



Pilot- en haalbaarheidsstudies in dierexperimenteel onderzoek

Hein. A van Lith

Proefdierkunde Groep (LAS), Afdeling Dier in Wetenschap en Maatschappij, Departement Population Health Sciences, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
(<https://www.uu.nl/medewerkers/HAVanLith>), contact: h.a.vanlith@uu.nl

Inleiding

Een belangrijk element in het traject van een kwalitatief hoogwaardig dierexperimenteel onderzoeksproject is het uitvoeren van haalbaarheids- en pilotstudies (Engels: feasibility studies en pilot studies). Het doel van deze voorafgaande studies (ook wel voorstudies genoemd; Engels: preliminary studies) is om bepaalde kwesties te verkennen alvorens de hoofdstudie (Engels: main study) uit te voeren. Dierexperimentele pilot- en haalbaarheidsstudies zijn – hoewel doorgaans beperkt in omvang (welke in de praktijk gaat van vijf - twintig dieren per voorstudie) en reikwijdte – uiterst waardevol voor het plannen van de hoofdstudie met proefdieren. Op dit moment zijn er geen duidelijke definities voor een haalbaarheids- en pilotstudie in dierexperimenteel onderzoek. De termen 'pilot' en 'haalbaarheid' worden hier dan ook vaak door elkaar gebruikt. Om de terminologie te verduidelijken, wordt voorgesteld om de volgende definities (gebaseerd op datgene wat in klinisch-wetenschappelijk onderzoek gebruikt wordt) te hanteren. Een haalbaarheidsstudie vraagt of iets kan, of we ermee door moeten gaan en zo ja, hoe? Kortom deze studies worden gebruikt om belangrijke parameters in te schatten die nodig zijn om de hoofdstudie op te zetten. Een pilotstudie heeft als specifiek ontwerpkenmerk dat de hoofdstudie op kleinere schaal wordt uitgevoerd. Echter op basis van literatuuronderzoek door de auteur kan worden vastgesteld dat volgens deze definities, veel gerapporteerde voorstudies op dierexperimenteel gebied een onjuist label hebben.

Doel van voorafgaande studies in dierexperimenteel onderzoek

In het algemeen worden haalbaarheids- en pilotstudies uitgevoerd om logistieke problemen op te sporen en informatie te verzamelen voorafgaand aan de hoofdstudie. Hierdoor kunnen goed uitgevoerde haalbaarheids- en pilotstudies ons veel leren. Met de definities uit de Inleiding in gedachten, zijn er vragen die specifiek moeten worden beantwoord door haalbaarheidsstudies en andere juist door pilotstudies.

Als onderdeel van de onderzoeksstrategie kunnen de volgende problemen voorafgaand aan de hoofdstudie worden opgelost aan de hand van een haalbaarheidsstudie:

- Selectie van de meest geschikte primaire uitkomstmaten uit een potentiële pool of het ontwerpen van nieuwe c.q. samengestelde uitkomstmaten;
- Het schatten van variabiliteit in uitkomstmaten om de steekproefomvang van de hoofdstudie te helpen bepalen (echter de effectgrootte – en of dit betekenisvol is – kan niet aan de hand van een haalbaarheidsstudie vastgesteld worden);
- Controle van enkele metrische eigenschappen (zoals betrouwbaarheid en validiteit) van de gegevens;
- Tijd die nodig is om de gegevens te verzamelen en te analyseren;

- Bepalen wat een passend interventieniveau (bijvoorbeeld de dosis van een farmacon) is;
- Beoordelen of het onderzoeksprotocol realistisch en werkbaar is voor het betrokken personeel;
- Controleren of een dier een (gedrags)taak kan leren en uitvoeren;
- Identificeren van statistische vloer- en/of plafondeffecten (vloereffect: een rechts scheve verdeling van de data, staart naar rechts; plafondeffect: links scheve verdeling van de data, staart naar links);
- Trainen van personeel in zoveel mogelijk onderdelen van het onderzoeksproces;
- Ontwikkelen en testen van geschiktheid van onderzoeksapparatuur.

Hoewel pilotstudies verkleinde versies van de hoofdstudie zijn, hebben ze andere doelen dan de hoofdstudie. Er zijn verschillende redenen voor het uitvoeren van een pilotstudie, waaronder:

- Testen van de methode om dieren toe te wijzen aan de behandelingsgroepen, de randomisatie en de blinderingsprocedure;
- Het beoordelen van de voorgestelde data-analysetechnieken om mogelijke problemen te ontdekken;
- Het identificeren van nadelige effecten als gevolg van een procedure (interventie, etc.);
- Het definiëren van de vroegste en meest humane eindpunten;
- Inschatting van de kosten;
- Het overtuigen van financieringsinstanties.

Keuze steekproefgrootte voor een haalbaarheids- en pilotstudie

Haalbaarheids- en pilotstudies met proefdieren zijn strikt genomen geen studies waarbij statistische hypothesen worden getoetst. Dus er mag geen inferentiële statistiek (statistische toetsen) worden uitgevoerd. Dit houdt o.a. in dat een power-analyse niet van toepassing is voor het schatten van de vereiste steekproefomvang van de voorstudie. Daarom zijn dierexperimenteel onderzoekers vaak van mening dat voor deze voorafgaande proefdierstudies geen rechtvaardiging van de steekproefomvang nodig is vanwege het voorlopige karakter van de voorgestelde haalbaarheids- of pilotstudies. Onderzoeksvoorstellen uit haalbaarheids- en pilotstudies zijn echter niet vrijgesteld van de noodzaak om een duidelijke en goed gemotiveerde onderbouwing te hebben voor het aantal op te nemen dieren. Het kiezen van een steekproefomvang voor haalbaarheids- of pilotstudies vereist beoordeling en doelspecifieke overwegingen. Als vuistregel: een haalbaarheids- of pilotstudie moet groot genoeg zijn om bruikbare informatie te geven over de aspecten die worden beoordeeld. Als het doel is om de variabiliteit in uitkomstmaten te schatten om vervolgens de steekproefomvang van de hoofdstudie te helpen bepalen, dan is een algemene vuistregel om een steekproefomvang van ten minste twaalf per groep te nemen voor die specifieke haalbaarheidsstudie. Kleine steekproeven (bijvoorbeeld één dier per groep) voor een haalbaarheidsstudie kunnen geschikt zijn voor doelen zoals het controleren of de onderzoeksinstrumenten goed werken of via de 'up-and-down'-methode bepalen wat een geschikt niveau van farmacologische interventie is.

Pilotstudies gebruiken hetzelfde ontwerp als de hoofdstudie, maar met veel kleinere steekproefomvang. Helaas zijn er geen gepubliceerde richtlijnen over hoe groot een pilotstudie met proefdieren zou moeten zijn en dus moeten we onze toevlucht nemen tot klinisch-wetenschappelijke onderzoek. Daar is de algemene richtlijn om 10 % van de steekproef te gebruiken die nodig is voor de hoofdstudie.

Samenvattend

Er zijn veel goede redenen om een haalbaarheids- of pilotstudie met proefdieren uit te voeren. Daarom is het echt de moeite waard om ook de resultaten van een goed opgezette en goed uitgevoerde voorafgaande proefdierstudie mee te nemen in de publicatie. Aangezien elke haalbaarheids- of pilotstudie met proefdieren zijn unieke aspecten heeft waarmee rekening moet worden gehouden, worden dierexperimenteel onderzoekers aangemoedigd om samen te werken met een statisticus of onderzoeksmethodoloog, bijvoorbeeld bij het ontwikkelen van proefopzet, de rechtvaardiging van de steekproefomvang, enz. van de voorafgaande studie met proefdieren.