



Niet-technische samenvatting 20198646

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Het testen van 80 (combinaties van) middelen voor therapieverbetering bij gecompliceerde urineweginfecties door resistente en moeilijk behandelbare bacteriën
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Bacterie, antibioticum, dosering, resistentie, urineweginfectie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" 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)	Als we een rangschikking maken naar het voorkomen van verschillende soorten infecties dan staat de urineweginfectie op de eerste plaats. Geschat wordt dat 50% van de vrouwen gedurende haar leven ten minste een keer een urineweginfectie heeft, en dat 20-30% daarvan meerdere infecties doormaakt. De top 3 van verwekkers zijn de bacteriën <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> en <i>P. mirabilis</i> . Bijkomend probleem bij deze verwekkers is de toename van resistentie tegen verschillende antibiotica. Dit heeft tot gevolg in de huisartsenpraktijk dat patiënten veelal niet meer behandeld kunnen worden met antibiotica die via de mond gegeven kunnen worden. Het is daarom
---	---

belangrijk om enerzijds behandeling van urineweginfecties toch mogelijk te maken en anderzijds resistentievorming te voorkomen.

Van nieuwe middelen, maar ook van oude antibiotica is niets (in geval van nieuwe middelen) of vaak maar weinig (in geval van oude middelen) bekend over de meest geschikte doses, toedieningsfrequenties en toedieningswijzen, en over de indicaties waarbij het middel gebruikt kan worden. Daarnaast is van een aantal niet-antibiotica ook werkzaamheid tegen bacteriële infecties beschreven, die vaak niet uitgebreid onderzocht is. Daarom onderzoeken we in dit project of oude antibiotica, niet-antibiotica en nieuwe antibiotica, en combinaties hiervan, werkzaam zijn in de behandeling van (gecompliceerde) urineweginfecties.

Om nieuwe behandelingen te ontwikkelen voor urineweginfecties zijn modellen nodig. Na een *in vitro* screening worden, in dit project, 80 potente (combinaties van) middelen onderzocht in een urineweginfectiemodel in de muis. We bepalen de concentraties van de middelen in het lichaam van de dieren en het effect van de blootstelling aan deze middelen op het aantal bacteriën. De resultaten worden vervolgens vertaald naar optimale doseringen van deze middelen bij de mens. Met deze informatie kunnen de potentieel succesvolle (combinaties van) middelen in klinische studies worden onderzocht.

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

Dit project zal een model opleveren dat optimaal geschikt is om het concentratieverloop van middelen en de effectiviteit daarvan te onderzoeken bij urineweginfecties. Verder zal uit dit project blijken welke van de 80 (combinaties van) middelen potentie hebben om in de patiënt werkzaam te zijn. We verwachten dat er hiervan 4 succesvol zullen zijn in onze dierproeven. Deze potentieel succesvolle (combinaties van) middelen kunnen vervolgens onderzocht worden in klinische studies. Op basis van de resultaten van onze dierproeven kunnen de beste doseringsschema's bepaald worden die later in studies in patiënten met urineweginfecties gebruikt kunnen worden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Tijdens de looptijd van 5 jaar worden in totaal maximaal 9.680 muizen gebruikt.

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

Het is noodzaak de dieren te infecteren met bacteriën om middelen te kunnen testen tegen urineweginfecties. Dit kan ongerief met zich meebrengen wanneer een middel of combinatie van middelen niet effectief blijkt tegen de bacterie waarmee het dier geïnfecteerd is.

Bij proeven waarin concentraties van middelen gemeten worden is er een risico op koorts of ondertemperatuur. De kans op het ontwikkelen van een infectie in bloed en organen is klein, omdat de proeven over het algemeen beëindigd zijn voordat de infectie kans heeft gehad zich op een dergelijke wijze te manifesteren.

Bij proeven waarin gekeken wordt naar het effect van de blootstelling aan middelen op het aantal bacteriën kunnen de dieren een infectie in bloed en organen ontwikkelen, waarbij de ernst van de infectie afhangt van de effectiviteit van de middelen die getest worden. Dieren kunnen hierdoor koorts of ondertemperatuur krijgen, gewicht verliezen, meer/minder actief worden (meer/minder voortbewegen) en minder alert worden (reageren minder op prikkels). De klinische verschijnselen worden gescoord en als de totaalscore de drempelwaarde overschrijdt, dan worden dieren voortijdig uit het experiment gehaald om hoger ongerief te voorkomen. Naast de gevolgen

van de infectie zal het welzijn van de dieren worden beïnvloed door eventuele bijwerkingen van de toegediende middelen, toediening van middelen die de werking van het immuunsysteem remmen, de toediening van bacteriën en het (herhaaldelijk) toedienen van de te testen middelen.

- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Ongeveer 1% van de dierproeven is terminaal. Ongeveer 86% van de muizen ondervindt matig ongerief, en maximaal 13% ondervindt (kortdurend) ernstig ongerief.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop? Aan het eind van de proef worden de dieren op humane wijze gedood, teneinde bloed en weefsels voor verdere wetenschappelijke analyse te kunnen verkrijgen. Het doden van de dieren aan het eind van de proef is ook noodzakelijk vanwege biologische veiligheidsvoorschriften (werk met multiresistente en moeilijk behandelbare bacteriën).

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. Voordat gestart wordt met dierproeven worden middelen altijd uitgebreid *in vitro* getest, bijvoorbeeld ter vaststelling van de Minimaal Remmende Concentratie (MRC) voor verschillende soorten bacteriën en de killingssnelheid. Alleen wanneer middelen in deze experimenten potentie laten zien zullen ze in dierproeven onderzocht worden. Een diemodel is essentieel vanwege de complexe interacties tussen middelen en bacteriën *in vivo*, inclusief het menselijk lichaam. *In vitro* modellen kunnen deze interacties niet reproduceren en voorspellen weinig over de beste manier van toedienen van de middelen.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt. Voorafgaand aan een studie wordt de proefopzet met de benodigde groepsgroottes voorgelegd aan de IvD. Door gebruik te maken van gestandaardiseerde dieren (vrij van specifieke ziekteverwekkers, zoals vooraf getest) en van bepaalde leeftijd, gewicht en geslacht wordt de benodigde groepsgrootte verder beperkt. De te bestuderen middelen zullen eerst in detail worden bestudeerd *in vitro*. Alleen (combinaties van) middelen die potentie hebben om *in vivo* werkzaam te kunnen zijn, worden in dieren bestudeerd. Wanneer in een vroege fase van het *in vivo* onderzoek blijkt dat een middel geen gewenst concentratieverloop heeft of dat het niet effectief is, dan worden niet alle dierexperimenten voor dit middel uitgevoerd en valt het middel al in een vroege fase af. Door de gestandaardiseerde opzet van de proeven kunnen resultaten van verschillende studies onderling goed vergeleken worden, ook met data uit de literatuur, waardoor onnodig gebruik van dieren wordt voorkomen.
- 4.3 **Verfijning**
Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diemodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project. Het is belangrijk een diemodel te gebruiken dat relevant is voor de indicatie waarvoor middelen (zullen) worden voorgeschreven. In dit project worden middelen voor urineweginfecties bestudeerd in een relevant infectiemodel: het urineweginfectiemodel. Dit model in de muis is in de literatuur beschreven en wordt geoptimaliseerd voor het doel van de experimenten.
Met de standaard opzet van de experimenten, ook beschreven door de European Medicines Agency, voor optimalisatie van doseringschema's van

middelen is ruime ervaring binnen de onderzoeksgroep.

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

De dierproeven worden uitgevoerd door deskundig personeel. De training van handelingen vindt plaats onder narcose, de proeven zijn terminaal. De infectie van de urineblaas en de uiteindelijke euthanasie vinden plaats onder narcose om het ongerief zo veel mogelijk te beperken. Verder wordt pijnstilling toegepast om het ongerief zo veel mogelijk te minimaliseren. De dierproeven waarbij concentraties van de middelen worden bepaald worden relatief kort gehouden, waardoor de infectie zich nog niet zo ver kan ontwikkelen en het ongerief zo laag mogelijk wordt gehouden. Bovendien wordt het verloop van de infectie van de dieren nauwgezet gevolgd, zodat de dieren bij ernstige ziekteverschijnselen op basis van humane eindpunt criteria vroegtijdig uit de proef kunnen worden genomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

04-02-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

-