren van de 3V's wordt gemakkelijker (NKCA, 2013). Dit sluit aan bij het nationale en Europese beleid.
- Het ministerie van VWS wilde voor de uitvoering van de Kamermotie meer inzicht in de meningen in het proefdierdomein over systematic reviews. Tabula Rasa heeft dat in 2012 geïnventariseerd door interviews met wetenschappers en andere betrokkenen bij dierproeven. De interviews maakten onder meer duidelijk dat de ideeën uiteenlopen over wat systematic reviews behelzen en wat de toepassingsmogelijkheden zijn voor proefdieronderzoek. Er waren weinig voorbeelden bekend van relevante systematic reviews. Daarnaast leidde de formulering van de motie tot enige weerstand en bij een aantal mensen leefde – ten onrechte - de verwachting dat systematic reviews verplicht zouden worden.

### 1.2 Doel: kleinschalige bijeenkomsten om kansen en belemmeringen in kaart te brengen

- Het ministerie van Economische Zaken (EZ), sinds 2013 portefeuillehouder van het proefdierdossier, wil stimuleren dat systematic reviews bij proefdieronderzoek vaker uitgevoerd worden. Betrokkenheid van het veld is daarbij cruciaal. Het ministerie van EZ vroeg Tabula Rasa een aantal kleinschalige bijeenkomsten te organiseren. Doel van de bijeenkomsten was inzicht te krijgen in de meerwaarde, kansen en knelpunten van systematic reviews bij proefdieronderzoek en beter zicht op de behoeftes van het werkveld en de wijze waarop systematic reviews gestimuleerd kunnen worden.
- Tabula Rasa organiseerde vier rondetafelbijeenkomsten. De deelnemerslijst vindt u in bijlage I. De deelnemers hebben allemaal een relatie met dierproeven en bestaan uit onderzoekers en proefdierdeskundigen van zowel universiteiten als de

industrie. De bijeenkomsten waren een mix van onderzoekers met ervaring met systematic reviews en onderzoekers zonder ervaring met deze methodiek. Daarnaast was er variatie in vakgebied, type onderzoek (klinisch/fundamenteel), universiteit en tussen jonge en gevestigde onderzoekers.

- De bijeenkomsten zijn bewust afgebakend tot systematic reviews. Dat is een schakel in een breed scala aan activiteiten in het veld en door de overheid om de kwaliteit van proefdieronderzoek te verbeteren en de 3V's te realiseren.
- Leeswijzer voor dit rapport: de eerste drie hoofdstukken vormen de kern van het rapport. Hoofdstuk 3 is te lezen als samenvatting van de resultaten die in hoofdstuk 4 in detail zijn uitgewerkt. Hoofdstuk 5 bevat enkele aanbevelingen.

## 2 Wat is een systematic review?

- Een systematic review is een grondige, transparante en gestructureerde analyse van reeds uitgevoerde en gepubliceerde studies. Het uitgangspunt van deze methode is dat nieuw onderzoek moet voortbouwen op bestaande kennis en daaraan iets moet toevoegen. Een meta-analyse kan deel uitmaken van een systematic review, maar dat is niet noodzakelijk.
- In de geneeskunde worden systematic reviews steeds meer toegepast. The Cochrane Collaboration is in de geneeskunde de autoriteit op het gebied van systematic reviews. Hun reviews worden beschouwd als de gouden standaard en de publicaties hebben vaak een hoge impactfactor.
- Tijdens de rondetafelbijeenkomsten zijn we uitgegaan van de definitie van systematic reviews die het Dutch Cochrane Centre hanteert:

“Een systematic review is een gestructureerde, reproduceerbare samenvatting van wetenschappelijke literatuur. Het belangrijkste kenmerk is een overzichtelijke, transparante en stapsgewijze aanpak van het reviewproces:

- vertalen van het gezondheids(zorg) probleem naar de onderzoeksvraag;
- zoeken en selecteren van alle beschikbare literatuur;
- kritisch beoordelen van de methodologische kwaliteit van de ingesloten studies;
- samenvatten van de resultaten, al dan niet in de vorm van een meta-analyse.

De laatste stappen zijn het beoordelen van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs, het interpreteren van de resultaten en het formuleren van de conclusie.” (dcc.cochrane.org, oktober 2013)

### 3 Belangrijkste conclusies

- De belangrijkste conclusies uit de bijeenkomsten zijn hierna op hoofdlijnen beschreven.

#### 3.1 Geringe bekendheid met methodiek, vooral bij niet-klinici

- De definitie van Cochrane verhelderde voor een aantal onderzoekers wat een systematisch review inhoudt. Het is niet alle onderzoekers duidelijk hoe het proces eruit ziet, wat het oplevert en wat het verschil is met een traditioneel review of een meta-analyse. Voor de aanwezige klinici was het meestal wel bekend omdat zij meer ervaring hadden met het uitvoeren, danwel gebruiken van systematische reviews.
- In de (bio-)medische opleidingen is nog nauwelijks aandacht voor systematische reviews. De deelnemers zijn eensgezind in dat het belangrijk is dat studenten en (jonge) onderzoekers systematisch leren zoeken en op transparante wijze de kwaliteit van publicaties kunnen beoordelen. Daar is nog veel in te verbeteren.

#### 3.2 Systematische reviews hebben meerwaarde, maar moeten niet verplicht worden

##### Niemand is tegen systematische reviews, wel tegen verplicht stellen

- Niemand is tegen de onderzoeksmethode op zich. De deelnemers waren het erover eens dat het altijd goed is te leren van het verleden en dat een systematische review de kwaliteit van vervolgonderzoek ten goede kan komen. Er was – ook onder de mensen die veel ervaring hebben met systematische reviews – geen draagvlak voor het verplicht stellen. Dat wekt weerstand op en ziet men ook niet als zinvol.

##### Meerwaarde: draagt bij aan noodzakelijke kwaliteitsverbetering

- Als meerwaarde van het uitvoeren van systematische reviews werd onder meer genoemd: een betere vraagstelling, beter verantwoorde keuzes (bijvoorbeeld voor diermodel en aantallen proefdieren), vermijden van (methodologische) fouten en profiteren van slimme vondsten van andere onderzoekers. Het gevolg is minder 'waste': verspilling door niet-effectieve dierproeven. Of het op termijn ook zorgt voor minder gebruik van proefdieren, daarover verschilden de meningen.
- Deelnemers verwachten dat het de kwaliteit van (publicaties over) dierstudies in het algemeen ten goede komt, als onderzoek de kritische toets van een systematische review moet doorstaan. Volgens veel deelnemers laat de kwaliteit nogal eens te wensen over. Zo is in veel artikelen niet gerapporteerd over blinding of

randomisering van het experiment of over de samenstelling en grootte van de controlegroep. Ook het niet publiceren van negatieve data (publication bias) wordt als een probleem ervaren. Dit kan bij een systematic review aan het licht komen.

### **Wanneer zijn systematic reviews het meest zinvol?**

- De antwoorden op deze vraag liepen uiteen van: *'het is altijd zinvol'*, tot *'in mijn vakgebied zie ik niet zo veel mogelijkheden.'* De meeste deelnemers vonden een systematic review in elk geval zinvol:
  - bij grote nieuwe onderzoeksprojecten waar dierproeven deel van uitmaken;
  - bij retrospectieve studies (wat hebben dierproeven opgeleverd?), bijvoorbeeld voor de bijstelling van protocollen;
  - vlak voor de translatie naar klinische studies;
  - naar veelgebruikte diermodellen;
  - voor de keuze van de meest optimale methodiek, bijvoorbeeld wat nu de beste transgene methode is.
- Meer discussie is er over de toegevoegde waarde bij exploratief fundamenteel onderzoek en onderzoeksterreinen waar weinig publicaties beschikbaar zijn. Sommige onderzoekers vinden het belangrijk bijvoorbeeld voor de keuze van het beste diermodel (dit werd ook door fundamenteel onderzoekers genoemd). Anderen geven aan dat het te weinig oplevert in verhouding tot de inspanning die het kost.

### **Tijd, geld, expertise en publicatiemogelijkheden belemmerende factoren**

- Er zijn een aantal factoren die ervoor zorgen dat onderzoekers niet snel voor een systematic review kiezen, ook als het wel zinvol zou zijn. Onder andere:
  - Een systematic review is *tijdrovend*, zeker als er veel literatuur beschikbaar is. Uit ervaringen van de deelnemers blijkt dat de tijd die het kost om een systematic review uit te voeren uiteenloopt van een maand tot meer dan een half jaar.
  - Voor een systematic review is veel *expertise* nodig. Jonge onderzoekers overzien het veld nog niet, wat zoeken en beoordelen van literatuur bemoeilijkt. Eigenlijk is een team vereist met een inhoudelijk expert, een methodoloog en een bibliothecaris.
  - Een goede systematic review kost *geld*. Zelden wordt onderzoeksgeld verleend voor een systematic review. Subsidieverstrekkers verwachten juist dat onderzoekers de literatuur al grondig verkend hebben voor ze een aanvraag indienen. Enkele deelnemers deden nu systematic reviews in eigen tijd omdat hun vakgroep hier niet in wilde investeren.
  - De inschatting is dat het lastiger is om een systematic review van dierproeven te *publiceren* in een tijdschrift met hoge impactfactor. Onderzoekers scoren liever met nieuw onderzoek dan een systematic review van bestaande studies.

- In de industrie speelt vooral dat dierproeven conform verplichte protocollen uitgevoerd worden. Hier zou veel winst behaald kunnen worden met systematic reviews, maar dat vraagt een internationale aanpak. Ook het toegankelijk maken van industriële data (bijvoorbeeld na een aantal jaren) wordt door de deelnemers als belangrijk aandachtspunt genoemd. Deze data zijn voor het uitvoeren van systematic reviews en het verbeteren van proefdieronderzoek erg belangrijk.

### 3.3 Aanbevelingen om systematic reviews te stimuleren

De belangrijkste aanbevelingen uit de bijeenkomsten zijn:

- *Systematic reviews verankeren in het onderwijs*  
Op alle universiteiten zou in (bio)medische opleidingen aandacht moeten komen voor systematic reviews (systematische zoekstrategieën, transparant beoordelen van literatuur, meta-analyses). Dit geldt ook voor cursussen proefdierkunde.
- *Incentives, zoals specifieke subsidies*  
Om systematic reviews te stimuleren zijn incentives nodig. Enkele voorbeelden uit de bijeenkomsten zijn:
  - *Subsidies*, deze werden het meest genoemd. Bijvoorbeeld een specifiek potje bij ZonMW.
  - Een *prijs* instellen voor het beste systematic review. Dit kan voor promovendi een stimulans zijn om hun literatuuronderzoek volgens deze methodiek uit te voeren.
  - Als *standaardonderdeel* opnemen in *grote onderzoeksprogramma's* (en daar dan ook geld voor toekennen). De subsidiegever kan ook eisen stellen aan de publicaties, bijvoorbeeld dat deze aan de Arrive richtlijnen moeten voldoen.
- *Bekendheid methodiek vergroten*  
Systematic reviews van dierproeven moeten gaan behoren tot het reguliere pallet van onderzoek. Om een bewuste keuze te kunnen maken voor een systematic review, moeten onderzoekers met de methodiek bekend zijn. Daartoe is het belangrijk niet alleen bijeenkomsten voor geïnteresseerden te houden, maar juist lezingen te geven op congressen waar relevante onderzoekers komen. Veel publiceren (en dus veel goede voorbeelden laten zien) is ook belangrijk. Daarvoor zijn de eerder genoemde incentives belangrijk.

## 4 Resultaten rondetafelbijeenkomsten

- Dit hoofdstuk beschrijft de belangrijkste uitkomsten van de vier rondetafelbijeenkomsten. Er wordt ingegaan op de waarde van een systematische review, wanneer het zinvol en minder zinvol is een systematische review uit te voeren, wat de kansen en knelpunten zijn en wat er nodig is om de methodiek te stimuleren.

### 4.1 Waarde van een systematische review

- Een systematische review kan volgens de deelnemers om een aantal redenen waardevol zijn, welke in deze paragraaf uiteengezet zijn.

#### Betere kwaliteit onderzoeksvraag

- Een systematische review kan bijdragen aan het formuleren van een betere onderzoeksvraag. Door goed te kijken naar andere studies, wat er al gedaan is en wat de kwaliteit is, kun je je eigen onderzoeksvraag optimaliseren.

#### Verklaren van variatie

- Een aantal deelnemers noemde tijdens de bijeenkomsten dat wanneer er veel onderzoek gedaan is naar een bepaalde ziekte en/of model, er variatie in de uitkomsten kan zitten. Waarom komen er steeds andere uitkomsten uit? Een systematische review kan helpen een verklaring te vinden. Vaak blijken bepaalde factoren tijdens het experiment net anders te zijn geweest. Een systematische review geeft zicht op deze factoren en de wijze waarop die het effect van je studie kunnen beïnvloeden. Een systematische review schept duidelijkheid *wat* door *welke* factoren wordt veroorzaakt. Dit geeft diepte aan onderzoek en is in die zin voor proefdieronderzoek heel waardevol.

Systematische review voor genereren nieuwe inzichten bij veel aanwezige studies  
*Voor onderzoek naar het mechanisme van vaatverwijding tijdens zwangerschap werd door Van Drongelen et al (2012) een systematische review van de dierstudies uitgevoerd. Hij concludeert dat het voor onderzoek naar de effecten van mechanische en farmacologische stimuli op bloedvaten tijdens de zwangerschap mogelijk, haalbaar en nuttig is om een systematische review van de dierstudies uit te voeren. Het gedetailleerde overzicht van de bestaande literatuur leidde tot nieuwe inzichten die niet aan het licht waren gekomen door naar losse studies te kijken. Door de systematische evaluatie en analyse van de dierproeven bleek bijvoorbeeld dat het stadium van de zwangerschap grote invloed heeft op de reactie van de bloedvaten. Tevens werd aangetoond dat de reactie van de bloedvaten afhankelijk is van de rattenstam die wordt gebruikt.*



### Leren van het verleden: voorkomen van valkuilen en navolgen van succesvolle aanpak

- Een deelnemer stelt: *“Systematic reviews is leren van het verleden, waardoor je toekomstig onderzoek vorm kunt geven.”* Hierdoor kun je valkuilen en fouten die al eerder door anderen zijn gemaakt vermijden. Ook kan het voorkomen dat je er met behulp van een systematic review achter komt op een doodlopend spoor te zitten. De meest succesvolle aanpak die uit het systematic review naar voren komt kan ingezet worden voor vervolgonderzoek.
- Een systematic review maakt, door de gevonden studies te scoren op kwaliteitscriteria, de kwaliteit van eerder onderzoek op een systematische wijze transparant. Dat helpt om beter nieuw onderzoek op te zetten en onnodige replica's te voorkomen. Het komt vaak voor dat in publicaties niet vermeld staat hoe de proef is uitgevoerd (bijv. of er geblindeerd en gerandomiseerd is). Systematic reviews laten zien dat op dit gebied nog veel verbetering nodig is.

### Verbeteren en soms verminderen van proefdieronderzoek door beter onderbouwde keuze diermodel

- Systematic reviews kunnen bijdragen aan het verbeteren en soms verminderen van proefdieronderzoek. Het draagt bij aan de afname van 'waste' (onnodige verspilling). Bij onderzoek waarbij veel verschillende diermodellen zijn gebruikt kan een systematic review zicht geven op welk diermodel het meest effectief is en het best transleerbaar naar de mens.

#### Systematic review voor verminderen dierproeven

*De Vries et al. (2012) laat zien dat men tot vermindering van dierproeven kan komen binnen het veld van kraakbeen-tissue engineering door beperking van het aantal gebruikte diermodellen. Er werd een overzicht gemaakt van de verschillende modellen die gebruikt zijn (van rat, muis, konijn tot geit en paard) en hun voor- en nadelen. Op basis van deze informatie wordt geconcludeerd dat vermindering inderdaad mogelijk is en dat bovendien de keuze voor een bepaald diermodel veel meer evidence-based zou kunnen.*

### Publication bias opsporen

- Ook voor een systematic review is het problematisch dat negatieve uitkomsten van onderzoek vaak niet gepubliceerd worden. Ze kunnen de uitkomsten vertekenen. Deze *publication bias* kan met een statistische techniek als onderdeel van de systematic review aangetoond worden. Het legt de vinger op de zere plek, al waarschuwen verschillende onderzoekers ervoor dat dit slechts een indicatie geeft van negatieve uitkomsten, maar nooit de ontbrekende data kan vervangen.
- Dat ook negatieve data toegankelijk worden en erover gepubliceerd wordt, is dus belangrijk. Dat vraagt iets van onderzoekers: een positief resultaat levert meer status op dan een studie zonder het gewenste effect. Wetenschappelijke tijdschriften kunnen hier een rol in spelen door meer studies met negatieve uitkomsten te publiceren. Maar ook de industrie zou data van dierproeven – bijvoorbeeld na een aantal jaren – toegankelijk moeten maken.

Langzaam veranderd er wel wat, zo is ZonMW in 2013 gestart met het verstrekken van subsidie voor het publiceren van negatieve of neutrale dierexperimentele data.

Systematic review toont aan dat publication bias vertaling van dier naar mens in de weg staat

*Neutrale of negatieve resultaten worden veel minder vaak gepubliceerd dan positieve resultaten (publication bias). Hierdoor wordt de effectiviteit van medicijnen sterk overschat en vertaling naar de mens bemoeilijkt. Dit zelfde geldt voor het kwalitatief niet goed uitvoeren van dierstudies. Diverse onderzoeksgroepen (Macleod, 2008; Sena, 2010; Van der Worp, 2010) doen onderzoek naar de ontwikkeling van medicijnen tegen beroerten bij de mens. De systematic reviews van dierstudies op dit gebied laten zien dat de vertaling van de dierstudies naar de mens bemoeilijkt wordt door de methodologische tekortkomingen in de dierproeven en het selectief publiceren van resultaten. Vesterinen et al (2010) tonen aan dat dit ook geldt voor dierstudies naar medicijnen voor multiple sclerose.*

#### **Translatie naar kliniek en patiënt**

- Het verbeteren van de kwaliteit van dierproeven is erg belangrijk voor de transleerbaarheid: zijn dierstudies vertaalbaar naar de mens? Volgens deelnemende klinisch onderzoekers blijkt in de praktijk dat effecten uit dierproeven lang niet altijd goede voorspellers zijn voor effecten bij de mens. Hierin kan veel verbeterd worden. Onderzoekers geven aan dat proefdierexperimenten geregeld gebeuren op basis van onderbuikgevoelens: ‘dit zal wel het beste werken’. Een systematic review kan helpen de transleerbaarheid te verbeteren, bijvoorbeeld door inzicht te geven in het beste diermodel. Een systematic review helpt de discussie aan te gaan over de modelvaliditeit.

Systematic review had mogelijk sterfgevallen kunnen voorkomen bij trial met probiotica en acute pancreatitis

*Uit een systematic review over gebruik van probiotica bij acute pancreatitis (alvleesklierontsteking) blijkt dat op basis van de dierproeven de conclusie getrokken kon worden dat er nog geen optimale dierproef was uitgevoerd en dat het dus nog niet verantwoord was studies uit te voeren op ernstige zieke patiënten (Hooijmans et al. 2012). De klinische studie moest voortijdig afgebroken worden vanwege een onverwacht hoog aantal overleden patiënten in de groep die probiotica kreeg toegediend.*

- Naar aanleiding van de trial met probiotica bij mensen met acute pancreatitis ontstond discussie onder de deelnemers. Een systematic review van de beschikbare dierstudies vooraf had kunnen leiden tot verder proefdieronderzoek in plaats van een klinische trial (ten goede van de patiëntveiligheid). Maar de vraag rees ook of het überhaupt mogelijk is in een situatie van ernstig zieke patiënten een relevante dierproef op te zetten. Is een ziek dier wel vergelijkbaar met een

doodzieke patiënt op de IC? Daarnaast is het zeer moeilijk bij proefdieren acute pancreatitis te induceren, dus kom je dan wel tot een dierproef die voldoende transleerbaar is?

*Systematic reviews op proefdieronderzoek voor genereren kennis kliniek*  
*Onderzoek van vaatchirurg Dr. Warlé aan het Radboudumc (Wever et al, 2012) laat zien dat een systematic review van dierstudies kennis genereert die direct kan worden toegepast bij onderzoek naar nierschade in de klinische praktijk. Ook gaf het inzicht dat het meest gebruikte protocol in de kliniek waarschijnlijk niet het meest optimale is. Het systematic review van Wever et al (2012) naar nierschade resulteerde in een nieuwe klinische trial gebaseerd op de meest effectieve strategie die met behulp van het systematic review is geïdentificeerd.*

*Van der Spoel et al (2011) tonen met behulp van een systematic review aan dat stamceltherapie in grote proefdiermodellen van ischemische hartziekte effectief is. Daarnaast laten de onderzoekers zien dat de klinisch relevante parameters - die in grote proefdieren invloed hebben op de effect size (bijvoorbeeld timing van therapie) - overeen komen met de parameters die in klinische meta-analyses invloed lijken te hebben.*

## 4.2 Wanneer is een systematic review het meest zinvol en wanneer minder?

### Hoe zinvol een systematic review is hangt af van doel en type onderzoek

- Er bestaat verschil van mening onder de deelnemers over wanneer een systematic review het meest zinvol is. Sommigen vinden het altijd zinvol een systematic review uit te voeren. Literatuuronderzoek moet altijd goed verantwoord en systematisch uitgevoerd worden. Anderen geven aan dat het afhangt van het type onderzoek: is er weinig literatuur dan levert een systematic review weinig op. Een fundamenteel onderzoeker zegt: "Ik schrijf een systematic review van de literatuur vooral voor niet-vakgenoten: voor hen levert het nog iets nieuws op." Ook zijn er deelnemers die vinden dat een systematic review niet nodig is: onderzoekers kennen hun literatuur. Daar reageren anderen op dat je, als je literatuur niet systematisch zoekt en beoordeelt, het gevaar loopt meer oog te hebben voor studies die in je straatje passen.

### Systematic review het meest zinvol

- Tijdens de bijeenkomsten benoemden deelnemers situaties waarin een systematic review het meest zinvol is:
  - bij veelgebruikte modellen en interventies waarover veel gepubliceerd is;
  - om te bepalen welk diermodel het meest geschikt is;

- voor de keuze van de meest optimale methodiek, bijvoorbeeld wat nu de beste transgene methode is;
- bij retrospectieve studies, die zich richten op de vraag ‘*wat hebben dierstudies opgeleverd?*’ voordat vertaling naar de kliniek plaatsvindt;
- bij nieuwe onderzoekslijnen waar je nog geen kennis hebt over literatuur en een helder startpunt wilt;
- bij grote onderzoeksprogramma’s (bijvoorbeeld promotietraject 3-4 jaar) waarbij genoeg geld en denkkraft beschikbaar is;
- als er veel variatie is in de uitkomsten van studies, waardoor er onzekerheid over het effect is.

### **Systematic review minder vaak zinvol**

- Het ligt niet altijd voor de hand om een systematic review uit te voeren, vindt een deel van de deelnemers. Meta-analyses zijn niet altijd mogelijk – bijvoorbeeld als er te heterogene studies zijn. Ervaringsdeskundigen geven echter aan dat ook hier een systematic review nuttig kan zijn voor vervolgonderzoek.  
Met name bij fundamenteel onderzoek dat exploratief van aard is, ziet een groot deel van de deelnemers weinig meerwaarde. Al zijn er ook altijd tegengeluiden: ook daar moet je een selectie voor een diermodel maken, waarvoor sommige fundamenteel onderzoekers dankbaar gebruik maken van systematic reviews.
- Verder zijn er vaak praktische redenen waarom een systematic review niet zinvol lijkt. Bijvoorbeeld bij een klein, kortlopend onderzoeksproject, of als de tijd die een onderzoek kost niet in verhouding staat tot de verwachte opbrengst.

### **Discussie over nut systematic review bij weinig publicaties**

- Enkele onderzoekers brengen in dat als er weinig data zijn, ze geen systematic review kunnen doen. Anderen vinden dat juist een uitkomst. Je bent dan snel klaar, zeker als er geen meta-analyse uitgevoerd kan worden. De uitkomst is dat je weet wat er beschikbaar is aan literatuur en er systematisch en transparant naar hebt gezocht. Voor onderzoekers kan juist deze uitkomst - dat er weinig over gepubliceerd is – interessant zijn. De kennislacunes worden zo duidelijk en daarmee mogelijkheden voor nieuw onderzoek.

*Systematic review toont lacune in kennis aan (bij weinig beschikbare literatuur)*  
*Drs. Reus (Prader-Willi Stichting) (Reus et al 2012) voerde in samenwerking met Syrcle een systematic review uit naar dierstudies van het Prader-Willi Syndroom. Studies in diermodellen zouden meer inzicht kunnen verschaffen in neuromusculaire spierafwijkingen bij kinderen met dit syndroom. Er werden 401 studies gescreend, waarvan er 9 over bleven. Van deze 9 studies gingen er maar 2 over neuromusculaire spierafwijkingen, te weinig om een meta-analyse op uit te voeren.*

*Het systematic review over neuromusculaire spierafwijkingen bij kinderen met het Prader-Wili Syndroom heeft ondanks dat er weinig literatuur overbleef volgens de onderzoekers die erbij betrokken waren wel wat opgeleverd:*

- *de onderzoekers wisten nu precies waar hun studie wetenschappelijk stond,*
  - *het review gaf inzicht in de mogelijkheden voor nieuw onderzoek,*
  - *het bleek dat waarschijnlijk nieuwe diermodellen ontwikkeld moeten worden om de onderzoeksvraag (eventuele afwijkingen van de spier die hypotonie veroorzaken) in de toekomst te kunnen beantwoorden/onderzoeken, aangezien de meeste modellen zich richten op één aspect van de ziekte, namelijk eventuele afwijkingen in de aansturing.*
- Enkele fundamenteel onderzoekers vinden de opbrengsten van een dergelijke exercitie niet lonend. De hoeveelheid tijd die het kost om relevante artikelen uit de search te filteren en wijs te worden uit de methods (bij preklinisch onderzoek veel complexer dan bij klinisch onderzoek), vinden zij voor de paar artikelen die het extra oplevert niet rendabel genoeg. Zij prefereren dan de informatie die in korte tijd uit een regulier review gehaald wordt. Voor het bepalen van het meest geschikte diermodel vinden zij een systematic review wel waardevol. Een deelnemer merkt op wat als het extra artikel dat je met een systematic review vindt (en anders over het hoofd zou zien), nu net het artikel is waar jij van plan bent je proef over te doen? Dat zou tot onnodige duplicatie en mogelijke verspilling leiden als je dat artikel niet meeneemt in je literatuurreview.

### **4.3 Kansen en belemmeringen in de praktijk**

- De kansen en belemmeringen bij systematic reviews hangen veelal met elkaar samen. Daarom worden ze in deze paragraaf samen behandeld.

#### **Onduidelijkheid over wat een systematic review inhoudt**

- In de bijeenkomsten kwam naar voren dat er onduidelijkheid bestaat over wat een systematic review precies is. We signaleerden twee misverstanden:
  - een systematic review is hetzelfde als een grondige literatuurstudie,
  - een systematic review is het uitvoeren van een meta-analyse.
- De crux zit hem volgens ervaringsdeskundigen in drie dingen:
  - de manier van zoeken is bij een systematic review meer gestructureerd en systematisch, zodat het literatuuronderzoek reproduceerbaar is;
  - het scoren van de kwaliteit van de gevonden artikelen gebeurt aan de hand van vooraf bepaalde criteria, op een systematische en transparante wijze;
  - een meta-analyse kan deel uitmaken van een systematic review, maar is geen noodzakelijk onderdeel.

### **Systematic review en systematisch zoeken niet ingebed in onderzoek en onderwijs**

- Op dit moment is er weinig tot geen aandacht voor systematic reviews in (bio)medische opleidingen, waardoor onderzoekers onbekend zijn met de methode of niet weten hoe ze een systematic review moeten uitvoeren en wanneer dat zinvol is.
- Niet op alle universiteiten is de benodigde expertise beschikbaar om inbedding in onderwijs en onderzoek mogelijk te maken. Deelnemers wijzen erop dat deze kennis wel beschikbaar is bij onder meer The Dutch Cochrane Centre en Syrcle.
- Een systematic review van literatuur is meer dan met trefwoorden zoeken in PubMed. Het vereist een andere manier van zoeken in verschillende databases en in verschillende talen. Door systematisch te zoeken krijg je een compleet beeld van de literatuur. Deelnemers met ervaring met systematic reviews geven aan dat zij denken dat er weinig echt systematisch wordt gezocht. In de opleidingen wordt – op een enkele uitzondering na - onvoldoende aandacht besteed aan systematisch zoeken. Na afloop van hun studie kunnen studenten dat meestal niet goed genoeg. Het is wel een essentieel onderdeel van onderzoek doen.

### **Systematic review altijd met team - expertise onvoldoende voor handen**

- De meeste deelnemers zijn het erover eens dat je een systematic review altijd met een team moet uitvoeren. Er is verschillende expertise nodig en het is belangrijk met elkaar te kunnen overleggen over de aanpak en de vraagstelling. Er is in ieder geval methodologische kennis, statistische kennis, de expertise van een bibliothecaris op zoekgebied en inhoudelijke kennis van het onderzoeksgebied nodig.
- Een meta-analyse zien een aantal onderzoekers uit de klinische hoek als hoogste vorm van bewijslast. Naar het gebruik daarvan voor proefdierstudies moet volgens enkele van hen wel goed worden gekeken. Welke data mag je wel en welke data mag je niet samen nemen? En welke conclusies mag je aan een meta-analyse verbinden? Ervaringsdeskundigen benoemen dat de systematiek van een systematic review daar rekening mee houdt.
- Onderzoekers zijn nu nog weinig bekend met hoe een systematic review in zijn werk gaat. Daarnaast doe je het niet zomaar even. Om een goede systematic review en meta-analyse uit te kunnen voeren is specifieke expertise nodig. Syrcle beschikt over deze kennis en heeft inmiddels veel ervaring opgedaan die het instituut onder meer deelt via workshops en gerichte ondersteuning bij systematic reviews van verschillende universiteiten. De expertise zou echter niet alleen tot Syrcle beperkt moeten blijven maar moet beschikbaar komen op alle universiteiten.

### **Weinig kans op financiering van systematic reviews bij onderzoeksaanvragen**

- Op dit moment is het zo dat het lastig is onderzoeksgeld los te krijgen voor een systematic review. Er zijn weinig mogelijkheden om geld aan te vragen voor een systematic review an sich. Nog lastiger is het om een systematic review onderdeel te laten zijn van een grotere onderzoeksaanvraag. De subsidieverstrekker wil graag een goed onderbouwd beeld krijgen van het onderzoek waarvoor geld wordt aangevraagd. Een systematic review suggereert dat de onderzoeker nog geen goed beeld heeft van de huidige stand van zaken. Op basis van de uitkomsten van de systematic review kan de onderzoeksopzet (zoals de keuze voor een diermodel) nog veranderen, met alle consequenties van dien voor bijvoorbeeld de benodigde financiën. Dat levert te veel onzekerheden op voor subsidieverstrekkers. Dat vormt een dilemma voor onderzoekers.

### **Forse tijdsinvestering noodzakelijk**

- Het uitvoeren van een systematic review kost veel tijd. Een deel van de deelnemers aan de bijeenkomsten vraagt zich af waar deze tijd vandaan gehaald moet worden. Een onderzoeker die het zelf erg belangrijk vindt, doet het in de avonden en weekends. De vakgroep kan/wil hier niet zelf in investeren. Deelnemers vragen zich af of dat niet anders kan. Vragen die leven zijn:
  - Wat doe je zelf en wat kun je uitbesteden? Bijv. inzet bibliothecaris om literatuur te zoeken.
  - Is er een quickscan mogelijk?
  - Wanneer moet je de resultaten actualiseren?
- Onderzoekers merken op dat ze het vreselijk saai vinden om een systematic review uit te voeren. Je zit lange tijd met je neus in de literatuur. Het kan zo een half jaar in beslag nemen.

### **Verbeteren kwaliteit dierstudies en de manier van rapporteren nodig**

- Vrijwel alle deelnemers geven aan dat de kwaliteit van de methodologie van proefdieronderzoek sterk verbeterd kan worden. In veel studies worden nog fundamentele fouten gemaakt: blinderen en randomiseren gebeurt vaak niet, of er wordt niet over gerapporteerd. De deelnemers zijn het er niet geheel over eens of als hier niet over gerapporteerd is, het betekent dat er niet geblindeerd en gerandomiseerd is. De ervaringsdeskundigen met systematic reviews geven aan dat bij navraag bij de auteurs van dergelijke artikelen zelden bleek dat er wel geblindeerd of gerandomiseerd was. De noodzaak tot betere rapportages wordt door iedereen erkend. De huidige kwaliteit van rapporteren belemmert een goede systematic review: *'rubbish in, rubbish out'*.
- Voor een systematic review is het belangrijk dat data van eerder onderzoek wel vindbaar en beschikbaar zijn. Dit hangt samen met beschikbaarheid van literatuur in databases en de publicatie en het vrijgeven van (negatieve) onderzoeksgegevens. De data die je gebruikt moeten ook betrouwbaar zijn. Een slechte kwaliteit studies voor een systematic review, beïnvloedt de bruikbaarheid

van de uitkomsten. Daarom is het belangrijk dat gelijktijdig met het implementeren van meer systematic reviews, ook de kwaliteit van de studies omhoog gaat.

- Enkele deelnemers met ervaring met systematic reviews geven aan dat in de praktijk soms na afloop van een mislukte klinische trial nog eens goed gekeken wordt naar de literatuur. Onderzoekers kiezen dan nog wel eens voor een systematic review, om uit te vinden wat het totaal aan dierproeven heeft opgeleverd. Als je deze volgorde omdraait kunnen onnodige klinische proeven voorkomen worden.

#### **Industrie: nog veel winst te behalen**

- In de industrie wordt vaak gewerkt met vaste (internationaal geldende) protocollen, maar deze zijn volgens de onderzoekers niet gefundeerd. Daardoor worden dierproeven wel op dezelfde manier uitgevoerd, maar is het onzeker of de onderzoeksopzet wel de meest effectieve is. Er zou met systematic reviews veel winst te behalen zijn. Het initiatief hiervoor zou zowel bij de regulerende instanties als bij de industrie zelf kunnen liggen.
- Verder beschikt de industrie over een schat aan onderzoeksdata van niet gepubliceerd onderzoek. Zij geeft deze echter niet vrij. Het zou zeer waardevol zijn als data bijvoorbeeld na verloop van een aantal jaren toegankelijk worden, onder meer voor gebruik in meta-analyses.
- De drempel voor industrie en commerciële onderzoeksinstituten om systematic reviews uit te voeren lijkt hoger te liggen dan in de wetenschap. De core business van de industrie ligt bijvoorbeeld bij het vinden van nieuwe medicijnen. De druk ligt hoog om snel met nieuwe producten te komen. Een systematic review kost tijd en die is kostbaar. Enkele deelnemers die werkzaam zijn in het industriële veld geven aan dat in de industrie de voorspellende waarde van dierstudies klein is. Daar zouden systematic reviews goede diensten kunnen bewijzen om te bevorderen dat dierstudies relevanter worden voor de vertaling van dier naar mens.
- Bedrijven in de voedingsindustrie zijn erg gericht op humaan onderzoek en doen weinig met proefdieronderzoek. Voedingsproeven worden steeds meer in de mens zelf gedaan. Ze zijn relatief makkelijk bij de mens uit te voeren, en daarmee zijn de resultaten ook meteen veel relevanter. Vanwege de maatschappelijke gevoeligheid van dierproeven wil de voedingsindustrie daar ook liever niet mee geassocieerd worden.

#### **Internationale concurrentiepositie verstevigen met innovatief onderzoek**

- In een van de bijeenkomsten noemden deelnemers de mogelijkheid dat Nederland zich internationaal kan profileren met systematic reviews van dierproeven. Het zou onze concurrentiepositie kunnen versterken omdat het een voor dierproeven innovatieve aanpak is.



- De systematiek en methodologie van systematic reviews zouden we meer moeten delen, in Nederland en internationaal: *'je moet niet als een kloek op systematic reviews en de methodiek blijven broeden'*.
- Cochrane kan helpen internationaal deze positie op het gebied van proefdieronderzoek te verwerven. Met behulp van ondersteuning vanuit EZ kunnen Europese kanalen bewandeld worden. Nu is er volgens deelnemers te weinig geld om dit te realiseren. *"Het is een Europees thema waar we voorsprong op willen houden, en waarmee we ons internationaal kunnen profileren."*

#### **Belemmering: lage status en weerstand van collega-onderzoekers**

- Het uitvoeren van systematic reviews brengt een aantal risico's met zich mee. Een van deze risico's is het op gevoelige tenen van gevestigde onderzoekers gaan staan door hun onderzoek en publicaties nauwkeuriger te bekijken en kwaliteitsproblemen aan te kaarten. Hierdoor ontstaat weerstand en gevestigde onderzoekers kunnen terughoudend zijn om mee te werken en/of deel te nemen aan systematic reviews.
- Systematic reviews in het proefdierdomein hebben in het wetenschappelijke werkveld een lage status. Er wordt min of meer op neer gekeken: je bent niet origineel en profiteert van werk van anderen. In de geneeskunde is dit niet het geval. Dat is het een teken dat je klinische trial van hoge kwaliteit is, als deze wordt opgenomen in een systematic review. In de geneeskunde scoor je met een systematic review juist hoog op de citation index. Bij dierstudies is het moeilijk de resultaten van een systematic review gepubliceerd te krijgen, maar dit verandert wel.

## **4.4 Stimuleren van systematic reviews**

### **Verplicht stellen niet wenselijk, stimuleren wel**

- De deelnemers zijn voor aanvang van de bijeenkomst geïnformeerd dat systematic reviews in ieder geval niet verplicht gesteld worden. De meeste aanwezigen wisten dit al, maar voor een enkeling was het toch nieuws. Vooral bij degenen die ter voorbereiding op de bijeenkomst de Kamermotie gegoogeld hadden, bestond nog enige verwarring. Een aantal fundamenteel onderzoekers vond de formulering van de motie dat *"systematic reviews net als in de reguliere wetenschap de norm worden bij proefdieronderzoek"* onnodig grievend en onjuist. *"Alsof wij geen reguliere wetenschap bedrijven."*
- Volgens de deelnemers heeft het geen zin systematic reviews verplicht te stellen. Je creëert daarmee weerstand en de kans bestaat dat mensen wegens tijdgebrek een review gaan afraffelen of gaan frauderen. Daar schiet je niets mee op.

- Er waren wel deelnemers die voorstander zijn van meer stuurkracht, bijvoorbeeld door eisen aan subsidies en publicaties. Subsidiegevers en journals kunnen invloed uitoefenen: als zij eisen stellen, dan houden mensen zich daar eerder aan. Zo kan je beweging in het veld krijgen en de uitvoering van systematic reviews ook bij dierproeven gangbaarder te maken. Anderen willen liever positieve stimulerende maatregelen.

### **Financiële ondersteuning**

- Tijdens de bijeenkomsten werd duidelijk dat financiële ondersteuning (ook vanuit de overheid) noodzakelijk is om systematic reviews verder te implementeren. Als suggesties zijn hiervoor genoemd:
  - subsidies via ZonMW;
  - gezondheidsfondsen om gerichte systematic reviews vragen;
  - de KNAW heeft een potje waar aanvragen voor ingediend kunnen worden. Het is niet speciaal voor systematic reviews, maar deze komen er wel voor in aanmerking;
  - een prijsvraag instellen voor systematic reviews van dierproeven (beloning moet relevant zijn voor jonge onderzoekers);
  - het fonds Alternatieven voor dierproeven ook voor systematic reviews open stellen;
  - verkennen van de mogelijkheden die Horizon 2020 biedt.

### **Inhoudelijke ondersteuning: benut opgebouwde expertise en bouw dit uit**

- Naast financiële ondersteuning blijft specifieke expertise nodig. Syrcle beschikt over deze kennis en zou uitgebreid kunnen worden en meer taken toegewezen krijgen.
- Dierenlaboratoria hebben nu onvoldoende capaciteit en expertise om systematic reviews uit te kunnen voeren. Versterking rondom de dierenlaboratoria is nodig en kan helpen om de implementatie van systematic reviews te bevorderen.

### **Implementatie in het onderwijs**

- Deelnemers aan de bijeenkomsten zien het als erg belangrijk dat de methodiek van systematic reviews en het systematisch leren zoeken worden ingebed in het onderwijssysteem. Op dit moment leren studenten onvoldoende systematisch zoeken en zijn ze onvoldoende bekend met de methodiek. In het onderwijs is weinig tot geen aandacht voor systematic reviews. Alle deelnemers vinden het belangrijk dat studenten beter literatuuronderzoek leren doen en beter leren zoeken. Dat kunnen ze nu vaak na afloop van hun studie niet.
- Op dit moment is er te weinig expertise om aanbod van cursussen in de opleidingen mogelijk te maken. Wel zijn er door het land een aantal sterke onderzoeksgroepen die een voortrekkersrol zouden kunnen vervullen. Er worden ideeën geopperd om systematic reviews onderdeel te maken van masters

geneeskunde en biomedische wetenschappen. Ook is inbedding in artikel 9 cursussen belangrijk. De deelnemers vinden dat academici na afloop van hun studie een systematic review moeten kunnen uitvoeren: *“Het is geen rocket science”*. Door het op te nemen als eindterm in studies waar men te maken heeft met proefdieronderzoek, kan inbedding gegarandeerd worden.

#### **Systematic review inbouwen in onderzoeksvorstellen**

- Enkele deelnemers suggereren dat bij de aanvraag voor proefdieronderzoek de literatuurparagraaf aan de eisen voor een systematic review moet voldoen, en waar zinvol een meta-analyse deel uitmaakt van het onderzoeksvorstel. Dit vraagt dat beoordelaars van de onderzoeksvorstellen ook over voldoende kennis van de methodiek beschikken om hier in de beoordeling aantoonbaar rekening mee te kunnen houden.

#### **Tijdschriften: naleven Arrive-richtlijnen**

- De Arrive richtlijnen die een aantal toonaangevende tijdschriften hanteren zijn volgens deelnemers een vooruitgang, al zal het nog even duren voor alle reviewers ze ook (kunnen) toepassen in hun beoordeling. Reviewers zouden meer gefaciliteerd en gestimuleerd moeten worden om toe te zien dat auteurs de richtlijnen volgen.
- Bij onderzoeksinstellingen zou de norm moeten zijn dat artikelen aan de Arrive richtlijnen voldoen; dit is bij een deel van de deelnemers al de gewoonte. Een van de deelnemers meldde achteraf dat een recente analyse van de invloed van de Arrive richtlijnen laat zien dat de laatste twee jaar nog geen vooruitgang is geboekt.

#### **Centrale rol DEC's voor monitoring dierproeven**

- Door dierstudies aan te melden bij een centraal register (bijv. via DEC's) en de uitkomsten te monitoren, ook al zijn deze negatief, krijg je meer zicht op negatieve data. Deze data kunnen worden gebruikt voor een systematic review. Extra inzicht in waarom er bijvoorbeeld van de twintig gebruikte muizen bij aanvang nog achttien over zijn aan het eind van de proef is ook zeer gewenst. Dit is erg relevant voor de transleerbaarheid van dierproeven: *‘Waar worden de sterfgevallen door bepaald?’*.

#### **Beste practices breed communiceren**

- Door succesvolle cases van systematic reviews uit te werken en breed te communiceren kan onderzoekers duidelijk gemaakt worden wat de toegevoegde waarde en de winst van een systematic review is. Dit moet niet alleen verspreid worden onder onderzoekers die al bekend zijn met de methodiek. Dan blijft het preken voor eigen parochie.

## 5 Beleidsaanbevelingen

- Op basis van de rondetafelbijeenkomsten en gesprekken met betrokkenen hebben we een aantal aanbevelingen opgesteld voor het ministerie van EZ om implementatie van systematic reviews te versnellen.

### 5.1 Systematic reviews verankeren in het onderwijs

#### **Systematic reviews verankeren in (bio)medische master en postdoc-opleidingen**

- Om systematic reviews goed te verankeren in proefdieronderzoek moet de bekendheid met de methodiek vergroten. Dat begint bij het onderwijs in de masterfase. Nu is er in (bio)medische opleidingen zelden aandacht voor (en bekendheid met) systematic reviews als methode voor repliceerbaar literatuuronderzoek en meta-analyses. Wie er nooit mee in aanraking is geweest, komt ook niet op het idee om het zelf toe te passen.
- Voor de kwaliteit van proefdieronderzoek is het van belang dat systematic reviews in het onderwijs aan bod komt en liefst dat studenten er ook ervaring mee opdoen, zeker in de research masters. We bevelen aan dit op verschillende manieren te stimuleren:
  - benaderen van de methodologiesecties en onderwijsdirecteuren van (bio)medische opleidingen. Dit zou zowel via persoonlijk contact kunnen als door een inventariserend onderzoek;
  - ondersteuning door de VSNU en de NFU van systematic reviews in het onderwijsprogramma van masterstudenten en jonge onderzoekers;
  - laagdrempelig beschikbaar stellen van onderwijsmateriaal dat opleidingen kunnen gebruiken – desgewenst na aanpassing aan hun eigen onderwijssituatie (zie ook 5.2).

#### **Opnemen in cursussen proefdierkunde**

- Bij de behandeling van de Wet op de Dierproeven is aangegeven dat in cursussen proefdierkunde aandacht aan systematic reviews besteed moet worden. Over de invulling is nog niets vastgelegd. Duidelijkheid over welke kennis en competenties verwacht mogen worden van iemand die de cursus volgt, is wenselijk.
  - We adviseren het ministerie om de verantwoordelijken voor de cursussen proefdierkunde te vragen een voorstel uit te werken voor inhoud en implementatie.

## 5.2 Ontwikkelen onderwijsaanbod

### Na- en bijscholing gericht op uitvoeren systematic reviews

- Het vergt specifieke expertise om systematic reviews goed uit te voeren. Dat geldt zowel voor literatuuronderzoek als voor meta-analyses.
  - We bevelen aan een aanbod aan na- en bijscholing op te zetten voor onderzoekers, dat gedurende een aantal jaren gesubsidieerd wordt. Naast de workshops van een dag die ZonMW aanbiedt, is ook behoefte aan uitgebreidere scholing en coaching tijdens het uitvoeren van systematic reviews.

### Ontwikkelen onderwijsmodules

- De expertise op het gebied van systematic reviews is niet overal aanwezig. Om een versnelling te realiseren, is het verstandig ook te zorgen voor een goed aanbod.
  - We adviseren een basismodule systematic reviews te laten ontwikkelen. E-learning leent zich hier goed voor. De module zou zowel geschikt moeten zijn voor studenten als voor onderzoekers of bijvoorbeeld DEC-leden die zich in de methodiek willen bekwamen. Engels ligt als voertaal voor de hand, gezien het internationale karakter van de opleidingen.

## 5.3 Uitvoeren systematic reviews stimuleren

### Subsidieregeling instellen

- Voor humaan onderzoek zijn systematic reviews meer ingeburgerd dan voor dierproeven. Het is ook lastig om systematic reviews voor dierproeven gefinancierd te krijgen. Een subsidieregeling heft deze belemmering op en stimuleert dat er meer systematic reviews worden uitgevoerd.
  - We raden aan een subsidieregeling op te zetten, bijvoorbeeld via ZonMW. Dit kan een tijdelijke maatregel zijn, om meer goede voorbeelden te stimuleren.
  - Bij nieuwe door de overheid gesubsidieerde onderzoeksprogramma's waarbij dierproeven uitgevoerd worden, kan het ministerie zijn netwerk inzetten om te bevorderen dat systematic reviews deel uitmaken van het programma.

### Voor veelgebruikte diermodellen systematic reviews laten uitvoeren

- Uit de bijeenkomsten bleek dat er onderwerpen zijn waarbij veel onderzoekers kunnen profiteren van een systematic review.
  - Wat adviseren te inventariseren wat de meest kansrijke onderwerpen zijn en het uitvoeren van een systematic review als onderzoeksopdracht uit te zetten.

### **Award**

- Een award voor de beste systematic review kan ook als incentive fungeren. Die zou bijvoorbeeld gericht kunnen zijn op onderzoekers die werken aan een proefschrift, om de literatuurstudie conform de eisen voor een systematic review uit te voeren.

### **Lezingen en workshops op reguliere medische en biomedische congressen**

- Onderzoekers kunnen zelf ook een bijdrage leveren. Bijvoorbeeld door te spreken op reguliere (bio)medische congressen over de resultaten van systematic reviews. Bijeenkomsten, waaronder symposia en congressen over systematic reviews en/of de 3V's worden doorgaans door een selectief gezelschap bezocht. Proefdieronderzoekers die hier vanuit zichzelf niet zo mee bezig zijn, worden zo niet bereikt. Je neemt als het ware alleen de fans mee.
  - Dit vraagt vooral inzet van persoonlijke netwerken, waaraan ook het ministerie kan bijdragen.

## Referenties

Cochrane (2013), *Dutch Cochrane Centre – Veelgestelde vragen*. Beschikbaar op het World Wide Web: <http://dcc.cochrane.org/nl/veelgestelde-vragen#2> wat is SR. Geraadpleegd op 19 december 2013.

De Vries RBM, Buma P, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Gordijn M. (2012), *Reducing the number of laboratory animals used in tissue engineering research by restricting the variety of animal models. Articular cartilage tissue engineering as a case study*. [Tissue Engineering](#) Part B: Reviews 18(6): 427-35.

Hooijmans CR, de Vries RBM, Rovers MM, Gooszen HG, Ritskes-Hoitinga M. (2012), *The Effects of Probiotic Supplementation on Experimental Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. [PLoS One](#). 2012;7(11):e48811

Macleod MR, van der Worp HB, Sena ES, Howells DW, Dirnagl U and Donnan GA. (2008), *Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia is confounded by study quality*. [Stroke](#) 39: 2824-29

NKCA - Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (2013), *Systematic reviews*. Beschikbaar op het World Wide Web: <http://www.nkca.nl/3v-alternatieven/vervanging-vermindering-verfijning/vermindering/systematic-reviews/>. Geraadpleegd op 23 december 2013.

Reus L, Hooijmans CR, van Alfen-van der Velden J, Ritskes-Hoitinga M, Nijhuis-van der Sanden R. (2012), [Mini Symposium](#) Systematic review animal studies – *Can animal studies provide insight into neuromuscular functioning in Prader Willi syndrome?* Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen.

Sena ES, van der Worp HB, Bath PM, Howells DW, Macleod MR. (2010), *Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy*. [PLoS Biol](#). 8(3):e1000344.

Van der Spoel TIG, Jansen of Lorkeers SJ, Agostoni P, van Belle E, Gyöngyösi M, Sluijter JPG, Cramer MJ, Doevendans PA, Chamuleau SAJ. (2011), *Human relevance of preclinical studies in stem cell therapy: Systematic review and meta-analysis of large animal models of ischaemic heart disease*. [Cardiovasc Res](#) 91: 649–658.

Van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, Macleod MR. (2010), *Can animal models of disease reliably inform human studies?* [PLoS Med](#). 7(3):e1000245

Van Drongelen J, Hooijmans CR, Lotgering FK, Smits P, Spaanderman ME. (2012), *Adaptive changes of mesenteric arteries in pregnancy: a meta-analysis*. *Am J Physiol Heart Circ* [Physiol](#) 303, H639-H657

Vesterinen HM, Sena ES, French-Constant C, Williams A, Chandran S, Macleod MR. (2010), *Improving the translational hit of experimental treatments in multiple sclerosis*. [Mult Scler.](#) 16(9): 1044-55.

Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, Ritskes-Hoitinga M, Hooijmans CR, Warlé MC. (2012), *Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis*. [PLoS One](#), 7(2), e32296. [Epub 2012 Feb 28]



## Bijlage I – Deelnemers rondetafelbijeenkomsten

- Aan de vier rondetafelbijeenkomsten hebben de volgende personen deelgenomen (op alfabetische volgorde):
  - Mevr. B. (Brenda) Bakker - Assistent onderzoeker Radboud Universitair Medisch Centrum
  - Prof. dr. J.G.G. (Gerard) Borst - Hoogleraar fysiologie, vice voorzitter van het departement Neurowetenschappen Erasmus Medisch Centrum
  - Dr. T. (Tessa) Buckle - Postdoc Radiologie Leids Universitair Medisch Centrum
  - Dr. J. (Joris) van Drongelen - Gynaecoloog Radboud Universitair Medisch Centrum
  - Prof. dr. Y. (Ype) Elgersma - Hoogleraar moleculaire neurobiologie Erasmus Medisch Centrum, wetenschappelijk directeur ENCORE (Expertisecentrum voor Erfelijke NeuroCognitieve Ontwikkelingsstoornissen)
  - Dr. J.M. (Martje) Fentener van Vlissingen - Directeur Erasmus Dierexperimenteel Centrum, voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Proefdierkunde
  - Prof. dr. R.A.M. (Ron) Fouchier - Bijzonder hoogleraar Moleculaire Virologie Erasmus Medisch Centrum, lid van de Centrale Commissie Dierproeven (CCD) en voorzitter van de subcommissie Medisch-Veterinair van de COGEM.
  - Prof. dr. H. (Harry) van Goor - Hoogleraar chirurgie Radboud Universitair Medisch Centrum
  - Prof. dr. J.L.M. (Joost) Gribnau - Bijzonder hoogleraar epigenetica Erasmus Medisch Centrum
  - Dr. H.A. (Henriette) Griffioen – Medisch bioloog en proefdierdeskundige Academisch Medisch Centrum Amsterdam
  - Dr. L. (Lucianne) Groenink – Hoofddocent Psychofarmacologie Universiteit Utrecht
  - Prof. dr. C.F.M. (Coenraad) Hendriksen - Hoogleraar Alternatieven voor dierproeven Universiteit Utrecht en hoofd Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven (NCA) (individueel)
  - Dr. C.R. (Carlijn) Hooijmans – Wetenschappelijk onderzoeker Syrcle
  - Drs. S.J. (Sanne) Jansen of Lorkeers - PhD kandidaat cardiologie Universitair Medisch Centrum Utrecht, lid CAMARADES
  - Prof. dr. ir. A.H. (Sander) Kersten - Hoogleraar Moleculaire Voeding Wageningen Universiteit
  - Dr. C.A.M. (Cyrille) Krul - Businesslijn manager 3 R's TNO en lector Hogeschool Utrecht Alternatieven voor dierproeven
  - Dr. C. (Cindy) Kunne - Onderzoeker Academisch Medisch Centrum Amsterdam
  - Dr. Ir. M. (Marlies) Leenaars - Hoofddocent Radboud Universitair Medisch Centrum, onderzoeker Syrcle
  - Dr. P.J.K. (Peter) van Meer – Biofarmaceut Universiteit Utrecht
  - Prof. dr. T.W. (Theo) Mulder - Wetenschappelijk directeur van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW)

- Dr. G. (Gerben) ter Riet - Epidemioloog Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Prof. dr. M. (Merel) Ritskes-Hoitinga - Hoogleraar proefdierkunde, afdelingshoofd Centraal Dierenlaboratorium Radboud Universitair Medisch Centrum
- Prof. dr. H. (Huub) Schellekens - Hoogleraar medische biotechnologie Universiteit Utrecht. Voormalig directeur van het Gemeenschappelijk Dierenlaboratorium van de Universiteit Utrecht.
- Prof. dr. R.J.P.M. (Rob) Scholten- Directeur Dutch Cochrane Centre, Professor klinische epidemiologie met een focus op evidence-based geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam
- Prof. dr. M.E. A. (Mark) Spaanderman - Hoogleraar Verloskunde Universiteit Maastricht
- Dr. F.R. (Frans) Stafleu - Universitair docent Ethiek Instituut, Faculteit Geesteswetenschappen Universiteit Utrecht
- Dr. A.A. (Anje) te Velde - Onderzoeker Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. Ir. I. (Irma) Vijn - Senior beleidsadviseur Holland Bio (voormalige Nederlandse Biotechnologie Associatie)
- Dr. M.C. (Michiel) Warlé - Vaatchirurg Radboud Universitair Medisch Centrum
- Dr. J.G. (Jan) Wolters - Cursusleider proefdierkunde Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Dr. H.B. (Bart) van der Worp - Klinisch neuroloog Universitair Medisch Centrum Utrecht, lid CAMARADES