Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20172645

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Bestudering van ziektemechanismen en de effectiviteit van nieuwe behandelmethodes in een tuberculose infectie model in makaken.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Tuberculose, vaccin, geneesmiddel, diermodel

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☐ Fundamenteel onderzoek
- ☒ 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)

Tuberculose (TB) is een bacteriële infectieziekte veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Wereldwijd zijn er jaarlijks meer dan 10 miljoen nieuwe gevallen en sterven circa 1,8 miljoen mensen. Naar schatting 2 miljard mensen zijn drager, maar worden niet ziek zolang hun afweer niet verzwakt. Antibiotica werken pas na maanden en geven bijwerkingen. Het enig beschikbare vaccin (BCG), redt meer dan 100.000 kinderlevens per jaar, maar beschermt niet op latere leeftijd. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft ten doel gesteld om het aantal TB doden voor 2035 met 95% te verminderen ten opzichte van 2014. Een verbeterd vaccin zou het meest efficiënte middel zijn om die doelstelling te halen, maar ook nieuwe therapieën die antibiotica kunnen versterken of vervangen zijn dringend

		nodig. Omdat we niet precies weten hoe beschermende afweer tegen TB werkt, is onderzoek nodig en moet van nieuwe middelen proefondervindelijk worden vastgesteld of ze werken. Klinische studies in TB patiënten zijn zeer tijdrovend, bewerkelijk en kostbaar. Experimentele *Mtb* infectie in mensen is onethisch, omdat TB zo moeilijk te genezen is. Derhalve is onderzoek in proefdieren noodzakelijk. Apen zijn daarvoor bij uitstek geschikt, omdat ze natuurlijk gevoelig zijn voor TB en omdat experimentele TB in apen grote overeenkomsten vertoont met TB in mensen. Vaak is aaponderzoek een laatste stap voordat op werkzaamheid in de mens wordt getest. In dit project proberen we nieuwe middelen te ontwikkelen en afweer tegen TB beter te begrijpen. Waar nodig zal de juiste dosering van een behandeling eerst worden getest in een gecombineerde farmacokinetiek/ farmacodynamiek (PK/PD) studie.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Inzicht in werkzaamheid van nieuwe middelen en daarmee op langere termijn het terugdringen van verspreiding en het aantal slachtoffers van TB.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Over een periode van 5 jaar maximaal 420 makaken (resus apen en Java apen).
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Sufheid en misselijkheid ten gevolge van verdoving en/of narcose. Ziekteverschijnselen ten gevolge van TB infectie; denk aan eetlustverlies, lusteloosheid en/of bemoeilijkte ademhaling.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Merendeels als 'matig', maar in voorkomende gevallen alsook in PK/PD studies als 'licht'.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Ruim 95%: euthanasie, overige: beschikbaar voor hergebruik.

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.	Klinische studies zijn te tijdrovend en kostbaar, en er is slechts beperkte capaciteit. Experimentele infectie in mensen is onethisch, omdat TB zo moeilijk te genezen is. TB pathogenese en afweer zijn dermate complex dat (bij de huidige stand van wetenschap) een diervrij *in vitro* alternatief niet voorhanden is. Aaponderzoek zal alleen worden ingezet als kleinere proefdieren onbruikbaar zijn of onvolledig inzicht geven.

4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Door literatuuronderzoek, internationale samenwerking, preselectie van alleen meest veelbelovende kandidaat-vaccins/therapieën, berekening van het aantal benodigde dieren per groep op basis van eerdere resultaten uit soortgelijke experimenten, waar mogelijk combinatie van doel-/vraagstellingen met gedeeld gebruik van controle groepen, selectie per experiment van dieren met een homogene achtergrond.
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.	Resus- en Java apen zijn van nature gevoelig voor (lage dosis) infectie met *Mtb* en vertonen van alle proefdiersoorten de grootste gelijkenis qua ziekte (pathologie) en qua afweer (immunologie).
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Training van dieren (en personeel), sedatie en/of narcose, dagelijkse observatie, klinische registratie inclusief radiologisch/nucleaire imaging om het ziekteproces te monitoren, euthanasie op basis van humane eindpunt-criteria.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	24-10-2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee