Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 2017846

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Nieuwe medicijnen met vetoplosbare geneesmiddelen voor cholestatische patiënten
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Cholestase, galzouten, gemengde micellen, pasgeborenen, vetoplosbare geneesmiddelen

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)

Steeds meer werkzame stoffen (WS) van een medicijn zijn slecht wateroplosbaar en juist goed oplosbaar in vet. Dit remt de opname van dat medicijn vanuit het maagdarmkanaal. Het lichaam heeft voor het opnemen van vetoplosbare WS galzouten nodig. Galzouten vormen gemengde micellen (een soort minuscule bolvormige pakketjes) met de WS waardoor de stof kan worden opgenomen.

Patiënten met cholestase produceren geen gal en kunnen daardoor vetoplosbare WS niet of nauwelijks opnemen. Om deze reden hebben die patiënten ook problemen met de opname van vetoplosbare vitamines, zoals vitamine K. Tekorten van vitamines kunnen leiden tot allerlei ziekten. Bijvoorbeeld bij pasgeboren baby's kan een gebrek aan vitamine K leiden tot ernstige stollingsproblemen, leidend tot onverwachte en vaak dodelijke

		hersenbloedingen. Cholestatische patiënten kunnen geholpen worden door een nieuw medicijn te maken waarbij de vetoplosbare WS worden 'verpakt' in galzouten. Een van de uitdagingen in ons onderzoek is het vinden van geneesmiddelsamenstellingen die stabiel zijn in de maag. De doelstelling van dit project is het ontwikkelen van zulk soort nieuwe medicijnen. De doelgroep van dit project zijn cholestatische patiënten. De nieuwe medicijnen zijn bij voorkeur gemakkelijk toe te dienen (ook bij baby's) en bestaan vooral uit natuurlijke en semi-natuurlijke componenten. Met het gebruik van natuurlijke en semi-natuurlijke componenten wordt geprobeerd een zo veilig mogelijk product te maken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Er zullen een aantal nieuwe medicijnen ontwikkeld worden met vetoplosbare WS. Eén daarvan zal in ieder geval een medicijn zijn met vitamine K voor baby's waarbij de gal niet in de darm terecht komt. Resultaten van dit project kunnen worden toegepast op andere slecht-wateroplosbare essentiële (voedings)stoffen en geneesmiddelen, ook voor volwassenen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen maximaal 1455 ratten gebruikt worden in 5 jaar.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De noodzakelijke operatie aan de proefdieren zal onder algehele anesthesie worden uitgevoerd, met pijnstilling na afloop. Desalniettemin valt te verwachten dat de dieren enige last en stress zullen ondervinden bij het ondergaan van de operatie en het via de mond toedienen van de medicijnen met een sonde.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Vrijwel alle dieren zullen in de categorie 'matig' ongemak vallen. In het ernstigste geval zou ongeveer 20% van de dieren kunnen lijden aan ernstig ongemak.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Een deel van de ratten wordt na afloop gedood om de WS te kunnen opsporen in de darm. Het andere deel zal na afloop ook gedood worden, omdat de omleiding van de galgang niet hersteld kan worden.

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.	De gekweekte darmcellen zijn geen volledige vervanging voor een darm, want de cellen kunnen de slecht wateroplosbare WS niet afgeven aan bloed of lymfe. Daarbij maken deze cellen geen slijmvlieslaag. De slijmvlieslaag zorgt ervoor dat opname anders kan verlopen.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal	Uitsluitend zullen medicijnen gebruikt worden die al uitgebreid en positief in de laboratoriumfase getest zijn op hun stabiliteit onder condities die heersen in de maag en darm; aangetoond onschadelijk zijn voor gekweekte darmcellen; en daarin opname en transport vertonen.

	dieren wordt gebruikt.	
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 is gekozen voor ratten, omdat er veel kennis en expertise is met het werken met deze dieren. Daarnaast zijn er in literatuur al eerder modellen beschreven waarbij de galgang van ratten wordt omgeleid, waarbij binnen het vakgebied dit diermodel als meest geschikt wordt geacht voor de beoogde toepassing. Er is gekozen voor het omleiden en niet het afbinden van de galgang, omdat afbinden voor meer ongemak zal leiden. Ratten hebben geen galblaas en daardoor zal afbinden sneller leiden tot ongemakken en ziektes zoals geelzucht. Tenslotte, er zal een canule aangelegd worden in een ader, zodat verschillende bloedafnames gemakkelijk, zonder stress en pijnloos, gedaan kunnen worden.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Alle operaties worden onder volledige verdoving uitgevoerd; na de operatie wordt pijnstilling gegeven en zo nodig herhaald en de dieren zullen na de operatie en tijdens het experiment nauwkeurig worden gemonitord. De dieren zullen moeten vasten, maar de duur hiervan zal zo kort mogelijk gehouden worden. Indien dieren tekenen van ernstig ongerief (bijv. ernstige bloedingen) zullen vertonen, zullen ze worden gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	28 april 2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee