



## Format

### Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

## 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Toepassing van perifere microdialyse voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Geneesmiddelenontwikkeling, Microdialyse, Farmacokinetiek, Farmacodynamiek, Perifeer

## 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>De experimenten in dit project worden uitgevoerd om te bepalen of nieuwe geneesmiddelen effectief zijn en in de juiste concentratie beschikbaar zijn waar ze nodig zijn (biodistributie). Daarnaast moet het geneesmiddel bij voorkeur geen onbedoelde effecten hebben zoals bijwerkingen of indirecte remming van het beoogde effect. Het lichaam heeft verschillende methoden om lichaamsvreemde stoffen (zoals geneesmiddelen) af te breken en uit te scheiden, waardoor geneesmiddelen niet altijd in de juiste concentratie bij het juiste orgaan aankomen.</p> <p>Producenten van geneesmiddelen moeten aantonen dat nieuwe stoffen effectief zijn en in de goede concentratie beschikbaar zijn bij het doelorgaan. Wanneer stoffen niet aan deze voorwaarden voldoen worden ze niet</p>
---	---

toegelaten op de markt. Het aantonen van werkzaamheid wordt in eerste instantie uitgevoerd in cellen of donororganen. Om effecten vast te kunnen stellen in de complete fysiologie van het lichaam, heeft de wetgever verplicht gesteld dat stoffen ook in proefdieren worden getest.

De experimenten die onder deze vergunning worden uitgevoerd zijn gericht op het meten van de concentratie van een potentieel nieuw geneesmiddel in een compleet organisme. Daarnaast is het mogelijk het effect van het middel op relevante signaalstoffen van het lichaam (bio-markers) te bestuderen.

De gebruikte techniek is gericht op het verzamelen van monsters uit intacte organen of weefsels in complete proefdieren. Het gaat hierbij om organen en weefsels buiten het centraal zenuw stelsel. Het project richt zich op de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen ziektes waarvan de voornaamste verschijnselen en oorzaken zich buiten het centraal zenuwstelsel bevinden zoals bijvoorbeeld diabetes, longaandoeningen en spierziekten.

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

Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor mensen tegen verschillende ziektes of symptomen. De methode is geschikt om de verdeling van stoffen en het effect van stoffen op de concentratie van biologische signaalstoffen (bio-markers) te bestuderen. Het meten van bio-markers die indicatief zijn voor ziekteprocessen en de verandering in concentratie van deze bio-markers in reactie op test-stoffen in intacte organismen, is van groot belang bij de ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen. Dergelijke informatie is een goede indicatie van de werkzaamheid en verdeling van de stof in het lichaam van patiënten, eventuele bijwerkingen, het werkingsmechanisme van de stof en processen in het ziekteverloop.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Ratten en muizen. In totaal zijn voor dit project 2200 dieren voorzien voor een periode van 5 jaar. Deze aantallen zijn gebaseerd op het te verwachten aantal te testen geneesmiddelen.

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

De dieren worden geopereerd voor het inbrengen van een microdialyse canule die is voorzien van een selectief doorlatend membraan. De operatie wordt uitgevoerd onder anesthesie en met adequate pijnstilling. Het protocol voor de pijnstilling is zo ingericht dat de dieren tijdens het herstel na de operatie zo min mogelijk ongerief ondervinden. Na herstel zijn er geen negatieve gevolgen van de aanwezigheid van de canule. Het is echter mogelijk dat ondanks dat alle test-stoffen vooraf uitgebreid in gekweekte cellen of donororganen zijn getest, er tijdens de experimenten nog niet eerder waargenomen bijwerkingen optreden.

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

Bij ongeveer 15-25% van de experimenten zullen de dieren licht ongerief ondervinden, omdat er geen operatieve ingreep nodig is. De overige experimenten zullen door de operatie en het herstel daarvan een matig ongerief geven. In een deel van de experimenten zal gebruik worden gemaakt van genetisch gemodificeerde dieren, waarbij de genetische modificatie intrinsiek ongerief veroorzaakt (bijvoorbeeld diermodellen voor veroudering). Als er sprake is van dergelijk intrinsiek ongerief wordt in overleg met de Instantie voor Dierenwelzijn een indeling van symptomen en bijhorende acties opgesteld, die waarborgt dat de verwachte ongerief classificatie niet wordt overstegen.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Voor het uitgevoerde onderzoek is het van belang na te gaan of metingen op de juiste plaats in het orgaan hebben plaatsgevonden. Daarvoor moeten essentiële organen worden uitgenomen en onderzocht. De organen worden vaak ook gebruikt om de concentratie van de test stof en/of een relevante bio-marker te bepalen. De dieren worden daarom gedood in het kader van de proef.



## 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.

Aan de markt-introductie van een nieuw medicijn gaat een lang traject vooraf. De stof wordt eerst getest zonder proefdieren. In vitro experimenten en computermodellen zijn alternatieven, maar ze vervangen dierproeven niet volledig, omdat het testen van geneesmiddelen op gekweekte cellen en donor organen niet garandeert dat een stof ook goed werkt in complete organismen. Het testen van nieuwe potentiële geneesmiddelen in intacte levende dieren is daarom wettelijke vereist.

Het kan bijvoorbeeld zijn dat een stof nooit bij het doelorgaan aankomt (door biologische barrières of door omzetting in de lever, of door snelle uitscheiding door de nieren). Deze effecten worden mede beïnvloed door de methode van toediening. Het kan ook gebeuren dat een stof bijwerkingen vertoont, die de oorspronkelijk bedoelde uitwerking van de stof negatief beïnvloeden. Deze effecten zijn alleen in intacte levende dieren te bestuderen, waardoor volledige vervanging niet mogelijk is. Stoffen worden niet eerder in dieren getest, dan na grondig vooronderzoek over de geschikte doseringen.

### 4.2 **Vermindering**

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

Het inzetten van de microdialyse techniek is in zichzelf een vermindering ten opzichte van de klassieke aanpak voor het bestuderen van de verdeling van geneesmiddelen in het lichaam. Bij de klassieke techniek is het nodig op ieder tijdstip een groep dieren te termineren. Door toepassing van de microdialyse techniek kunnen monsters over langere tijd genomen worden uit dezelfde groep dieren. Dit bespaart direct groepen dieren. Indirect is er ook een besparend effect van deze toepassing. De meetwaarden zijn steeds gebaseerd op monsters uit dezelfde groep dieren. Hierdoor is de variatie tussen de monsters minder. Gemeten verschillen zijn daarmee bij kleinere aantallen dieren betekenisvol (significant).

Door gelijktijdig monsters uit verschillende doelgebieden van de stof te nemen (of eventueel uit een orgaan waar de stof juist niet moet komen), kan er met minder dieren per onderzoek worden volstaan.

Verder verminderen van het aantal experimenten kan bij dit soort studies door de juiste keuze van de dosering die gebaseerd is op voorafgaande testen in gekweekte cellen of donororganen.

De experimenten worden uitgevoerd door medewerkers met veel ervaring, waardoor uitval tot een minimum wordt beperkt. Door het vooraf uitvoeren van een statistische toets wordt het benodigde aantal dieren bepaald en zo wordt voorkomen dat meer dieren dan nodig worden ingezet voor een experiment.

Een laatste vorm van vermindering bestaat uit het analyseren van meerdere stoffen uit hetzelfde monster. Er kan zowel worden gemeten hoeveel van het potentiële geneesmiddel in het orgaan is gekomen als hoe de stof de concentratie van een specifieke bio-marker beïnvloed heeft in dat gebied (voorheen waren hier aparte monsters voor nodig).

### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest

De instanties die bepalen of geneesmiddelen mogen worden toegelaten tot de markt, hebben bepaald dat geneesmiddelen eerst getest moeten zijn in levende knaagdieren en tenminste één niet-knaagdiersoort. De testen in knaagdieren worden door ons uitgevoerd in ratten en muizen omdat het de kleinste gewervelde dieren zijn met een volledige en een vergelijkbare

verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

fysiologie aan die van de mens, waarin dit type experimenten kan worden uitgevoerd. Door de vergelijkbare fysiologie zijn belangrijke lichamelijke processen die een rol spelen bij de verdeling, afbraak en de werking van de potentiële geneesmiddelen, overeenkomstig met die in de mens. Mede door de eerder genoemde eis in het geneesmiddelenonderzoek wordt er veel gebruik gemaakt van knaagdieren en zijn er dus vaak relevante proefdiermodellen beschikbaar waarin het potentiële geneesmiddel kan worden onderzocht.

Het onderzoek wordt verfijnd doordat de modernste technieken op het gebied van monster verzameling en bio-marker detectie worden ingezet. Door het inzetten van goed ontwikkelde en geprotocolleerde technieken worden de dieren geopereerd met een minimum aan weefsel beschadiging. Bijkomen gebeurt onder condities die herstel bevorderen, en waarbij het welzijn van het individuele dier zeer regelmatig wordt gecontroleerd en beoordeeld.

Na het verzamelen van de monsters worden deze zorgvuldig gemeten met zeer geavanceerde technieken. Door het gebruik van goed voorbereide en vooraf gecontroleerde protocollen wordt het aantal experimenten beperkt.

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

Medewerkers zijn goed getraind in de herkenning van signalen van het dier die ongemak aangeven. Door toepassen van pijnbestrijding en anesthesie op basis van geoptimaliseerde standaardprotocollen, worden effecten van de operatieve ingreep geminimaliseerd. Ook na de operatie worden de dieren verzorgd op basis van protocollen die het herstel bevorderen. Goede training van medewerkers en onderhoud van apparatuur zorgen ervoor dat experimenten snel en vakkundig worden uitgevoerd. Dit minimaliseert de noodzaak tot herhaling van experimenten. De geplande experimenten worden door onze instelling al vele jaren uitgevoerd in samenwerking met academische partners die leidend zijn in het onderzoeksveld, zodat er altijd wordt gewerkt naar de meest recente stand van de techniek. Overleg met de producent van het potentiële geneesmiddel voorafgaand aan de experimenten zorgt ervoor dat de kennis over het te testen geneesmiddel zo uitgebreid mogelijk is en de kans op onverwachte bijwerkingen minimaal is.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

3 mei 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

