



## Niet-technische samenvatting 20199108

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Remming van vaatnieuwvorming als behandeling voor goedaardige aandoening baarmoeder: 'adenomyose', bij muizen
1.2 Looptijd van het project	3 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Vaatnieuwvorming, vaatnieuwvorming remmers, goedaardige aandoening baarmoeder, adenomyose, verminderde vruchtbaarheid

**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)	<p>Een goedaardige aandoening van de baarmoeder waarbij de binnenbekleding van de baarmoeder uitgroeit in de wand van de baarmoeder is 'adenomyose'. Deze aandoening leidt tot klachten als hevig menstrueel bloedverlies, pijn, en verminderde vruchtbaarheid.</p> <p>Het aantal personen met de aandoening adenomyose, en daarmee ook verminderde vruchtbaarheid door adenomyose, is moeilijk in te schatten doordat adenomyose vaak niet wordt herkend. Het aantal patiënten met adenomyose wordt geschat op 20-30% van de vrouwen die een gynaecologische en/of fertiliteitskliniek bezoeken met bovengenoemde klachten. Er zijn verschillende studies verricht naar het verschil in uitkomsten</p>
---	---

van fertiliteitsbehandelingen (zoals IVF) tussen vrouwen met adenomyose en vrouwen zonder adenomyose. De uitkomsten van deze studies laten een 26-28% verminderde kans op een zwangerschap zien bij patiënten met adenomyose.

De behandeling van adenomyose is beperkt tot het afsluiten van de bloedvaten van de baarmoeder of het verwijderen van de baarmoeder. De enige mogelijke behandeling met medicijnen, is een hormonale behandeling. Echter, al deze opties gaan niet samen met een kinderwens. Daarbij ervaren veel vrouwen bijwerkingen van de hormonen.

Er is duidelijk een vraag naar een betere behandeling met minder bijwerkingen. Uit onderzoek weten we dat er duidelijk meer nieuwe bloedvaten gevormd worden in een baarmoederwand met adenomyose, zogenaamde vaatnieuwvorming. Het remmen van vaatnieuwvorming wordt uitvoerig getest in de strijd tegen kanker. In andere vakgebieden, zoals de oogheelkunde, is het remmen van vaatnieuwvorming ook effectief gebleken bij goedaardige aandoeningen.

Het doel van dit onderzoek is om het effect te onderzoeken van medicatie die de vorming van nieuwe bloedvaten remt in een muismodel voor adenomyose.

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

Door dit onderzoek te verrichten wordt zowel een maatschappelijk als wetenschappelijk belang gediend. Ten eerste zal dit onderzoek tot nieuwe inzichten leiden over de rol van vaatnieuwvorming in het ziektemechanisme van adenomyose. De uitkomsten van deze studie kunnen veelbelovend bewijs opleveren om een medicijn voor adenomyose te kunnen ontwikkelen. Doordat een aantal van de remmers die wij in de muis gaan onderzoeken reeds goedgekeurde medicijnen zijn, of momenteel in klinische studies worden onderzocht, kunnen wij deze behandeling - bij goede resultaten in de muis - relatief snel aanbieden in de gynaecologische praktijk. Er is namelijk een grote behoefte aan een nieuwe, niet-hormonale, behandeling voor adenomyose, omdat deze aandoening bij 20% van de vrouwen met gynaecologische klachten voorkomt, waarvan 70% jonger is dan 50 jaar. Aangezien vrouwen met adenomyose ook vaak verminderd vruchtbaar zijn, zou een behandeling van adenomyose zonder aantasting van de vruchtbaarheid een uitkomst bieden voor veel vrouwen.

De doelgroep van deze nieuwe therapie is in eerste instantie de groep vrouwen met klachten van abnormaal uterien bloedverlies en pijnlijke menstruaties bij adenomyose. In tweede instantie, indien er geen nadelig effecten worden gevonden van de medicatie op de nakomelingen in proefdieren, zouden we de therapie willen aanbieden aan vrouwen die zwanger willen worden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen.  
We gaan een totaal van maximaal 1659 muizen gebruiken

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

Om adenomyose bij muizen te veroorzaken krijgen zij op dag 2-5 na de geboorte het middel 'tamoxifen' toegediend in de mond via een pipet. Er zijn geen ernstige bijwerkingen beschreven in andere muisstudies. Echter, zou het in theorie effect kunnen hebben op de botgroei van de muizen. Een andere studie beschrijft veranderingen in de binnenbekleding van de maag.

Om vaatnieuwvorming te remmen worden remmers gebruikt en een nieuw vaccin. De remmers worden toegevoegd aan het eten van muizen. In andere

studies met remmers van vaatnieuwvorming worden vermoeidheid, maag-darmklachten, en onderdrukking van de functie van de eierstokken genoemd als bijwerkingen. Het vaccin wordt 3x via een injectie door de huid toegediend. In de studies die zijn gedaan met het vaccin tegen vaatnieuwvorming, worden geen ernstige bijwerkingen genoemd.

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

Wij verwachten dat bij geen van de interventies het ongerief voor de dieren boven matig zal uitkomen en waar mogelijk zullen wij het ongerief tot licht beperken. Het onderzoeken van de nieuwgeboren muizenpups zal licht ongerief geven. De orale toediening van tamoxifen zal voor licht ongerief zorgen gedurende vier dagen. Door de mogelijke bijwerkingen kunnen de vaatnieuwvorming remmers voor waarschijnlijk licht, maar mogelijk matig ongerief zorgen over een periode van drie weken. De injecties met het vaccin kunnen voor matig ongerief zorgen.

Cumulatief wordt het ongerief voor ~4,2% van de dieren als licht en voor ~95,8% van de dieren als matig ingeschat.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Muizen worden gedood om de toestand van weefsel te analyseren

## 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.

In de toekomst willen wij de remmers van vaatnieuwvorming toedienen bij vrouwen met adenomyose. Om te kunnen zien of onze behandeling werkt, moet deze eerst worden onderzocht in dieren en zijn er muizenproeven nodig. In de baarmoeder van een muis kan adenomyose worden nagebootst. Dit model is al meerdere malen gebruikt door andere onderzoeksgroepen. Een alternatieve methode zou zijn om menselijk baarmoederweefsel te gebruiken. Dit weefsel kan verzameld worden bij vrouwen die hun baarmoeder laten verwijderen. We zullen dit model naast de dierproeven opzetten om verschillende remmers te testen op het remmen van nieuwvaatvorming. Echter, dit model kan niet voldoende antwoord geven op onze onderzoeksvraag. Buiten het lichaam vindt er geen (o.a. hormonale) stimulatie van het weefsel meer plaats. Daarom kunnen we op deze manier niet het effect onderzoeken van de remmers op de groei of afname van adenomyose weefsel in de baarmoeder.

### 4.2 **Vermindering**

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

Om de aantal dieren binnen de proeven zo optimaal mogelijk te houden, zijn de groepsgroottes met een statistisch toets berekend. Daardoor worden niet meer dieren gebruikt dan noodzakelijk om duidelijke conclusies te kunnen trekken. Ook zijn er een aantal Go/No go momenten ingebouwd. Waardoor wij hoogstwaarschijnlijk minder dieren zullen gebruiken dan het maximaal aangevraagde aantal.

### 4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de

De noodzakelijke dierproeven zullen uitsluitend uitgevoerd worden in de muis. Er is gekozen voor de muis, omdat dit model door meerdere studies is gebruikt om adenomyose te simuleren. Een ander groot voordeel van de muis is dat er voldoende muis specifieke reagentia (bijv. antilichamen) beschikbaar zijn om aansluitend onderzoek te kunnen doen. Ook hebben de aanvragers veel ervaring met muisexperimenten zodat de kans op het moeten herhalen van experimenten minimaal is.

doelstellingen van het project.

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

Tijdens de experimenten zullen de muizen regelmatig worden gecontroleerd op hun welzijn. Alle handelingen met proefdieren worden uitgevoerd door gekwalificeerd en competent personeel. Voordat meer dan matig ongerief kan optreden worden humane eindpunten toegepast, de dieren worden voortijdig uit de proef genomen en gedood.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

09-04-2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee