

Een online register voor preregistratie van dierstudies: www.preclinicaltrials.eu

Nicoline Smit¹, Kimberley E. Wever², Dirk J. Duncker¹, Steven Chamuleau³ en Mira van der Naald³

¹ Netherlands Heart Institute. ² Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation, Radboud Institute for Health Sciences, Radboudumc, Nijmegen. ³ Universitair Medisch Centrum Utrecht. Correspondentie: Mira van der Naald, m.vandernaald@umcutrecht.nl

Het doel van www.preclinicaltrials.eu is de transparantie en kwaliteit van proefdierstudies te verhogen, alsook publicatiebias te verminderen.

Dierstudies zijn gericht op het vaststellen van de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe behandelingen, voordat patiënten hieraan worden blootgesteld. Het succes van vertaling van resultaten uit dierstudies naar mensen is echter beperkt.

Naar schatting leidt gemiddeld slechts 10% van de medicijnen die uiteindelijk in studies met mensen worden getest tot een geregistreerd medicijn. Dit kan bijvoorbeeld komen doordat het medicijn niet effectief genoeg is, maar ook om veiligheidsredenen. Deze medicijnen zijn vaak vooraf in dierstudies getest, waar het gebrek aan effectiviteit of veiligheid niet goed naar voren is gekomen (1). Daarnaast is gebleken dat het vaak lastig is om resultaten uit een dierstudie te reproduceren (2, 3). Dit kan komen doordat niet goed wordt opgeschreven hoe een dierstudie wordt uitgevoerd. Deze beperkingen in de opzet, rapportage en evaluatie van dierstudies zijn mede oorzaak waarom beloften van betere behandelingen voor patiënten vaak onvervuld blijven. Verbeteringen in het ontwerp, de registratie, rapportage en transparantie van dierstudies zijn dringend nodig. Een van de initiatieven op dit gebied is preclinicaltrials.eu, een online registratieplatform voor dierstudies.

PRECLINICALTRIALS.EU

Promoting transparency in preclinical research

»

Wetenschappelijk belang

Hoewel dierstudies een belangrijke basis vormen voor klinische studies, hebben systematische reviews van dierstudies aangetoond dat in de grote meerderheid van dierstudies een onbekend of hoog risico op bias (vertekening van de onderzoeksresultaten) bestaat (4-7). Deze biases leiden tot een overschatting van de studieresultaten uit dierstudies.

Selectief rapporteren en het aanpassen van de hypothese

Twee belangrijke oorzaken van bias zijn het selectief rapporteren van statistische significante uitkomstmaten (selective outcome reporting) en het veranderen van de hypothese naar aanleiding van de gevonden resultaten (HARKing). Dit betekent bijvoorbeeld dat er maar één uitkomstmaat gerapporteerd wordt, terwijl een andere uitkomstmaat ook relevant is. Beide vormen van bias maken namelijk het interpreteren van de studie moeilijker. Prospectieve registratie van dierstudieprotocollen is cruciaal om deze biases te voorkomen. De onderzoeker legt dan namelijk vóór aanvang van de studie de methoden vast en maakt deze toegankelijk voor bijvoorbeeld reviewers van wetenschappelijke bladen. Zij kunnen dan het manuscript toetsen op afwijkingen ten opzichte van het originele protocol.

Publicatiebias

Een andere belangrijke vorm van bias heeft te maken met het publiceren van resultaten. Positieve resultaten worden vaker en eerder gepubliceerd dan neutrale of negatieve resultaten (publicatiebias; 8). Dit leidt tot een overschatting van de resultaten (9). Daarnaast kan dit er toe leiden dat studies onbedoeld worden herhaald, wat leidt tot onnodig gebruik van proefdieren en verspilling van geld. Ook hier kan registratie van dierproeven een cruciale rol vervullen: in het register kunnen onderzoekers makkelijk vinden welke proefdierstudies er gedaan zijn, welke gepubliceerd zijn en minstens zo belangrijk: welke niet gepubliceerd zijn, en wat de uitkomsten daarvan zijn.

Bias binnen de dierstudie zelf

Daarnaast toont onderzoek aan dat er in dierstudies niet altijd aandacht is voor methoden om andere vormen van bias te verminderen. Bias kan bijvoorbeeld optreden wanneer er selectief dieren worden gebruikt voor de proef (selectiebias) of wanneer het meten van de resultaten wordt beïnvloed door voorkennis over de toegewezen behandeling (detectiebias). Om het risico op deze vormen van bias te minimaliseren kun je dieren randomiseren en de resultaten meten zonder dat je weet welke behandeling de dieren hebben gehad (dit heet blinderen). Randomiseren en blinderen, alsook het uitvoeren van een goede sample size (aantallen dieren per proefgroep, red.) berekening gebeurt helaas nog niet altijd (10, 11). Blinderen,



>>



randomiseren en een sample size berekening zijn onderdeel van het registratieformulier dat wij voor [preclinicaltrials.eu](http://www.preclinicaltrials.eu) hebben ontwikkeld. Door vóór aanvang van de experimenten hiernaar te vragen hopen wij dat onderzoekers zich meer bewust zijn van deze belangrijke parameters. Bovendien blijkt dat er in publicaties niet altijd goed wordt vermeld hoe is geblindeerd of gerandomiseerd. Deze informatie is echter van belang voor de interpretatie van de studieresultaten. Op www.preclinicaltrials.eu wordt de onderzoeker gevraagd expliciete uitleg te geven over de methoden van blinderen en randomiseren.

Initiatief en doelstellingen

Preclinicaltrials.eu is opgericht door onderzoekers uit het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het Radboudumc en het Netherlands Heart Institute. Het doel van www.preclinicaltrials.eu is de transparantie en kwaliteit van proefdierstudies te verhogen, alsook publicatiebias te verminderen (12). Aanmelden is gratis en ook aan het registreren van een studie zijn geen kosten verbonden.

Het registratieformulier bestaat uit 34 velden, welke met name betrekking hebben op de methoden van de dierstudie. Onderzoekers moeten onder andere aangeven welke diersoort en ras, geslacht en model er gebruikt worden, maar ook hoe de groepsgroottes berekend zijn en naar welke uitkomsten gekeken wordt. Het gebruik van de database, waar alle geregistreerde studies op te vinden zijn, is mogelijk voor iedereen met een account. De onderzoekers betrokken bij de dierstudie zijn hierin geanonimiseerd. Wel biedt het platform de mogelijkheid contact op te nemen met de uitvoerende onderzoekers, wat samenwerking kan stimuleren. Ook kan er gericht naar studies gezocht worden gezocht voor bijvoorbeeld een systematische review. Na afloop van de studie kunnen resultaten worden toegevoegd aan het protocol. Hierdoor kunnen onderzoekers ook toegang krijgen tot 'negatieve resultaten' en is er minder publicatiebias. Ten slotte biedt het platform ook de mogelijkheid het studieprotocol onder embargo in te dienen, als dit wenselijk is.

Toekomst

Het platform is recent gelanceerd. Op dit moment focussen wij ons op het vergroten van de bekendheid en het gebruik van het platform. Wij moedigen onderzoekers binnen en buiten Nederland aan om hun dierstudie te pre-registreren. Om pre-registratie te implementeren in wetenschappelijk onderzoek ligt er een rol bij diverse partijen zoals subsidieverstrekkers, wetenschappelijke tijdschriften, instituten, proefdierinstanties en uiteraard ook de onderzoekers zelf. Wij zijn in gesprek met de Instanties voor Dierenwelzijn in Nijmegen en Utrecht om preclinicaltrials.eu te koppelen aan de digitale systemen voor werkprotocollen. Naast onze inspanningen om preclinicaltrials.eu in Nederland onder de aandacht te brengen, zijn we ook internationaal in gesprek om preregistratie voor dierstudies de standaard te maken. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met info@preclinicaltrials.eu. >>

Literatuur

- 1 Kola I, Landis J (2004) *Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?* Nature Reviews. Drug Discovery 3(8): 711-715. doi:10.1038/nrd1470.
- 2 Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS (2015) *The economics of reproducibility in preclinical research.* PLoS Biology 13(6):e1002165. doi:10.1371/journal.pbio.1002165
- 3 Cohen D (2018) *Oxford vaccine study highlights pick and mix approach to preclinical research.* BMJ 360:j5845. doi:10.1136/bmj.j5845
- 4 de Vries RBM, Wever KE, Avey MT et al. (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/ilu043
- 5 Wever KE, Bruintjes MHD, Warlé MC et al. (2016) *Renal perfusion and function during pneumoperitoneum: A systematic review and meta-analysis of animal studies.* PLoS One 11(9):e0163419. doi:10.1371/journal.pone.0163419
- 6 Jonker SJ, Menting TP, Warlé MC et al. (2016) *Preclinical evidence for the efficacy of ischemic postconditioning against renal ischemia-reperfusion injury, a systematic review and meta-analysis.* PLoS One 11(3):e0150863. doi:10.1371/journal.pone.0150863
- 7 Wever KE, Hooijmans CR, Rixsen NP et al. (2015) *Determinants of the efficacy of cardiac ischemic preconditioning: A systematic review and meta-analysis of animal studies.* PLoS One 10(11): 1-17. doi:10.1371/journal.pone.0142021
- 8 Dwan K, Gamble C, Williamson PR et al. (2013) *Systematic Review of the Empirical Evidence of Study Publication Bias and Outcome Reporting Bias - An Updated Review.* PLoS One 8(7):e66844. doi:10.1371/journal.pone.0066844
- 9 Macleod MR, O'Collins T, Howells DW et al. (2004) *Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias.* Stroke 35(5):1203-1208. doi:10.1161/01.STR.0000125719.25853.20
- 10 Jansen de Lorkeers SJ, Gho JM, Koudstaal S et al. (2015) *Xenotransplantation of Human Cardiomyocyte Progenitor Cells Does Not Improve Cardiac Function in a Porcine Model of Chronic Ischemic Heart Failure. Results from a Randomized, Blinded, Placebo Controlled Trial.* PLoS One 10(12):e0143953. doi:10.1371/journal.pone.0143953
- 11 Ramirez DD, Motazedian P, Jung RG et al. (2017) *Methodological Rigor in Preclinical Cardiovascular Studies: Targets to Enhance Reproducibility and Promote Research Translation.* Circulation Research 120(9):1916-1926. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310628
- 12 Chamuleau SAJ, van der Naald M, Climent AM (2018) *Translational Research in Cardiovascular Repair: A Call for a Paradigm Shift.* Circulation Research 122(2):310-318 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311565

