

Niet-technische samenvatting 20186705

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het verminderen van bijwerkingen bij het behandelen van familiale cystenieren met tolvaptan
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	ADPKD, cystenieren, V2RA, dieet, thiazide

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
	<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><i>Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte</i> (ADPKD, familiale cystenieren) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte. Ongeveer tien procent van alle mensen die in aanmerking komen voor dialyse of niertransplantatie lijdt hieraan. Bij ongeveer zeventig procent van de mensen met deze ziekte stoppen de nieren uiteindelijk volledig met functioneren.</p> <p>Sinds kort is het eerste medicijn dat het ziekteproces vertraagt beschikbaar. Helaas kent dit medicijn (tolvaptan) vervelende bijwerkingen. Mensen gaan gemiddeld zes liter per dag plassen, met uitschieters tot boven de acht liter per dag. Hierdoor heeft het middel grote invloed op het dagelijks leven en kunnen - of willen - sommige patiënten het middel niet voorgeschreven krijgen.</p> <p>Behandeling met tolvaptan zorgt voor een hoge urineproductie omdat dit middel de vasopressinereceptor blokkeert. De behandeling lijkt hiermee erg op ziekte <i>nefrogene diabetes insipidus</i>. Bij deze ziekte functioneert de vasopressinereceptor niet en plassen mensen ook enorm veel per dag.</p> <p>Wij willen onderzoeken of behandelingen die gegeven worden om de urineproductie te verminderen bij <i>nefrogene diabetes insipidus</i> ook werken bij behandeling met tolvaptan, zonder het remmende effect op ziekteprogressie bij ADPKD te niet te doen.</p>
---	--

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p>Als het lukt om de bijwerkingen te verminderen kunnen meer cystenierpatiënten behandeld worden. Hierdoor zullen deze patiënten later toe zijn aan dialyse of transplantatie.</p> <p>Dialyse en transplantatie zijn zeer intensief en duur. Bovendien zijn er veel complicaties. Het uitstellen van deze behandelingen is dus van maatschappelijk belang.</p>
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Naar schatting 203 muizen.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	<p><u>De gevolgen van de ziekte</u> Er zal een diermodel gebruikt worden waarbij de muizen cystenieren ontwikkelen. Hierdoor krijgen ze op den duur klachten horend bij een verminderde nierfunctie zoals algemeen slechter welbevinden. Ook krijgen ze maag-darm klachten.</p> <p><u>De gevolgen van behandeling</u> Het onderzochte medicijn heeft als bijwerking dorst en veel plassen.</p> <p>Van de aanvullende behandelingen om de urineproductie te beperken (medicijn, dieet) verwachten we weinig bijwerkingen.</p> <p>Alle medicijnen worden met het eten vermengd. Dit kan ervoor zorgen dat de voeding minder smaakvol is.</p> <p><u>De gevolgen van metingen</u> Maximaal twee maal zullen de muizen voor 24 uur gehuisvest worden in een (zgn. metabole) kooi met een raster als ondergrond waarin urine verzameld kan worden. Dit levert stress op.</p>
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	<p>Ontwikkeling van cystenieren: matig Behandeling met urinebeperkend medicijn: mild Behandeling met dieet: mild Behandeling met tolvaptan: mild Metabole kooi: mild/matig</p> <p>Cumulatief ongerief: matig</p>
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Euthanasie voor onderzoek van de nieren.

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 dit project zijn we geïnteresseerd in urineproductie. Dit vereist een werkende nier en de mogelijkheid om te drinken en te plassen. Het onderzoek kan niet uitgevoerd worden met mensen omdat niet duidelijk is wat het effect is op de ernst en progressie van de cystenieren.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden	Informatie uit eerder onderzoek zorgt ervoor dat we geen extra onderzoek hoeven te doen naar doseringen. Ook zullen we de resultaten aan het eind

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

van het eerste experiment evalueren. Als het effect klein is, zullen we niet doorgaan met het volgende experiment. De experimenten worden uitgevoerd in zowel mannetjes als vrouwtjes.

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.

Wij zijn met name benieuwd naar de urineproductie tijdens de behandelperiode. Dit kan gemeten worden in de metabole kooi, die echter voor stress zorgt. Daarom kijken we waar mogelijk naar hoeveel de dieren drinken door het wege van de waterflesjes. Dit zorgt ervoor dat we de muizen minder vaak in de metabole kooi hoeven te huisvesten.

We geven medicatie door het medicijn met het voedsel te mengen. Dit zorgt voor minder ongerief dan de alternatieven (injectie, toediening via maagsonde of een onderhuidse minipomp).

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 regelmatig gecontroleerd op gewichtsverlies en gedrag waaruit ongerief blijkt. Om de last van dorst te minimaliseren wordt er ruim voldoende drinkwater aangeboden.

5 In te vullen door de CCD 19 december 2018

Publicatie datum

19 december 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee