



Niet-technische samenvatting 2015121

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van een medicijn tegen infectie met influenza virus in muizen.
1.2 Looptijd van het project	24 maanden
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	influenza, therapie, werkzaamheid, veiligheid

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	<p>Er is een medicijn ontwikkeld dat infectie met verschillende influenzavirussen kan tegengaan. Het medicijn bestaat uit een antilichaam dat verschillende influenza virussen kan neutraliseren in zowel celweek als in organismen. Dit antilichaam is hierdoor in staat om infectie met zowel milde en ernstig ziekmakende influenzavirussen te voorkomen. Naast deze preventieve behandelmethode is dit antilichaam ook inzetbaar om de virusproductie en ziekteverschijnselen in reeds geïnfecteerde personen te verminderen.</p> <p>Recent is echter duidelijk geworden dat een dergelijke behandeling niet per definitie de beste bescherming biedt. In meerdere studies is aangetoond dat gevaccineerde proefdieren na infectie met influenza niet beschermd bleken en zelfs een verergerd</p>
---	---

ziektebeeld vertoonden t.o.v. niet gevaccineerde dieren. De oorzaak bleek te liggen in het feit dat de door het vaccin opgewekte antilichamen averechts werkten.

Dit fenomeen is beschreven voor meerdere virussen uit verschillende virusfamilies, maar is tot op heden nog niet aangetoond bij influenza in mensen.

Om aan te tonen dat het ontwikkelde antilichaam niet bijdraagt aan het opwekken van dit fenomeen is er vanuit instanties die de werking van dit soort medicijnen beoordelen op aangedrongen om dit uit te zoeken in relevante (dier)modellen.

Het doel van het huidige project is tweeledig:

- 1) is het te gebruiken antilichaam veilig, met andere woorden: wordt na behandeling geen verergering van het ziektebeeld gezien t.o.v. onbehandelde dieren
- 2) welke dosis van het antilichaam nog effectief, met andere woorden: bij welke dosering kan het (de gevolgen van) een influenza infectie voorkomen.

Voor het beantwoorden van deze twee vragen zullen twee uitkomstparameters belangrijk zijn:

- 1) de hoeveelheid virus in de longen
- 2) de ernst van de ziekte

De eerste uitkomstparameter zal bepaald worden in een kortlopend deel van het hoofdexperiment, de tweede zal bepaald worden gedurende 14 dagen na infectie in het langlopende deel van het hoofdexperiment.

Voor het bepalen van het eindpunt van het kortlopende experiment zal op voorhand een voorbereidende studie uitgevoerd worden om te bepalen op welk tijdstip na infectie het meeste virus in de longen aanwezig is.

De gemeten waarden van deze uitkomstparameters in de verschillende studies zullen antwoord geven op de hierboven beschreven doelstellingen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Met het oog op toekomstige toepassingen in de mens, zijn de resultaten verkregen in deze studie noodzakelijk om de veiligheid en werkzaamheid van het uit te testen medicijn te kunnen beoordelen. Resultaten zullen tevens gebruikt kunnen worden voor de registratie van het hier uit te testen medicijn voor toekomstig geneeskundig gebruik bij de daarvoor bestemde autoriteiten.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Diersoort: muizen
Geschat aantal: 480 muizen

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

Afhankelijk van de werkzaamheid van het medicijn kunnen de dieren in meer of mindere mate last krijgen van een longontsteking als gevolg van de infectie met influenza virus.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

In de kortlopende experimenten zullen de dieren relatief kort na infectie geëuthanaseerd worden (op een tijdstip voordat er matige of ernstige klinische symptomen te zien zullen zijn). Daarom zal de ernst voor dit gedeelte van het project ingeschaald worden op gering.

Omdat voor het langlopende experiment van tevoren niet bekend is welke dosering nog leidt tot bescherming, daarom zal de ernst van alle dieren voor dit gedeelte van de

studie op voorhand ingeschaald worden op ernstig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Overlevende dieren zullen na afloop van de studie geëuthanaseerd worden.

4 Drie V's

4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Voor een project waarin veiligheid en effectiviteit van een medicijn onderwerp van studie is, is het noodzakelijk om gebruik te maken van proefdieren, aangezien deze waarnemingen niet buiten het dier nagebootst kunnen worden. Eerdere experimenten met en zonder proefdieren hebben aangetoond dat door vaccinatie opgewekte antilichamen verantwoordelijk kunnen zijn voor het optreden van een verergerd ziektebeeld na infectie met influenza. Uit experimenten in celkweken is voor het in dit project uit te testen medicijn gebleken dat er geen reden is om aan te nemen dat dit fenomeen op zou kunnen treden. Echter, de autoriteiten die dit soort geneesmiddelen vrij mogen geven hebben de voorwaarde neegelegd om de veiligheid en werkzaamheid van het medicijn nader te bestuderen. Dit dient onderzocht te worden in een relevant diermodel waarin dit fenomeen bestudeerd kan worden en deze resultaten zijn leidend om vervolgens over te kunnen gaan tot klinische studies in de mens.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

In het voorbereidende experiment zal bepaald worden op welke dag na infectie de grootste hoeveelheid virus aanwezig is in de longen. Deze resultaten zullen gebruikt worden om het tijdstip van het kortlopende deel van het hoofdexperiment te kiezen. Op deze wijze is het niet nodig om voor dit deel van het hoofdexperiment meerdere tijdstippen te gebruiken voor evaluatie. Dit zal daardoor de hoeveelheid dieren in het hoofdexperiment sterk beperken. Tevens zullen resultaten verkregen uit eerdere experimenten (uitgevoerd onder een ander protocol) gebruikt worden om te bepalen of de spreiding hiervan dusdanig is dat de vooraf bepaalde groepsgrootte gehandhaafd kan worden. Zo niet, dan zal de groepsgrootte opnieuw bepaald worden door middel van statistische berekeningen. Helaas zijn deze resultaten op dit moment nog niet beschikbaar.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Het hier uitgekozen model is het kleinst denkbare zoogdier model om verergering van influenza na infectie te kunnen bestuderen (ook gebaseerd op studies in de literatuur). Aangezien met virussen gewerkt wordt, waarvoor aangetoond is dat ze de muis optimaal infecteren, is het mogelijk om met een relatief lage dosis te werken. Hierdoor worden infectie en werkzaamheid bij de mens op een relevante manier nagebootst en kunnen de uitkomsten gebruikt worden om de veiligheid en werkzaamheid voor toekomstig gebruik in de mens te beoordelen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De dieren worden standaard gehuisvest in groepen met gebruik van kooiverrijking en worden minimaal eenmaal per dag gecontroleerd. De meest ingrijpende handelingen zullen uitgevoerd worden onder anesthesie. Als de dieren een vooraf bepaald ziektestadium bereiken (optreden van luchtweg problemen) zullen de dieren minimaal twee keer per dag geobserveerd worden. Mocht de ziekte vervolgens verergeren dan zullen de dieren middels euthanasie uit de proef worden genomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

16 juli 2015

Beoordeling achteraf

Ja, uiterlijk oktober 2017.

Andere opmerkingen