



Niet-technische samenvatting 20185785

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het testen van medicijnen tegen infectie met griep virus in fretten.
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Influenza virus, medicijnen, werkzaamheid

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>In de experimenten van dit project zullen verschillende behandelingsstrategieën uitgetest gaan worden tegen infectie met verschillende griepvirussen. Jaarlijks circulerende seizoensgriepvirussen kunnen in gezonde personen een milde ziekte veroorzaken, maar ernstige ziekte kan het gevolg zijn wanneer er sprake is van infectie met de zogenaamde "pandemische" griepvirussen (zoals bv. de Spaanse Griep, de Mexicaanse griep). Deze "pandemische" virussen zijn virussen die nieuw zijn in de mens en waartegen geen bescherming is door vaccinatie of eerdere infectie. Daarnaast kunnen mensen met een onderliggende ziekte (bijvoorbeeld longpatiënten of mensen met een verzwakte afweer) ook vatbaarder zijn voor een ernstig ziektebeeld bij infectie met een relatief mild seizoensgriepvirus.</p> <p>Vaccinproducenten zijn constant bezig met het ontwikkelen en aanpassen van vaccins tegen seizoensgriepvirussen, maar daarnaast is ook het ontwikkelen van een vaccin tegen "pandemische" griepvirussen erg</p>
---	---

belangrijk. Beide virusvarianten veroorzaken elk jaar een grote ziektelast en een aanzienlijke sterfte en hebben grote economische gevolgen.

Aangezien de ontwikkeling van een vaccin een langdurig proces is, is het nodig om naast vaccins ook medicijnen beschikbaar te hebben die snel ingezet kunnen worden. Deze medicijnen worden geproduceerd door farmaceuten en kunnen nieuw ontwikkelde medicijnen zijn die in niet-proefdier experimenten hebben aangetoond werkzaam te zijn tegen griep, maar kunnen ook reeds geregistreerde medicijnen zijn, die (mogelijk) ook werkzaam zijn tegen griep.

Op dit moment is er slecht 1 type medicijn geregistreerd voor gebruik in de mens tegen griep en het is aangetoond dat een hoog percentage van de griep virussen ongevoelig wordt/is tegen dit medicijn. Daarom is de noodzaak om nieuwe type medicijnen op de markt te brengen hoog.

In de experimenten uitgevoerd onder deze vergunning zullen nieuwe medicijnen die werkzaam zijn tegen een infectie of ziekte door het griepvirus uitgetest worden. Indien een medicijn nog niet eerder uitgetest is, zal allereerst zonder gebruik van virussen bepaald worden hoe snel een nieuw medicijn in het lichaam wordt omgezet en uitgescheiden en hoe het medicijn gegeven dient te worden (dosis en frequentie). Vervolgens zal met de uitgezochte dosis en frequentie de werkzaamheid bepaald worden door dieren te behandelen voor of na infectie van de dieren met griepvirus.

Daarnaast, zoals hierboven omschreven, zijn mensen met een verzwakte afweer meer vatbaar voor infectie en ernstige ziekte en is aangetoond dat griepvirussen, die ongevoelig zijn voor het nu geregistreerde medicijn, snel ontwikkelen in de patiënt. Dit staat herstel van deze patiënten in de weg en laat nogmaals de noodzaak zien van nieuwe medicijnen. Dit soort medicijnen zullen in de mens uitgetest dienen te worden voor uiteindelijke registratie, maar vanwege ethische bezwaren is het zeer moeilijk om deze medicijnen in mensen met een verzwakte afweer uit te testen. Daarom is een frettenmodel opgezet dat deze verzwakte afweer nabootst en dit model kan gebruikt worden om de werkzaamheid van nieuwe medicijnen bij een verzwakte afweer uit te testen.

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

De resultaten verkregen in deze studies zullen bijdragen aan de kennis over het gedrag van de geteste medicijnen in het lichaam, over dosis en toediening van de geteste medicijnen en over de werkzaamheid hiervan. Resultaten zullen tevens gebruikt kunnen worden voor de registratie van medicijnen voor toekomstig geneeskundig gebruik.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Diersoort: fretten
Geschat aantal: 1440

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

Door de infectie met griepvirus kunnen de dieren in meer of mindere mate last krijgen van een longontsteking, dit afhankelijk van de werkzaamheid van het medicijn en de keuze van het virus. Daarnaast zullen de dieren met een verzwakte afweer meer last ondervinden na infectie dan dieren met een normale afweer. In het algemeen zullen de klinische verschijnselen bij infectie met seizoensgriepvirussen minder ongerief (matig) veroorzaken dan infectie met "pandemische" virussen (ernstig). In eventueel uitgevoerde voor-studies waarin de dosis en toediening van het medicijn bepaald zullen worden is de verwachting dat de dieren gering ongerief zullen ondervinden.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het

Na infectie met seizoensgriepvirussen is het maximale ongerief ingeschaald als matig, na infectie met "pandemische" virussen als ernstig. Uitsplitsing per

project ingedeeld naar de verwachte ernst?

categorie:
Licht: 33% van de dieren
Matig: 50% van de dieren
Ernstig: 17% van de dieren

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Voor-studies: deze dieren zullen gering tot matig ongerief ondervinden en kunnen na afloop van de studie hergebruikt worden voor studies waarin de behandeling geen effect heeft op de uitkomst.
Behandelings-studies: na afloop van de studie zullen de dieren gedood worden om in verschillende weefsels te bepalen hoeveel virus erin zit en te bestuderen of de dieren beschermd zijn tegen het ontstaan van longschade.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

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

De studies welke uitgevoerd worden onder dit project zijn opgezet om de werkzaamheid van medicijnen te bestuderen tegen infectie met griepvirus en ontwikkeling van ziekte. Dergelijke studies zijn niet mogelijk zonder diermodellen met een intact afweersysteem. Echter, voorstudies zullen uitgevoerd worden zonder gebruik te maken van proefdieren en hierin zal bepaald worden of een bepaald medicijn daadwerkelijk werkzaam is tegen griepvirus. Medicijnen die dit niet aan kunnen tonen zullen niet ingezet worden in voor-studies (GO/NO GO beslissing).

4.2 **Vermindering**

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

In het verleden zijn al meerdere studies uitgevoerd om de werkzaamheid van medicijnen te testen. Sommige van deze studies zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften en hebben laten zien dat de gebruikte groepsgrootte geschikt is om een gedegen uitspraak te doen over de werkzaamheid van het geteste medicijn. Deze ervaringen zullen gebruikt worden om een zo optimaal mogelijke studie te ontwerpen om te komen tot een bruikbaar eindresultaat. Met resultaten uit andere studies (indien uitgevoerd) zullen berekeningen uitgevoerd worden voor het minimaal benodigde aantal dieren. Tevens is een GO/NO GO beslissing opgenomen en op basis daarvan zal, indien in de voor-studie aangetoond wordt dat het uit te testen medicijn niet of te beperkt aangetoond kan worden opvolgende behandelings-studies ook niet uitgevoerd 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.

Fretten zijn het kleinste mogelijke proefdiermodel voor studies om het effect aan te tonen van een bepaalde behandeling aangezien fretten, in tegenstelling tot bijvoorbeeld muizen, wel geïnfecteerd kunnen worden met relevante griepvirussen. Ook is de ziekte in fretten op veel vlakken vergelijkbaar met dat bij de mens.

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 kooiverrijking en minimaal eenmaal per dag gecontroleerd. De meest ingrijpende handelingen zullen uitgevoerd worden onder verdoving. Als de dieren een bepaald ziektebeeld gaan vertonen (vooraf vastgelegde criteria voor luchtwegproblemen) zullen de dieren intensiever geobserveerd worden. Daarnaast moeten humane eindpunten ervoor zorg dragen dat ongerief zo kort mogelijk duurt.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

23 augustus 2018

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee