



Niet-technische samenvatting 2016748-3

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Beoordeling van de effectiviteit van middelen tegen oncontroleerbare bewegingsstoornissen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Dyskinesie, oncontroleerbare bewegingsstoornissen, translationeel geneesmiddelenonderzoek, knaagdieren

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 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)	Langdurige behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson en schizofrenie, met respectievelijk levodopa en antipsychotica zoals haloperidol, leidt bij ongeveer 30% van hen tot oncontroleerbare bewegingen (oftewel dyskinesie), zoals onwillekeurige bewegingen in het gelaat of extreme bewegingen van het hoofd of ledematen. Hoewel deze veel voorgeschreven behandelingen effectief zijn in het verminderen van symptomen van de ziekte van Parkinson en schizofrenie, en daarmee de kwaliteit van leven van patiënten verbeteren, is dyskinesie een zeer vervelende bijwerking. Wellicht komen er in de toekomst medicijnen beschikbaar voor de ziekte van Parkinson en schizofrenie die niet leiden tot dyskinesie. Omdat er op dit moment nog geen goede alternatieven zijn en
---	--

het vooralsnog de meest voorgeschreven behandelingen zijn, is het van belang om aanvullende middelen te identificeren die de verschillende vormen van dyskinesie kunnen tegengaan. Voor de ontwikkeling van deze middelen tegen dyskinesie is onderzoek naar hun effectiviteit in diermodellen noodzakelijk. Het doel van dit project is het vaststellen van de effectiviteit van nieuwe middelen tegen dyskinesie.

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

Op dit moment worden er mogelijke nieuwe middelen voor dyskinesie bedacht en ontwikkeld. Om de effectiviteit van deze middelen vast te stellen zijn goed opgezette en gecontroleerde dierstudies noodzakelijk. Het is maatschappelijk onwenselijk om deze middelen direct in patiënten te testen, niet alleen vanwege de enorm hoge kosten en lange duur van dergelijke testfasen bij de mens, maar ook omdat er grote groepen patiënten in deze testfasen middelen zullen moeten uitproberen die uiteindelijk niet werkzaam zullen blijken te zijn of niet veilig zijn. Het onderzoek beschreven in deze projectaanvraag geeft cruciale informatie over de effecten van nieuwe middelen op het voorkomen of onderdrukken van de bewegingssymptomen van dyskinesie in knaagdiermodellen. Dit project draagt daarmee direct bij aan de selectie van de meest veelbelovende middelen voor klinische vervolgstudies in de mens, en uiteindelijk aan het beschikbaar komen van nieuwe en betere middelen om dyskinesie te behandelen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek zullen wij muizen en ratten gebruiken. Het is mogelijk om symptomen van dyskinesie na te bootsen bij deze knaagdieren. Het aantal aangevraagde dieren is gebaseerd op de verwachting dat wij in de komende 5 jaar maximaal 15 nieuwe veelbelovende middelen tegen dyskinesie zullen testen. Wij verwachten 320 muizen en 160 ratten te gebruiken voor onderzoek naar opname, verspreiding en afbraak van nieuwe geneesmiddelen en medicamenten in het lichaam, 112 muizen en 56 ratten om te bevestigen dat verschillende dyskinesie knaagdiermodellen de verwachte symptomen laten zien wanneer wij de modellen gebruiken in onze testfaciliteit, en 700 muizen en 350 ratten voor het testen van de effectiviteit van de geneesmiddelen en medicamenten. In totaal verwachten wij in de komende 5 jaar dus maximaal 1132 muizen en 566 ratten te gebruiken voor het testen van nieuwe middelen voor dyskinesie. Deze schatting is gebaseerd op lopend onderzoek naar middelen tegen dyskinesie bij onze onderzoekspartners.

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

Er zijn vijf belastende ingrepen die een effect hebben op het welzijn van de dieren. Ten eerste ondergaat een deel van de dieren een operatie om de symptomen op gang te brengen. Ten tweede gaan de symptomen van dyskinesie mogelijk gepaard met ongerief. Ten derde worden de stoffen via verschillende routes aan de dieren toegediend, waarbij gekozen zal worden voor de route die het minst ongerief veroorzaakt en tevens zorgt dat het middel goed in de hersenen wordt opgenomen. Ten vierde kunnen bijwerkingen van de te testen middelen optreden. Ten vijfde zal voor het vaststellen van bewegingssymptomen een reeks aan gedragstesten worden uitgevoerd, waarvoor dieren in een voor hen onbekende omgeving zullen worden geplaatst.

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

De experimenten worden zodanig ontworpen dat het ongerief als gevolg van het op gang brengen van dyskinesie ten hoogste matig zal zijn. Afhankelijk van de gekozen route en duur zal het ongerief van het toedienen van geneesmiddelen licht tot matig zijn. Het ongerief door bijwerkingen van nieuwe middelen zal de classificatie matig niet overschrijden omdat volgens vastgestelde richtlijnen het ongerief continu gemeten wordt. Het ingeschatte ongerief door gedragstesten voor het bepalen van de motorische functie van de dieren is licht. Over het totaal aangevraagde aantal dieren berekend zal

94% van de muizen en ratten in deze projectaanvraag naar verwachting matig ongerief ondergaan, en 6% licht ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de experimenten worden de dieren op humane wijze gedood en hun weefsels gebruikt voor analyses.

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.

Bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen zijn de hier beschreven preklinische studies een essentiële schakel tussen studies met proefdiervrije methoden (zoals onderzoek met cellijnen) en klinische studies in mensen. Voor een effectiviteitsstudie met goed voorspellend vermogen voor de mens, in het bijzonder de effectiviteit op het gebied van symptomen van dyskinesie, alsmede voor het bepalen van mogelijke bijwerkingen, is een complex biologisch systeem waarin interactie tussen de hersenen en verschillende cellen/organen plaatsvindt essentieel. Dit kan op dit moment alleen bereikt worden door het gebruik van dieren.

4.2 **Vermindering**

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

Vermindering wordt in deze projectaanvraag onder andere bereikt door de relevante gedragstesten in een optimale volgorde uit te voeren, waardoor één experimentele groep voor meerdere testen kan worden gebruikt en het aantal proefgroepen wordt geminimaliseerd. Daarnaast worden betrokkenen zo goed mogelijk getraind en zijn procedures geoptimaliseerd en gestandaardiseerd, waardoor experimenten met een zo laag mogelijke variatie en uitval worden uitgevoerd. Hierdoor kunnen groepsgroottes die nodig zijn voor overtuigende (statistisch onderbouwde) resultaten zoveel mogelijk worden gereduceerd. Een belangrijke methode om het aantal dieren te verminderen is gebruik van een statistische methode (power analyse) op eerder uitgevoerde experimenten, waardoor de groepsgroottes voor nieuwe experimenten op voorhand precies goed gekozen kunnen worden.

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.

Er zal gebruik gemaakt worden van knaagdieren omdat dit het best bestudeerde modelorganisme is. Vertaling van data verkregen met knaagdiermodellen in deze projectaanvraag naar klinische studies is mogelijk vanwege de genetische en fysiologische overeenkomsten tussen knaagdier en mens.

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

Passende anesthesie en pijnbestrijding tijdens en na de operatie moeten de gevolgen van de chirurgische ingreep minimaliseren. De gebruikelijke dagelijkse welzijnscontrole van de dieren zal volgens een vast protocol geïntensiveerd worden tijdens en na specifieke handelingen en toediening van nieuwe geneesmiddelen om neveneffecten in een vroeg stadium op te sporen en verdere gevolgen voor het welzijn van dieren te beperken. Experimentele handelingen worden uitgevoerd door gekwalificeerde en goed getrainde betrokkenen. Het humaan eindpunt wordt toegepast in het geval dat het individuele ongerief de grens 'matig' dreigt te overschrijden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22-10-2021

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee