



Niet-technische samenvatting 2016702

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe (combinatie)therapieën tegen infecties door multiresistente en moeilijk behandelbare bacteriën
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Bacterie, antibioticum, dosering, resistentie, infectie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project. <i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☒ 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)	Wereldwijd neemt het aantal infecties dat veroorzaakt wordt door multiresistente bacteriën toe. Behandeling van deze patiënten met antibiotica is daardoor vaak niet meer goed mogelijk, met soms zelfs overlijden tot gevolg. Er moet daarom gezocht worden naar alternatieve behandelingen. Van oude antibiotica is vaak maar weinig 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 ook nieuwe antibiotica, en combinaties hiervan, werkzaam zijn in de behandeling van infecties door multiresistente en moeilijk behandelbare bacteriën. Hiermee komt informatie beschikbaar over het verloop van de concentraties van deze middelen *in vivo* en over hun effectiviteit. Met deze informatie kunnen de potentieel succesvolle (combinaties van) middelen in klinische studies worden onderzocht, waardoor geen onnodige klinische studies hoeven worden uitgevoerd.

Om nieuwe behandelingen te ontwikkelen zijn modellen voor bacteriële infecties nodig. *In vitro* modellen worden gebruikt voor een eerste screening van middelen op mogelijke effectiviteit. Daarna worden, in dit project, de potente (combinaties van) middelen onderzocht in veelgebruikte modellen in dieren. 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.

Daarnaast worden binnen dit project computermodellen ontwikkeld om op basis van resultaten van *in vitro* studies en van *in vivo* studies de effecten van (combinaties van) doseringen van middelen steeds beter te kunnen voorspellen. Hierdoor kan het aantal dieren dat nodig is voor deze experimenten in de (nabije) toekomst mogelijk naar beneden worden bijgesteld.

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

Uit dit project zal blijken welke (combinaties van) middelen potentie hebben om in de patiënt werkzaam te zijn. Op basis van de resultaten kunnen de beste doseringsschema's bepaald worden die later in studies in patiënten met infecties gebruikt kunnen worden. Daarnaast vergelijken we de resultaten uit twee verschillende modellen (weefsel- en longinfectie) met elkaar. Dit geeft inzicht in de indicaties waarbij de middelen in de patiënt gebruikt zouden kunnen worden.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Tijdens de looptijd van 5 jaar worden in totaal maximaal 11.680 muizen en 1.428 ratten gebruikt.

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

Voor het testen van middelen tegen infecties door multiresistente en moeilijk behandelbare bacteriën in dieren is het noodzakelijk de dieren te infecteren met deze bacteriën. Dit kan op twee manieren ongerief met zich meebrengen. Ten eerste, wanneer een middel of combinatie van middelen niet effectief blijkt tegen de bacterie in het dier dan zal zich een infectie in bloed en organen ontwikkelen waardoor het dier ziek wordt. Ten tweede kan het voorkomen dat een middel of combinatie van middelen bijwerkingen geeft.

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 ernstig 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?

De verwachte ernst is matig in 95% van de dieren in proeven waarin concentraties van middelen gemeten worden en ernstig (kortdurend) in de overige dieren in deze proeven. In proeven waarin gekeken wordt naar het effect van de blootstelling aan middelen op het aantal bacteriën is de verwachte ernst matig in 85% van de dieren en ernstig (kortdurend) in de overige dieren in deze proeven.

- 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.

Voorafgaand aan deze dierproeven worden de te testen middelen uitgebreid *in vitro* getest op hun mogelijke effectiviteit om in een lichaam werkzaam te kunnen zijn. Dit wordt gedaan met een aantal veelgebruikte technieken, zoals het bepalen van de minimaal remmende concentratie van de middelen bij verschillende bacteriesoorten en -stammen en het bepalen van de remmende werking van de middelen over de tijd. Alleen middelen (of combinaties) met potentie zullen in dieren onderzocht worden, zodat alleen noodzakelijke dierproeven worden uitgevoerd met een zo beperkt mogelijk aantal goed gekarakteriseerde middelen. Vanwege de complexe interacties tussen middelen en bacteriën in het menselijk lichaam is een diermodel essentieel, *in vitro* modellen kunnen dit niet reproduceren en voorspellen weinig of onvoldoende over de beste manier van toedienen van de middelen en de indicaties waarbij de middelen toegepast kunnen worden.

- 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 blijkt dat een middel niet *in vitro* werkzaam is, dan wordt dit middel niet verder onderzocht in dieren, zodat alleen noodzakelijke dierproeven worden uitgevoerd. Ook 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. Niet noodzakelijke dierproeven hoeven dan ook niet te worden uitgevoerd. 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. Door literatuuronderzoek zal onnodige herhaling worden voorkomen. In het model van weefselinfectie (dijspiermodel) kunnen, doordat wij een specifieke experimentele opzet hebben ontwikkeld, twee bacteriestammen tegelijkertijd worden bestudeerd, waardoor het aantal benodigde dieren gehalveerd wordt. In de experimenten waar (combinaties van) middelen worden onderzocht worden gedurende het project computermodellen ontwikkeld en verder verfijnd om steeds beter te kunnen voorspellen welke (combinaties van) doseringen van middelen precies getest moeten worden om de optimale effectiviteit te bepalen. Dit zal waarschijnlijk een reductie van het aantal benodigde dieren tot gevolg hebben. |

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.

|De modellen van weefsel- en longinfectie in de muis worden wereldwijd gebruikt. Van het model van weefselinfectie is aangetoond dat de resultaten verkregen in dit model goed overeenkomen met de verwachte respons bij patiënten. Antibiotica werken niet altijd op alle infectielocaties, dit geldt met name voor de long. Daarom is het belangrijk om de te testen middelen ook te onderzoeken in een model van longinfectie. |

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 infectie van de longen 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	7 juni 2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee