Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2016772

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Beoordeling van de effectiviteit van geneesmiddelen tegen spasticiteit
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Spasticiteit, translationeel geneesmiddelenonderzoek, knaagdieren

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☐ Fundamenteel onderzoek
- X Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☐ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek
- ☐ 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)

Spasticiteit is een ernstig symptoom dat optreedt bij een aanzienlijk aantal neurologische aandoeningen, zoals multiple sclerose (MS), cerebrale parese (hersenverlamming) en traumatisch hersenletsel (bijvoorbeeld na een herseninfarct of hersenbloeding). Spasticiteit wordt veroorzaakt door beschadigingen aan motorneuronen, de hersencellen die bewegingen aansturen en afstemmen. Afhankelijk van de neurologische aandoening lijdt tussen de 30 en 70% van de patiënten aan spasticiteit, wat betekent dat het gaat om minimaal tienduizenden patiënten in Nederland. Het niet kunnen beheersen van het samentrekken van de spieren leidt onder andere tot problemen met mobiliteit en andere bewegingen, lichaamshouding (en bijkomende zweren), hygiëne en sociale relaties (bijvoorbeeld sociale isolatie). Beschikbare behandelingen verlichten spasticiteit niet bij alle patiënten en kunnen vervelende bijwerkingen veroorzaken, zoals

		spierverzwakking, duizeligheid, maag- en darmklachten en slaapstoornissen. Daarom is het van belang om betere middelen te identificeren die spasticiteit kunnen tegengaan. Voor de ontwikkeling van deze middelen is onderzoek naar hun effectiviteit in diermodellen noodzakelijk. Het doel van dit project is het vaststellen van de effectiviteit van nieuwe middelen tegen spasticiteit.
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 potentiële nieuwe geneesmiddelen voor spasticiteit 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 bij patiënten te testen, niet alleen vanwege de enorm hoge kosten en lange duur van dergelijke testfases bij de mens, maar ook omdat er grote groepen patiënten in deze testfases middelen zullen moeten uitproberen die uiteindelijk niet werkzaam zullen blijken te zijn of niet veilig zijn. Het onderzoek beschreven in deze projectaanvraag verschaft cruciale informatie over de effecten van nieuwe middelen op het voorkomen of onderdrukken van spasticiteit in een muismodel voor spasticiteit. Dit project draagt daarmee direct bij aan de selectie van de meest veelbelovende middelen voor klinische vervolgstudies bij de mens, en uiteindelijk aan het beschikbaar komen van nieuwe en betere middelen om spasticiteit te behandelen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor dit onderzoek gebruiken wij muizen. Het is mogelijk om spasticiteit na te bootsen bij deze diersoort. Het aantal aangevraagde dieren is gebaseerd op de verwachting dat wij in de komende 5 jaar maximaal 10 nieuwe veelbelovende middelen tegen spasticiteit zullen testen. Wij verwachten 154 muizen te gebruiken voor het valideren en standaardiseren van een muismodel voor spasticiteit, en 900 muizen voor het testen van de effectiviteit van nieuwe middelen. In totaal verwachten wij in de komende 5 jaar dus maximaal 1054 muizen te gebruiken voor het testen van nieuwe middelen tegen spasticiteit. Deze schatting is gebaseerd op lopend onderzoek naar middelen tegen spasticiteit bij onze onderzoekspartners.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Er zijn vier belastende ingrepen die een effect hebben op het welzijn van de dieren. Ten eerste gaan de symptomen van spasticiteit gepaard met ongerief. Ten tweede worden de middelen, net als bij de mensen, via een injectie aan de dieren toegediend. Ten derde kunnen bijwerkingen van de te testen middelen optreden. Ten vierde worden voor het vaststellen van bewegingssymptomen een reeks aan gedragstesten uitgevoerd.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Omdat dieren tijdens aanvallen van spasticiteit niet in staat zijn hun natuurlijke gedrag uit te oefenen kan het ongerief als gevolg spasticiteit oplopen tot ten hoogste ernstig, afhankelijk van de duur van deze aanvallen. Afhankelijk van de gekozen duur zal het ongerief van het toedienen van middelen licht tot matig zijn. Het ongerief als gevolg van bijwerkingen van nieuwe middelen zal de classificatie 'matig' niet overschrijden omdat hun welzijn volgens vastgestelde richtlijnen in de gaten zal worden gehouden. Het ingeschatte ongerief als gevolg van gedragstesten is licht. Over het totaal aangevraagde aantal dieren berekend zal 79% van de muizen in deze projectaanvraag naar verwachting ten hoogste ernstig ongerief ondergaan, 7% matig ongerief en 14% licht ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de experimenten worden de muizen 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 behulp van cellijnen) en klinische studies bij mensen. Voor een effectiviteitsstudie met goed voorspellend vermogen voor de mens, in het bijzonder de effectiviteit op het gebied van spasticiteit, en 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 betrokken medewerkers zo goed mogelijk getraind en zijn de experimentele procedures geoptimaliseerd en gestandaardiseerd, waardoor experimenten met een zo laag mogelijke variatie en uitval worden uitgevoerd. Hierdoor kunnen de hoeveelheid muizen die nodig zijn voor overtuigende (statistisch onderbouwde) resultaten zo laag mogelijk worden gehouden. Een belangrijke methode om het aantal muizen te verminderen is gebruik van een statistische methode (power analyse) op eerder uitgevoerde experimenten, waardoor de groepsgroottes voor nieuwe experimenten vooraf 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 muizen omdat knaagdieren het best bestudeerde modelorganisme voor spasticiteit zijn, en omdat gepubliceerde studies aantonen dat dit muismodel voor spasticiteit geschikt is voor het testen van de middelen die onze interesse hebben. Vertaling van data verkregen met muizen in deze projectaanvraag naar klinische studies is mogelijk door de genetische en fysiologische overeenkomsten tussen knaagdier en mens. Daarnaast laten gepubliceerde effectiviteitsstudies zien dat testen met het gebruikte muismodel voorspellende waarde hebben voor de effecten van geneesmiddelen in 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 gebruikelijke dagelijkse welzijnscontrole van de muizen zal volgens een vast protocol geïntensiveerd worden na toediening van nieuwe middelen 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 'ernstig' dreigt te overschrijden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	20-01-2017
Beoordeling achteraf	Ja

Andere opmerkingen	Nee