

Beter bewijs met proefdiervrij onderzoek

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. MEREL RITSKES-HOITINGA

in au
gurele
redo

Radboud Universiteit



INAUGURELE REDE

PROF. DR. MEREL RITSKES-HOITINGA



Door toenemende maatschappelijke en politieke druk is er een dynamische beweging gaande richting de algehele vervanging van dierproeven. Nederland heeft hierin internationaal het voortouw genomen door als doel te stellen om in 2025 koploper te willen zijn op het gebied van proefdiervrije

innovaties. Binnen de Europese Unie is er mede door een burgerinitiatief ook focus op de uitfasering van dierproeven. Vanuit haar huidige leeropdracht Proefdierkunde (Laboratory Animal Science) heeft prof. dr. Merel Ritskes-Hoitinga zich ingezet voor de ontwikkeling van systematische reviews in haar vakgebied. Dit is een methode om de reeds beschikbare kennis zo compleet en objectief mogelijk in beeld te brengen. Deze methode leidt tot nieuwe evidence-based inzichten zonder dat nieuwe dierstudies nodig zijn. Dankzij een geslaagde kruisbestuiving tussen de publieke opinie en de politiek worden de wetenschappelijke ontwikkelingen richting een proefdiervrije toekomst versneld gerealiseerd.

Merel Ritskes-Hoitinga werd in 2005 benoemd als hoogleraar Proefdierkunde aan de Radboud Universiteit. Per 1 januari 2017 werd de leeropdracht omgezet naar Evidence-Based Laboratory Animal Science vanwege de focus op preklinische systematische reviews. Zij vertegenwoordigt de Vereniging van Nederlandse Universiteiten (VSNU) bij de Transitie Proefdiervrije Innovaties in Nederland.

BETER BEWIJS MET PROEFDIERVRIJ ONDERZOEK

Beter bewijs met proefdiervrij onderzoek

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Evidence-Based Laboratory Animal Science aan het Radboudumc/de Radboud Universiteit op woensdag 6 november 2019

door prof. dr. Merel Ritskes-Hoitinga

Opmaak en productie: Radboud Universiteit, Facilitair Bedrijf, Post & Print
Fotografie omslag: Bert Beelen

© Prof. dr. Merel Ritskes-Hoitinga, Nijmegen, 2019

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

WETENSCHAP EN POLITIEK WERKEN SAMEN

Als student diergeneeskunde schreef ik mijn scriptie bij de vakgroep Proefdierkunde in Utrecht en daar vond ik mijn missie: het verhogen van het welzijn van proefdieren en het verbeteren van de kwaliteit van dierproefonderzoek. Prof. Bert van Zutphen, prof. Anton Beynen en prof. Vera Baumans waren mijn grote voorbeelden. Voor de scriptie bestudeerde ik meer dan honderd artikelen over atherosclerose bij de rat. Hoewel ik nog maar student was, zag ik dat de kwaliteit van veel van de artikelen die ik bestudeerde ondermaats was, waardoor de resultaten van dat onderzoek niet goed zouden kunnen bijdragen aan het oplossen van atherosclerose bij de mens. Ik zag dat duizenden dieren waren gebruikt zonder dat het zin had. Daar wilde ik verandering in brengen. Zo heb ik de eerste 20 jaar van mijn wetenschappelijke loopbaan geprobeerd de kwaliteit van proefdieronderzoek te verbeteren. En hoewel mijn carrière vlot verliep en ik al in 1997 hoogleraar werd in Odense, Denemarken, lukte het mij niet of nauwelijks om de kwaliteit in het vakgebied echt te verbeteren. Tot mijn verbazing was iedereen het eens met mijn argumenten, maar in de praktijk veranderde er weinig. Toen gebeurde er iets dat bij mij een ommekeer teweegbracht: ik las wat Aristoteles zei, namelijk dat wanneer je iets wilt veranderen in de wereld dat je dan met politiek bezig bent. Tot dan toe was ik wars van politiek, ik was wetenschapper en probeerde met goede argumenten de wereld van de proefdierkunde te veranderen. Maar wilde ik iets veranderen, zo leerde ik, dan zou ik dus politiek moeten gaan bedrijven.

Tot mijn eigen verbazing heb ik in de laatste 10 jaar met mijn politiek georiënteerde aanpak veel meer bereikt dan de 20 jaar ervoor met hele goede wetenschappelijke argumenten. Natuurlijk zijn die eerste 20 jaar niet voor niets geweest, want de argumenten waarmee ik mijn politieke invloed aanwend, zijn daardoor wetenschappelijk zeer goed onderbouwd.

UITNODIGING TWEDE KAMERLEDEN

Mijn eerste politieke stap zette ik in 2011, toen nog afdelingshoofd van het Centraal Dierenlaboratorium en hoogleraar Proefdierkunde. Dat was het uitnodigen van alle Tweede Kamerleden die dierproeven in hun portefeuille hadden. Ik nodigde ze uit voor een werkbezoek naar ons dierenlaboratorium in Nijmegen. Van alle partijen, PvdA, GroenLinks, SP, D66, CDA en natuurlijk De partij voor de Dieren, kwamen de verantwoordelijke portefeuillehouders. Alleen de VVD was niet vertegenwoordigd. De Tweede Kamerleden kregen een uitgebreide rondleiding door het dierenlaboratorium en ik vertelde ze waar ik mee bezig was en wat mij voor ogen stond. Veel Kamerleden waren nog nooit in een dierenlaboratorium geweest, en ze waren zeer onder de indruk, ook over alles wat er al gebeurde op het gebied van welzijnsverbetering. Tijdens het bezoek vertelde ik over een nieuwe koers die ik sinds 2008 had ingezet op het gebied van systematische reviews. Vanaf mijn afstuderen lag mijn focus op de implementatie van de

3V's, Vervanging, Vermindering en Verfijning van dierproeven. In het Engels worden deze de 3Rs, Replacement, Reduction en Refinement genoemd. De toenmalige vergunninghouder dierproeven, tevens voorzitter van het College van Bestuur van de Radboud Universiteit, Roelof de Wijkerslooth, vond het werk op het gebied van de 3V's zo belangrijk, dat hij mij in 2006 een startsubsidie voor 2 jaar gaf om een service in te stellen om onderzoekers te ondersteunen bij het zoeken en implementeren van de 3V's. Dankzij de subsidie konden we deze service in 2006 en 2007 gratis verlenen en kregen we 30 onderzoeksvragen per jaar. Vanaf 2008 moesten we zonder subsidie verder en dat betekende dat onderzoekers moesten gaan betalen voor ons onderzoek naar alternatieven. Het aantal vragen dat we daarna nog kregen was nul! Hoewel we in die twee jaar hadden bewezen een wezenlijke bijdrage te kunnen leveren aan de kwaliteit van het onderzoek en het vinden van alternatieven, stopten de verzoeken "omdat het geld kostte". De inhoudelijke argumenten telden blijkbaar niet. Zelfs de Wet op de Dierproeven, die stelt dat aanwezige mogelijkheden tot Vervanging, Vermindering en Verfijning verplicht geïmplementeerd moeten worden, werd nauwelijks serieus genomen, omdat "er geen geld beschikbaar was". Dit was de trigger om wetenschappelijk onderzoek te gaan doen naar deze paradox rond de 3V's. De paradox is dat er geen geld is om goed literatuuronderzoek te doen ter verbetering van de kwaliteit en ter preventie van onnodige herhaling van onderzoek, terwijl er wel veel geld is voor het doen van minder goede nieuwe proeven, die bovendien mogelijk al eerder zijn gedaan.

ONDERZOEK NAAR DE IMPLEMENTATIE VAN DE 3V'S

We zijn daarom enquêtes gaan uitzetten en interviews gaan doen om meer te weten te komen over deze paradox. Eerst tijdens studentprojecten en later bij een promotieonderzoek. Dit werd mogelijk gemaakt dankzij subsidies van ZonMw en de Stichting Reinier Post van de Radboud Universiteit. Judith van Luijk heeft haar proefschrift hierover in 2017 succesvol afgerond (Van Luijk 2017). De conclusie van onze landelijke enquêtes onder onderzoekers en proefdierdeskundigen bevestigde onze Nijmeegse indruk, namelijk dat iedereen de 3V's belangrijk vindt, maar dat er vrijwel geen tijd en geld is om ze te zoeken en toe te passen. Een daarna georganiseerde nationale workshop, met vertegenwoordigers van onderzoekers, proefdierdeskundigen en dierexperimentencommissies bevestigde deze droevige conclusie. Iedereen was zich ervan bewust dat, hoewel wettelijk strafbaar, vaak bestaande alternatieven niet worden gevonden en niet worden gebruikt. Wat we tijdens dit onderzoek ook ontdekten was dat er in de wereld meer dan 100 databases en websites bestonden met 3V-informatie. De meeste van die databases waren bij niemand bekend, bij ons evenmin. Ze waren bovendien allemaal verschillend in opbouw, inhoud en zoekstrategieën. Dus, was je als onderzoeker al van goede wil, dan zag je door de bomen al gauw het bos niet meer. Het zoeken naar de 3V's was wettelijk noodzakelijk, wetenschappelijk nuttig en maatschappelijk zeer gewenst, maar in de praktijk een 'mission impossible'.

Dat moest veranderen en de oplossing ontdekte ik tijdens een lezing van klinisch neuroloog Malcolm Macleod in 2008. Hij sprak in Portugal over systematic reviews onderzoek en ik zag meteen dat daar ook de oplossing lag voor de uitdagingen in ons vakgebied. Vanaf dat moment heb ik mij, samen met mijn team gestort op de ontwikkeling van deze methodologie voor het preklinische onderzoek. Deze methode draagt inmiddels bij aan een betere implementatie van de 3V's, het verbeteren van de wetenschappelijke kwaliteit en het transparant maken van de waarde van dierproeven voor de mens. Dit laatste is natuurlijk heel belangrijk. We noemen dat vertaalbaarheid of translatie.

SYSTEMATIC REVIEWS

Wat zijn systematic reviews? Deze methode is in de jaren tachtig in de klinische wetenschappen ontstaan en wordt al sinds 1992 routinematig uitgevoerd voor medische studies bij de mens. Systematic reviews leiden tot, zogenaamd, *evidence based medicine*. De organisatie die de systematic reviews voor het klinische onderzoek wereldwijd coördineert is de beroemde Cochrane Collaboration. Met behulp van deze methode kan het wetenschappelijke bewijs worden geleverd dat een bepaalde therapie echt werkt. Het wordt ook wel betiteld als de hoogste vorm van wetenschappelijke bewijsvoering, omdat er een zo compleet, objectief en kritisch mogelijke analyse wordt gemaakt van reeds beschikbare publicaties, die tot slot worden samengevat in een totaaloverzicht van het beschikbare bewijs. De eerste stap die je zet bij een systematic review is het heel precies formuleren van de onderzoeksvraag. Vervolgens ga je alle relevante literatuur zoeken, ook die in het Chinees en Japans, om een compleet beeld te krijgen van de publicaties op dat gebied. Van alle relevante artikelen worden de gegevens geïdentificeerd en wordt de kwaliteit van de studies beoordeeld en geïnterpreteerd: hoe goed zijn deze studies uitgevoerd en hoe betrouwbaar is het resultaat? Vervolgens destilleer je alle resultaten uit deze artikelen en wordt een nieuwe statistische analyse van alle artikelen tezamen gedaan, de zogenaamde meta-analyse. Dit creëert overzicht met betrekking tot wat al deze artikelen tezamen laten zien. Omdat er vaak veel artikelen zijn gepubliceerd met geregeld tegenstrijdige resultaten en conclusies, is het heel bijzonder en wetenschappelijk zeer bevredigend om met een systematic review vaak toch een eenduidige conclusie te kunnen trekken op basis van alle eerder gepubliceerde resultaten. De kwaliteit en objectiviteit van de methode worden gewaarborgd doordat de meeste stappen in het proces door meerdere personen onafhankelijk van elkaar worden uitgevoerd en de uitkomsten daarna met elkaar worden vergeleken. Bij discrepanties worden deze zo mogelijk gezamenlijk opgelost, maar indien nodig wordt er een derde onafhankelijke beoordelaar ingeschakeld.

Met mijn team ben ik van het 3V's onderzoek geleidelijk overgestapt op systematic reviews voor dierstudies en in 2012 hebben we SYRCLE (www.syrcle.nl) opgericht

tijdens een eerste internationaal symposium hier in Nijmegen. Daar organiseerden wij ook de allereerste workshop voor systematic reviews van dierstudies. Klinisch neuroloog Malcolm Macleod was keynote speaker en Sir Iain Chalmers, een van de oprichters van de Cochrane Collaboration, verzorgde de closing remarks. Hij vertelde dat het aantal deelnemers bij ons symposium groter was dan destijds bij de oprichtingsvergadering van de Cochrane Collaboration. Zijn aanwezigheid was voor ons een grote eer, want Iain Chalmers is in de medische wetenschap een zeer grote naam. Behalve een grote eer was het ook politiek een belangrijke factor in onze strategie. De politiek was verder vertegenwoordigd met een videoboodschap van Esther Ouwehand van de Partij voor de Dieren, haar boodschap was heel duidelijk en voor ons een hart onder de riem. Zie <https://youtu.be/7ZS7bcy1g2M>.

SYRCLE staat voor SYstematic Review Center for Laboratory (animal) Experimentation. We hebben het woord 'animal' ondertussen tussen haakjes staan, omdat we tegenwoordig ook regelmatig worden gevraagd om systematic reviews te doen op het gebied van alternatieven voor dierproeven. Dankzij cruciale subsidies van de voormalige decaan en huidige voorzitter van de Raad van Bestuur van het Radboudumc, Paul Smits en ZonMw hebben we dit werk verder kunnen ontwikkelen en uitbouwen. Omdat de methode nieuw was voor dierproeven, werd de behoefte aan onderwijs onderkend. Er worden nu, met name dankzij financiering van ZonMw, eendaagse workshops op diverse locaties in Nederland verzorgd. Ook kunnen workshopdeelnemers nadien coaching ontvangen als zij zelf een systematic review willen uitvoeren. SYRCLE heeft zoekfilters gemaakt met zoektermen voor dierproeven voor twee grote internationale databases Pubmed en Embase, om het zoeken te vergemakkelijken en te verbeteren. Hiertoe werken we nauw samen met Alice Tillema van de Medische Bibliotheek. De zoekfilters zorgen ervoor dat alle dierstudies snel en zo compleet mogelijk gevonden kunnen worden. Om het onderwijs verder te verspreiden is er ook een internationaal SYRCLE Ambassador Network opgericht: we hebben momenteel 30 ambassadeurs over de hele wereld, van Australië tot India en Brazilië. Ze promoten lokaal en nationaal het onderwijs en onderzoek in deze methode. In 2017 kreeg SYRCLE een belangrijke erkenning in de vorm van een tweede prijs voor de Cochrane Reward prize voor haar werk op het gebied van de ontwikkeling van preklinische systematic reviews (<https://www.cochrane.org/news/cochrane-reward-prize-2017-award-winner-syrcle>). Deze prijs belooft initiatieven die leiden tot vermindering van verspilling en het verhogen van de waarde van onderzoek. Deze is gestart vanuit het tijdschrift *The Lancet* in 2014 en heet 'The Lancet REWARD campaign'. The Lancet REWARD campaign is ook door het Radboudumc onderschreven als belangrijk om na te streven (<https://www.thelancet.com/campaigns/efficiency>).

VOORDELEN VAN SYSTEMATIC REVIEWS

Doordat de literatuur zo compleet, kritisch en objectief mogelijk in beeld wordt gebracht, wordt het wetenschappelijk bewijs transparant gemaakt en dit helpt bij het voorkomen van onnodige duplicatie van dierproeven. Een voorbeeld: een systematic review van de afdeling chirurgie van het Radboudumc door Simon Yauw (Yauw, 2015) liet zien dat er maar liefst 88 studies zijn gedaan om aan te tonen dat chemotherapie leidt tot een vertraging van de wondgenezing van darmnaden ten gevolge van verwijdering van een darmtumor. Dat chemotherapie een negatief effect heeft op wondgenezing is een bekend feit en hoeft na deze systematic review niet opnieuw aangetoond te worden. Zonder deze publicatie zouden er waarschijnlijk nog tientallen studies zijn gedaan naar ditzelfde onderwerp, maar dankzij dit onderzoek is de kans daarop veel kleiner. Systematic reviews worden over het algemeen gemakkelijk gevonden en goed gelezen. Dus door deze publicatie hoeven er geen nieuwe dierstudies met dit doel te worden ingezet. Een systematic review kan verduidelijken welk diermodel of ander model je het beste kunt inzetten om een bepaalde onderzoeksvraag te beantwoorden. In het geval van kraakbeenproblemen in gewrichten bij de mens, worden nogal eens ratten en muizen ingezet als model. Dit blijkt echter helemaal geen goed model te zijn voor het menselijke proces, omdat deze defecten bij de knaagdieren altijd vlot genezen, terwijl dit bij de mens niet het geval is (De Vries 2012). Deze inventarisatie van Rob de Vries liet zien dat de inzet van veterinaire patiënten, bijvoorbeeld paarden, mogelijk een goed alternatief is, omdat de spontane kraakbeenproblemen in de gewrichten van sommige paarden vergelijkbaar zijn met die van mensen. Het bestuderen van nieuwe therapieën bij diergeneeskundige patiënten, het zogenaamde 'one health' of 'one medicine' concept, is ook een veelbelovende onderzoeksrichting omdat daarmee het spontane ziekteproces kan worden bestudeerd bij diverse diersoorten en de mens, waardoor er minder proefdieren nodig zijn.

EEN NADEEL VAN SYSTEMATIC REVIEWS

Het ongelukkige voordeel van systematic reviews is dat zij de kwaliteit én het ontbreken daarvan bij dierproeven heel transparant maken. Met dat laatste zijn onze collega's niet altijd blij. Meer dan de helft van de duizenden artikelen die wij ondertussen hebben geanalyseerd in systematic reviews laten grote hiaten zien. Zelfs de basisprincipes van goed wetenschappelijk onderzoek, het zogenaamde randomiseren en blinderen, worden niet genoemd. En ernstiger nog: jonge onderzoekers krijgen ze vaak niet eens onderwezen. Randomiseren en blinderen zijn de uitgangspunten van goed wetenschappelijk onderzoek omdat ze onze subjectieve invloed op gewenste resultaten zoveel mogelijk uitsluiten. Daarnaast zien we dat, ook al zijn er in 2010 hele goede (ARRIVE) richtlijnen gekomen voor de rapportage van dierproeven (Kilkenny 2010) die door meer dan 1000 wetenschappelijke tijdschriften worden onderschreven, ze nog nauwelijks of niet tot de noodzakelijke verbeteringen van rapportagekwaliteit hebben geleid (Hair 2019).

SYSTEMATIC REVIEWS IN FUNDAMENTEEL ONDERZOEK

Bij onderzoekers in het fundamenteel onderzoek leeft de opvatting dat systematic reviews voor hun type onderzoek niet geschikt zouden zijn. Dit is een grote misvatting. Een systematic review brengt alle beschikbare informatie in kaart. Het legt de creativiteit en het vrije denken niet aan banden. Integendeel. Het zorgt er juist voor dat iemand met een geweldig idee kan checken of een ander dat geweldige idee niet ook al had en heeft onderzocht. Het is ook voor fundamenteel onderzoek van groot belang om onnodige herhaling te voorkomen. Tristan Hollyer van Aarhus University heeft een prachtig systematic review op fundamenteel neurologisch onderzoek gedaan en dat heeft geleid tot een aantal nieuwe inzichten. Deze publiceerde hij in de *Journal of Neurochemistry* (Hollyer 2019).

SYSTEMATIC REVIEWS EN ALTERNATIEVEN

Voor het identificeren en ontwikkelen van alternatieven voor dierproeven bieden systematic reviews grote mogelijkheden, zoals systematic reviews over *in vitro* studies, bijvoorbeeld celculturen (Golbach, 2016). Daarnaast bieden systematic reviews groot potentieel om alternatieven te valideren, met andere woorden om aan te tonen dat alternatieve testmethoden een betrouwbaar of misschien wel betrouwbaarder resultaat voor de mens zullen opleveren. SYRCLE focust momenteel op het inzetten van systematic reviews om alternatieven voor dierproeven te ontdekken, ontwikkelen en valideren, want die vertaalbaarheid van resultaten van dierproeven naar de mens is een belangrijk thema.

VERTAALBAARHEID

Er zijn meerdere schrijvende voorbeelden van resultaten uit dierproeven die hebben geleid tot grote problemen in de kliniek. Deze problemen hadden met systematic reviews waarschijnlijk voorkomen kunnen worden. Janneke Horn voerde al in 2001 een systematic review dierproeven uit, omdat ze zag dat het 'veelbelovende geneesmiddel' Nimodipine niet het verwachte genezende effect had op herseninfarcten bij de mens. Meerdere dierstudies hadden positieve resultaten laten zien en daarop was de klinische studie gebaseerd. Echter, haar systematic review toonde aan dat alle dierstudies tezamen ook geen positief effect lieten zien (Horn 2001). Er zijn dus goede redenen om een systematic review van dierstudies uit te voeren om de mens te beschermen. Daarom worden dierproeven immers uitgevoerd. Een andere opmerkelijke conclusie van Horn was dat de resultaten van de dierstudies niet werden afgewacht voordat de humane studies van start gingen. Een ander voorbeeld waarbij onjuiste conclusies uit dierproeven problemen in de kliniek veroorzaakten wordt duidelijk uit een studie van Pandora Pound. Bij een klinische studie bleken bij de toepassing van een nieuwe therapie, ernstige onvoorziene bijwerkingen op te treden, namelijk bloedingen in de hersenen. Deze

bijwerkingen waren in de verschillende rattenstudies niet opgemerkt, maar een systematische review liet zien dat al de dierstudies tezamen deze bijwerkingen wel degelijk aan het licht brachten (Pound 2004).

MEDISCHE ETHISCHE COMMISSIES EN PREKLINISCHE SYSTEMATIC REVIEWS

Meer voorbeelden: de Propatria-trial. Dit is een klinische studie in Nederland die werd stopgezet vanwege de hogere sterfte in de behandelde groep patiënten. Een van mijn senior wetenschappelijk medewerkers binnen SYRCLE, Carlijn Hooijmans deed een systematische review van de dierproeven voor de Propatria studie. Onze studie bracht aan het licht dat de therapie toegepast in de dierproeven op meerdere punten niet overeenkwam met de behandeling van de patiënten (Hooijmans 2012). Bovendien liepen de dierstudies en humane studies ook hier tegelijkertijd. Een laatste voorbeeld: de *British Medical Journal* (BMJ), een toonaangevend tijdschrift, publiceerde in januari 2018 een zeer grondige studie rond een tuberculose-vaccinatie bij kinderen in Zuid-Afrika (Cohen 2018). De klinische studie liet geen extra beschermend effect zien van deze vaccinatie, terwijl dat wel was verwacht op basis van dierstudies. Een systematische review van dierstudies toonde wederom dat de resultaten van alle dierstudies tezamen geen positief effect lieten zien. De klinische studie op kinderen in Zuid-Afrika had dus niet gedaan hoeven worden. Het detectiveachtige onderzoek van de *British Medical Journal* bracht ook aan het licht dat een studie met dit vaccin met apen een hogere sterfte had laten zien, maar dat deze apenstudie werd weggelaten uit de aanvragen bij de medisch ethische commissie en fondsen voor financiering van de klinische studie. Deze resultaten waren niet welkom en zouden de kansen op goedkeuring verminderen. De *British Medical Journal* noemt dit de 'pick and mix approach' en deze 'pick en mix approach' is helaas een vrij algemeen gebruik. Dit geeft natuurlijk ernstig te denken. Wij kregen van de *British Medical Journal* de eervolle uitnodiging over deze zaak een editorial te schrijven, met daarin aangegeven wat er nodig is om dit te voorkomen (Ritskes-Hoitinga en Wever 2018). Ons editorial is inmiddels verschenen en ik hoop dat dit leidt tot de noodzakelijke veranderingen ten gunste van proefdier en patiënt, maar ik denk eerlijk gezegd dat het toch meer van de politiek moet komen.

TWEDE KAMER MOTIES

Op grond van het bezoek van de Tweede Kamerleden in 2011 aan ons laboratorium en in samenwerking met de Partij voor de Dieren zijn er vervolgens twee Kamermoties ingediend en aangenomen. De publieke opinie is over het algemeen kritisch ten aanzien van dierproeven en de Partij voor de Dieren is de politieke partij die dit geluid succesvol vertegenwoordigt. Onder druk van het electoraat en de opkomst van de Partij voor de Dieren hebben ook andere partijen oog gekregen voor deze materie. De twee Kamermoties werden daardoor met ruime meerderheid aangenomen. In de eerste motie, aan-

genomen in 2012, werd de regering gevraagd om systematische reviews tot norm te verheffen voor dierproeven, zoals dat voor klinische studies al lang het geval was. Alleen de VVD stemde tegen, vermoedelijk omdat zij afwezig was geweest bij het werkbezoek en dus veel achtergrondinformatie niet kende. In 2014 volgde een tweede motie, waarbij het onderwijs in systematische reviews een verplicht onderdeel werd van de cursus Proefdierkunde. De cursus Proefdierkunde is een verplichte cursus voor diegenen die dierproeven zullen gaan uitvoeren. Dankzij een subsidie van het Ministerie van Economische Zaken, destijds het verantwoordelijke Ministerie voor de Wet op de Dierproeven, hadden wij *e-learning* op het gebied van preklinische systematische reviews ontwikkeld en kon dit gratis ter beschikking worden gesteld. Deze *e-learning* is nu in vrijwel alle cursussen Proefdierkunde in Nederland een verplicht onderdeel.

Ik was blij verrast door de grote invloed van de politiek en begon me te realiseren dat dit de weg voorwaarts moest zijn. De subsidies vanuit ZonMw en het ministerie, mede als gevolg van deze moties, zijn van wezenlijk belang voor de verdere ontwikkelingen, waarmee Nederland op het wereldtoneel van dit onderzoek momenteel echt een voorbeeldrol vervult. ZonMw en het ministerie doen, binnen de gegeven kaders geweldig vooruitstrevend werk en helpen als een van de weinige geldschietters van dierproeven de kwaliteit van dierproeven te verbeteren en de implementatie van de 3V's echt vorm te geven.

POLITIEK EN DOELSTELLINGEN EN TRANSITIE PROEFDIERVRIJE INNOVATIES

De twee Kamermoties waren geweldig en hebben ons zeer geholpen. De inzichten die mede hierdoor zijn ontstaan vragen nu om een stevige aanscherping van onze politieke doelstellingen, want alleen daardoor kunnen we echte vooruitgang boeken. Wat moet die doelstelling zijn en hoe krijgen we de politiek zover?

Ik was lid van de adviescommissie voor de begeleiding van Meggie Pijnappel tijdens haar promotieonderzoek bij Prof. Hub Zwart aan de Radboud Universiteit en heb haar uitvoerig deelgenoot gemaakt van mijn politieke idee dat er concrete doelstellingen moeten komen op het gebied van alternatieven voor dierproeven. Dit is denk ik mede van invloed geweest op de belangrijkste conclusie van haar proefschrift (Pijnappel 2016) die als volgt luidt: het Nederlandse alternatievenbeleid is dolende en schiet alle kanten op waardoor er geen progressie wordt geboekt. De overheid zou duidelijk richting moeten geven en ook van aangrenzende beleidsterreinen moeten vragen om in die richting te bewegen (<https://www.ru.nl/fnwi/@1024941/proefdierreductie/>; <https://vroegevogels.bnnvara.nl/nieuws/proefdierbeleid-is-dolende>). Al voor het afronden van haar proefschrift werd Meggie secretaris van een denktank in ons vakgebied vanuit ZonMw en zo kon zij haar ideeën verder brengen. De denktank belichtte

vervolgens het belang van proefdiervrije innovaties en noemde ook systematic reviews als een van de proefdiervrije innovaties: <https://issuu.com/meneerdeleeuw/docs/in-transitie-nederland-internationa>

Ik ben onder de indruk van Aristoteles' gelijk als ik zie hoe groot momenteel de invloed is van de politiek op ons vakgebied. De steen is gaan rollen en de politieke goden lijken ons welgezind. Want waar leidde dit allemaal toe? Dit leidde ertoe dat Nederland, tot verbazing van vriend en vijand, in 2016 bij monde van staatssecretaris van Economische Zaken Martijn van Dam verklaarde om in 2025 wereldleider te willen zijn op het gebied van proefdiervrije innovaties. En dan komen de politieke goden echt in het geweer, want hoe wordt deze doelstelling internationaal vertaald? 'Nederland stopt alle dierproeven in 2025'. Waar ik ook kom in het buitenland, iedereen denkt echt dat Nederland geheel proefdiervrij wil zijn in 2025. Internationaal vindt men dat irreal, maar het zet ondertussen wel een norm. Op zoek naar het politieke electoraat, is het internationaal nu de trend om concrete doelstellingen te maken op ons vakgebied. (<https://www.scienceguide.nl/2018/12/wat-dierproeven-betreft-zijn-onderzoekers-oerconservatief/>). De Nederlandse doelstelling en de internationale vertaling ervan heeft grote gevolgen. Zo is onlangs bekendgemaakt dat de Environmental Protection Agency in de Verenigde Staten in 2035 geen dierproeven meer wil doen in het kader van veiligheids-onderzoek: <https://www.epa.gov/newsreleases/administrator-wheeler-signs-memo-reduce-animal-testing-awards-425-million-advance>.

WAAROM DOEN WE EIGENLIJK DIERPROEVEN?

Na mijn literatuurscriptie bij de vakgroep Proefdierkunde in 1988 en de conclusie van inadequate kwaliteit van gepubliceerde dierproeven, geloofde ik dat verbetering van de kwaliteit de oplossing zou gaan bieden. In 2006 richtte ik het 3V/3R Research Center op, maar het streven naar kwaliteitsverbetering bleek niet te werken. Met mij waren meer wetenschappers hiermee bezig en Sutherland (2012) kwam op goede gronden tot een andere dramatische conclusie, namelijk dat ook een verbeterde kwaliteit van proefdieronderzoek niet tot een aantoonbaar betere voorspellende waarde voor de mens leidt. De vraag die overblijft is, waarom worden al die dierproeven gedaan? Ze hebben nauwelijks voorspellende waarde en men wacht met de klinische proeven niet tot men de resultaten ervan kent. Om een antwoord te vinden op de vraag waarom men dierproeven doet en er ooit mee is begonnen ben ik samen met Wim van Meurs, hoogleraar Europese Politieke Geschiedenis aan de Radboud Universiteit, een project gestart waarbij Doortje Swaters, een masterstudent geschiedenis historisch onderzoek verricht naar de opkomst van wettelijk verplichte dierproeven. Haar eerste resultaten maken duidelijk dat de meeste verplichte wetgeving ontstaat naar aanleiding van rampen. In de VS waren in de dertiger jaren vele doden gevallen na het gebruik van een antibioticum (sulfanilamide elixir) waarbij overigens niet het geneesmiddel zelf, maar het gebruikte

oplosmiddel de boosdoener bleek te zijn: <https://www.the-scientist.com/foundations/the-elixir-tragedy-1937-39231>. Op basis hiervan werd in 1938 de Food, Drug and Cosmetics Act aangenomen die de Food and Drug Administration de wettelijke macht gaf om de veiligheid van nieuwe geneesmiddelen te beoordelen. Ook het Softenondrama in de jaren zestig leidde tot nieuwe wetgeving met meer dierproeven. Geneesmiddelen dienden niet alleen in drachtige knaagdieren getest te worden, maar nu ook in een tweede diersoort die niet direct verwant was aan knaagdieren. Hierbij werden honden en varkens ingezet. De eisen aan deze diertesten leken niet gestoeld op wetenschappelijke bewijsvoering. Veeleer kwamen ze voort uit reacties op een ramp met als doel om te laten zien dat er werd ingegrepen. Waarom bepaalde dierproeven dus wettelijk moeten worden gedaan, lijkt geen wetenschappelijke basis te hebben. De voorspellende waarde voor de mens is niet of nauwelijks gevalideerd.

DE ALTERNATIEVEN VOOR DIERPROEVEN ZIJN VAAK BETER

Waar zijn we dan mee bezig als we dierproeven doen? Op die vraag geven systematische reviews een duidelijk antwoord. Een systematische review is een proefdiervrij alternatief, omdat je tot nieuwe resultaten en inzichten komt, zonder dat je nieuwe dierproeven verricht. Een systematische review maakt daarnaast transparant wat de kwaliteit is van gepubliceerde resultaten en hoe goed of slecht het vertaalt naar de mens. Systematische review is de hoogste vorm van wetenschappelijke bewijsvoering en de voorlopige conclusie is dat dierproeven geen aantoonbaar voorspellende waarde voor de mens hebben en dat er alternatieve methoden zijn die vaak evenveel of zelfs meer voorspellende waarde hebben. Bij het Radboudumc is bijvoorbeeld een zeer succesvol alternatief ontwikkeld voor de zogenaamde ECMO-training (Extracorporeal Membrane Oxygenation). Hierbij wordt personeel van het ziekenhuis getraind om te vroeggeboren baby's op de intensive care goed te kunnen behandelen. Vroeger werden ziekenhuisteamen getraind met lammeren die onder narcose gebracht waren, tegenwoordig wordt er gewerkt met simulatiepoppen (<https://vroegevogels.bnnvara.nl/nieuws/op-weg-naar-minder-proefdieren>). De simulatiepoppen voldoen in de praktijk veel beter dan een lam onder narcose omdat je met de realistische simulatiepoppen situaties oneindig kunt blijven oefenen en alle mogelijke situaties kunt simuleren.

Een ander voorbeeld: door het gebruik van computerdatabases met gegevens van zo'n 10.000 bekende chemicaliën gebaseerd op zo'n 800.000 dierstudies, wordt het mogelijk om te voorspellen hoe chemicaliën zich zullen gaan gedragen. Door middel van het computermodel (algoritme) kan de toxiciteit van 10 duizenden chemicaliën accuraat voorspeld worden voor negen typen toxiciteitstesten (Luechtefeld, 2018). De voorspelling met behulp van deze algoritmes is tegenwoordig beter dan nieuwe dierproeven. De computer voorspelde de uitkomst van de toxiciteit van een stof in 87% van de gevallen

correct, terwijl een dierproef 70% scoorde. Ook zijn nieuwe chemicaliën te vergelijken met de stoffen in deze database, en op basis van de vergelijkbaarheid van molecuulstructuren kan er een goede voorspelling worden gedaan over bepaalde toxische effecten van deze stoffen.

Een derde voorbeeld: In 2017 werd er een prijs gegeven door de National Center for the 3Rs in Engeland voor een computersimulatiemodel <https://www.altex.org/index.php/altex/announcement/view/57>. Menselijke hartcellen werden blootgesteld aan 62 geneesmiddelen en controlestoffen. Deze gegevens werden ingevoerd in een computermodel. Het computermodel bleek vervolgens het risico van door geneesmiddelen opgewekte ritmestoornissen bij de mens met 89% nauwkeurigheid te kunnen voorspellen, waar bij dierproeven de accuratesse 75% was (Passini 2017).

De belangrijkste conclusie is voornamelijk dat alternatieven voor dierproeven vaak en misschien wel altijd beter zijn. Binnen de werkgroep transitie proefdier vrije innovaties, waarbij ik de VSNU vertegenwoordig in het transitieteam, wordt de ontwikkeling van vervangende alternatieven voor dierproeven gestimuleerd. Hierbij is het belangrijk om voor de nieuwe alternatieven niet dezelfde route te bewandelen als met dierproeven. Dus wanneer we alternatieven ontwikkelen, moeten we deze valideren op een goede voorspellende waarde voor de mens en niet ten opzichte van een bestaande en gangbare (dier)test. Dit is in de praktijk helaas te vaak ten onrechte en tevergeefs geprobeerd.

MINDER PROEFDIEREN DOOR PATIËNTEN TE BETREKKEN

Het meeste dierproefonderzoek wordt gedaan ten behoeve van de patiënt. In Engeland is de James Lind Alliance opgericht met als doel om patiënten, klinici en fondsen tezamen onderzoeksprogramma's op te laten stellen (<http://www.jla.nihr.ac.uk/>). In zogenaamde Priority Setting Partnerships gaan patiënten, klinici en fondsen in overleg om de prioriteiten bij het onderzoek te bepalen. Bij astma bleek dat patiënten helemaal geen behoefte hadden aan nieuwe geneesmiddelen, maar aan een betere training van hun ademtechniek. Het resultaat was een klinische studie waarbij astmapatiënten fysiotherapie met betrekking tot de ademhaling kregen aangeboden. Het resultaat was heel positief. Sommige astmapatiënten herstelden geheel van hun astma, terwijl anderen minder paniek ervoeren bij een astma-aanval. Een prachtig voorbeeld waarbij de patiënt door beter voorwerk is geholpen en geen proefdier het leven hoeft te laten.

EUROPA

Het is zoals gezegd internationaal inmiddels een trend en ook de EU is gefocust op 'phasing out of animal studies'. Het Europese Citizen's Initiative leverde meer dan 1 miljoen handtekeningen tegen dierproeven op. Naar aanleiding hiervan werd in Brus-

sel een openbaar debat georganiseerd met als resultaat dat het Europese parlement 1 miljoen euro beschikbaar heeft gesteld voor 5 pilotstudies. Het doel hiervan is om meer en beter onderwijs op het gebied van de 3V's en vooral vervanging van dierproeven te organiseren. SYRCLE is betrokken bij 2 van deze projecten die worden uitgevoerd onder supervisie van het Joint Research Center van de EU en DG ENVIRONMENT in Brussel. Waarbij opgemerkt moet worden dat deze 1 miljoen schril afsteekt bij de honderden miljoenen die nog steeds jaarlijks in proefdieronderzoek worden gestoken. Het is dus de hoogste tijd dat de onderzoeksgelden worden herverdeeld, om zo snel mogelijk te komen tot betere en gevalideerde alternatieven.

HET KAN ALLEEN INTERNATIONAAL

Nog meer politiek. Het werd mij duidelijk dat om zaken te veranderen, je naast een *bottom up* vooral ook een *top down* benadering moet hebben. Wie zijn degenen die de macht hebben om iets te veranderen? Dat zijn naast de politici ook de geldschieters. Door de Cochrane REWARD prize kwam ik in aanraking met het Ensuring Value in Research funder forum. Dit internationale forum zoekt naar manieren om te zorgen dat het geld dat ze investeren in onderzoek ook werkelijk goed besteed wordt. Het funder forum is opgericht door ZonMw in Nederland, het NIHR in Engeland en PCORI in de Verenigde Staten. Het funder forum heeft 10 guiding principles voor het financieren van onderzoek geformuleerd (<https://sites.google.com/view/evir-funders-forum/guiding-principles>).

Ik heb contact met hen gezocht omdat hun guiding principles ook voor preklinische studies zouden moeten gaan gelden. Tot dusver was hun focus alleen op klinische studies gericht. De eerste gezamenlijke stappen voor het preklinische werk zijn inmiddels gezet, gevoed vanuit Nederland waar wij diverse bijeenkomsten hebben gehouden met diverse organisaties zoals ZonMw, de gezamenlijke gezondheidsfondsen SGF, de VSNU, de NFU en KNAW. En tot mijn grote vreugde heeft het funder forum onlangs besloten een preklinische werkgroep op te richten met als doel de guiding principles ook voor het preklinische onderzoek toe te gaan passen.

HET DOEL: STOPPEN MET DIERPROEVEN, UITERLIJK IN 2035

Hebben dierproeven wel zin? Ja, dat hebben ze zeker gehad, denk aan de anticonceptiepil die ongetwijfeld mede dankzij dierproeven is ontwikkeld. Echter, inmiddels hebben we alternatieven die steeds vaker aantoonbaar beter blijken te zijn. Recent gaf ik een lezing op een meeting van de European Society for Biomedical Research and Alcoholism in Lille, waar een spreker voor mij, de psychiater Steven E Hyman citeerde die zegt dat het tijd is om te stoppen met dierproeven. Hyman (2012) beschrijft dat er in de jaren vijftig grote vooruitgang is geboekt met medicijnen voor geestesziekten, maar dat dit succes vervolgens weer tot achteruitgang heeft geleid, omdat bepaalde proeven met

dieren zoals de ‘forced swim test’ en ‘tail suspension test’ ten onrechte tot gouden standaard werden verheven. Dit type tests lijkt echter helemaal niet op de humane ziekteprocessen, waardoor er geen succes meer werd geboekt. Het resultaat daarvan is dat de farmaceutische industrie nu nagenoeg gestopt is met de ontwikkeling van geneesmiddelen voor geestesziekten, terwijl er grote behoefte aan is. Hyman claimt dat we leven met paradigma’s die de wetenschap in stand houdt maar die wezenlijke ontwikkelingen verhinderen. Hyman schrijft over ‘misleading animal behavioral models’ en pleit volgens mij, geheel terecht voor humane modellen.

Tot slot nog een laatste aspect dat vaak onderbelicht blijft bij de discussie over het nut van dierproeven. Dat is het feit dat, omdat dieren vaak geen goed model voor de mens zijn, ook voor de mens werkzame stoffen geen positief effect laten zien in dierproeven, met alle gevolgen van dien. Aspirine is hier een goed voorbeeld van: geen dier voelt zich daar beter door terwijl het voor mensen uitstekend blijkt te werken.

Per saldo is het nut van de dierproeven, niet alleen in de publieke opinie, maar ook op basis van de feiten die door systematic reviews aan het licht komen, zeer dubieus. Het lijkt alsof de klinische wetenschap dat al weet, immers worden veel klinische studies ingezet zonder de resultaten van de dierproeven af te wachten. Het wordt tijd om het einde van de oude gewoonte van dierproeven aan te kondigen. Dit vergt moed, heldere tussendoelen, een lange termijnvisie, samenwerking van vele stakeholders en investeringen in het ontwikkelen van betere alternatieven. De Nederlandse politiek is goed bezig en ik hoop ze met de invulling van mijn leeropdracht naar eer en geweten aan te moedigen en te steunen in haar vooruitstrevende beleid. We zijn internationaal momenteel toonaangevend en op basis van inhoud en feiten moet dit wat mij betreft zo blijven. Al het bovenstaande overwegende roep ik de Nederlandse politiek op om als doelstelling te omarmen dat Nederland uiterlijk in 2035 geheel proefdiervrij zal zijn. Meegaand in de internationale trend heeft president Trump al besloten dat ze in de VS in 2035 geen dierproeven meer uitvoeren bij de Environmental Protection Agency voor veiligheidsonderzoek. Wij moeten en kunnen op basis van de feiten een flinke stap verder gaan in onze doelstelling.

Mijn oproep is daarom:

The Netherlands first in being completely free of animal-testing by 2035.

DANKWOORD

Als ik terugkijk op wie voor mijn werk en ontwikkeling een cruciale rol hebben gespeeld, dan zijn dat er zeer velen. Ik zal een aantal hier bij naam noemen, met het gevaar dat ik

mensen over het hoofd zie, daarvoor bij voorbaat mijn excuses. Mijn ouders gaven me mee dat het belangrijk is om veel te leren, want zo zeiden ze: 'daar heb je altijd wat aan'. Mijn oudste zus Minke heeft me in mijn leven twee keer gevraagd wat ik wilde worden. De eerste keer antwoordde ik dierenarts. De tweede keer hoogleraar. En dat is het allebei geworden. Daarmee leerde ik ook hoe belangrijk het is om doelen te stellen en hoe belangrijk het is om vragen te stellen, aan jezelf en aan elkaar. Bert van Zutphen, Anton Beynen, Vera Baumans, Joop Koopman en Wim van der Gulden brachten me het vak, en de liefde en het begrip voor het vak van de Proefdierkunde bij.

Carel van Os heeft er hard aan getrokken om een hoogleraarsfunctie bij het Radboudumc in 2005 voor mij te realiseren. Malcolm Macleod, bedank ik omdat hij me door zijn lezing inspireerde tot systematic reviews. Jeremy Grimshaw, het hoofd van de Canadese Cochrane, nodigde mij uit om aan een congres van de Cochrane Collaboration deel te nemen, en wij zijn vervolgens door Jeremy gevraagd om lid van de Board of Directors van Evidence Synthesis International te worden. Gert Jan van der Wilt en Paul Smits namen ons werk destijds op in het onderzoeksthema NCEBP (Nijmegen Center for Evidence Based Practice). Dankzij Bart Kiemeney werden we ook weer ingebed in het nieuwe onderzoeksthema RIHS (Radboud Institute for Health Sciences) en dankzij Wout Feitz in het thema Regeneratieve Geneeskunde. Samen met de afdeling Heelkunde zijn al vele systematic reviews geschreven, waarvoor veel dank aan Harry van Goor, Michiel Warlé en Kees van Laarhoven. Maroeska Rovers, je support, grote kennis en enthousiasme om ons te helpen vanuit jouw expertise van klinische studies zijn van grote betekenis geweest.

Waar zouden we zijn geweest zonder de expert support van Alice Tillema van de Medische Bibliotheek. De hulp bij statistiek van Joanna in 't Hout is van onschatbare waarde. Rob Scholten, als hoofd van het Dutch Cochrane Center leerden we elkaar kennen bij een discussie over systematic reviews dierproeven voor de Radbode. Je hebt ons, toen we in de beginfase best veel weerstand ondervonden, steeds een hart onder de riem gestoken door te zeggen dat we op de goede weg waren en door moesten gaan.

SYRCLE-collega's Rob de Vries, Carlijn Hooijmans, Marlies Leenaars, Kim Wever, Judith van Luijk, en Cathalijn Leenaars: zonder jullie was dit onderwerp nooit zo goed op de wereldkaart gekomen. Ons gezamenlijk idealisme, de werklust en drive werken aanstekelijk omdat we werken aan een betere toekomst voor dier en mens en dat is wat we willen. Dank aan de Stichting Reinier Post en de Raad van Bestuur en College van Bestuur die regelmatig support en financiële middelen ter beschikking hebben gesteld om ons werk voort te kunnen zetten. Dank aan Bart Kiemeney, Robert Opsteeg en Gert Jan van der Wilt voor de mogelijkheid om SYRCLE sinds 1 januari 2017 op te nemen in de afdeling Health Evidence met mijn nieuwe leeropdracht. Ondanks de vele

inhoudelijke successen is het vooral financieel tot dusver geen gemakkelijke weg geweest en ik waardeer jullie support zeer. De collega's in Aarhus, Birgitte Kousholt en Gregers Wegener bedank ik voor de benoeming tot honorary Skou professor, gasthoogleraar dus en de stimulerende samenwerking.

Een speciale dank aan Henk Smid, Barbara van der Linden en Erica van Oort van ZonMw, daar zij zo goed mee denken om ons werk gestalte te geven en voor de samenwerking bij het funder forum. Daar zijn prachtige ontwikkelingen gaande.

Alle collega's bij de transitie proefdier vrije innovaties dank ik voor de vele stimulerende ontmoetingen. Het is zeer inspirerend en heel fijn om te zien hoe er zoveel zo snel ten goede kan veranderen.

Tot slot mijn echtgenoot Rients, ik zeg: dank je wel.

REFERENTIES

- Cohen D. Oxford vaccine study highlights pick and mix approach to preclinical research. *BMJ*. 2018 Jan 10;360:j5845.
- Golbach LA, Portelli LA, Savelkoul HF, Terwel SR, Kuster N, de Vries RB, Verburg-van Kemenade BM. Calcium homeostasis and low-frequency magnetic and electric field exposure: A systematic review and meta-analysis of in vitro studies. *Environ Int*. 2016 Jul-Aug;92-93:695-706.
- Hair K, Macleod MR, Sena ES; IICARus Collaboration. A randomised controlled trial of an Intervention to Improve Compliance with the ARRIVE guidelines (IICARus). *Res Integr Peer Rev*. 2019 Jun 12;4:12.
- Hollyer, TR, Bordoni Luca, Kousholt BS, Van Luijk J, Ritskes-Hoitinga M, Oestergaard L. The evidence for the physiological effects of lactate on the cerebral microcirculation: a systematic review. *J. of Neurochemistry* 2019 Mar; 148(6):712-730
- Hooijmans CR, de Vries RB, Rovers MM, Gooszen HG, Ritskes-Hoitinga M. The effects of probiotic supplementation on experimental acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(11):e48811.
- Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Luiten PG, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke*. 2001 Oct;32(10):2433-8.
- Hyman SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med*. 2012 Oct 10;4(155):155cm11
- Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2010 Jun 29;8(6):e1000412.
- Luechtefeld T, Marsh D, Rowlands C, Hartung T. Machine Learning of Toxicological Big Data Enables Read-Across Structure Activity Relationships (RASAR) Outperforming Animal Test Reproducibility. *Toxicol Sci*. 2018 Sep 1;165(1):198-212.

- Van Luijk Judith A.K.R. The next steps towards responsible animal-based research. Evaluation of strategies to improve scientific quality and responsible animal use in research. Proefschrift Radboudumc 2017. <https://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/169267/169267.pdf?sequence=1>
- Passini, E., Britton, O. J., Lu, H. R. et al. Human *in silico* drug trials demonstrate higher accuracy than animal models in predicting clinical pro-arrhythmic cardiotoxicity. *Frontiers in Physiology* 2017; 8, 668.
- Pijnappel MC. Lost in technification: uncovering the latent clash of societal values in Dutch public policy discourse on animal-testing alternatives. Proefschrift Radboud Universiteit 2016.
- Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I; Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*. 2004 Feb 28;328(7438):514-7.
- Ritskes-Hoitinga M, Wever K. Improving the conduct, reporting, and appraisal of animal research. *BMJ*. 2018 Jan 10;360:j4935.
- Sutherland BA, Minnerup J, Balami JS, Arba F, Buchan AM, Kleinschnitz C. Neuroprotection for ischaemic stroke: translation from the bench to the bedside. *Int J Stroke*. 2012 Jul;7(5):407-18.
- De Vries RB, Buma P, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Gordijn B. Reducing the number of laboratory animals used in tissue engineering research by restricting the variety of animal models. *Articular cartilage engineering as a case study. Tissue Engineering Part B Rev* June 25, 2012: 18(6), 427-435.
- Yauw ST, Wever KE, Hoesseini A, Ritskes-Hoitinga M, van Goor H. Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis. *Br J Surg*. 2015 Jun;102(7):726-34.