Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20174326

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Distributie en kinetiek van via een ruggenprik toegediende radioactief gelabelde geneesmiddelen tegen de ziekte van Huntingon.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Geneesmiddelontwikkeling, ziekte van Huntington, PET imaging, farmacokinetiek, stralingsveiligheid

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)

De ziekte van Huntington vormt een grote belasting voor patiënt en maatschappij. Een goede behandeling is op dit moment nog niet voorhanden, maar wel zijn experimentele geneesmiddelen ontwikkeld. Een aantal daarvan kan waarschijnlijk binnenkort in patiënten getest te worden.

Echter, vanwege de zogenaamde bloed-hersenbarrière kunnen deze geneesmiddelen na injectie in de bloedbaan niet in voldoende mate de hersenen binnendringen. Een manier om deze barrière te omzeilen is het toedienen via een ruggenprik.

Voor een goed doseringsschema voor deze geneesmiddelen moeten we

		informatie hebben over de snelheid waarmee ze worden opgenomen en uitgescheiden. Meting van de concentratie van het geneesmiddel in bloedmonsters is ongeschikt, omdat het geneesmiddel rechtstreeks vanuit het ruggenmergvocht naar de hersenen wordt getransporteerd. PET-scans zouden de gevraagde informatie wel kunnen verschaffen. Voor een PET-scan is het nodig om een radioactief label te koppelen aan het experimentele geneesmiddel. Voordat dit in de patiënt kan worden toegepast, dient eerst te worden vastgesteld dat: 1. De verdeling en verblijfstijd van het radioactief gelabelde geneesmiddel vergelijkbaar zijn met die van het geneesmiddel zelf; 2. De stralingsbelasting voor de patiënt ten gevolge van het radioactief gelabelde geneesmiddel binnen acceptabele normen blijft.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De resultaten van dit project bepalen of het mogelijk is om in patiënten met PET-scans de verdeling en verblijftijd van de experimentele geneesmiddelen vast te stellen na toediening via een ruggenprik. Voor de ziekte van Huntington is nog geen adequate behandeling beschikbaar. Elk werkzaam geneesmiddel betekent een grote stap voorwaarts.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	112 ratten
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De ratten in dit project ondergaan een chirurgische procedure onder verdoving, waarbij het radioactief gelabelde geneesmiddel in het ruggenmerg wordt geïnjecteerd. Door de verdoving treedt tijdelijk gering gewichtsverlies op. Daarnaast bestaat een kans van minder dan 1 procent op bijwerkingen die effect hebben op het bewegingsapparaat van de rat. De ratten zullen de PET-scans onder verdoving ondergaan.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Na afloop van de studies worden de ratten geëuthanaseerd, omdat we de concentratie van het geneesmiddel zelf en die van het radioactief gelabelde geneesmiddel in meerdere organen willen meten.

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.	Het doel van het project is te onderzoeken of het radioactief gelabelde geneesmiddel zich in het lichaam exact hetzelfde gedraagt als het experimentele geneesmiddel zelf. Dit kan niet worden getest in proefdiervrije alternatieven. Voor toediening van het radioactief gelabelde geneesmiddel bij patiënten moet volgens Europese richtlijnen een inschatting gemaakt te worden van de stralingsbelasting. Hiervoor is het nodig om bij proefdieren de verdeling

		en verblijfstijd van de radioactieve stof in diverse organen te meten.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Er wordt getracht de maximale informatie uit het experiment te halen door twee onderzoeksvragen te combineren in één experiment (effect van het radioactieve label en berekening van de stralingsbelasting). Door het maken van meerdere PET-scans bij één dier hebben we niet voor elk meetpunt een nieuw dier nodig. Ten slotte zal het project bestaan uit meerdere studies, die niet allemaal tegelijk worden uitgevoerd. Na elke studie zal worden gekeken of er nieuwe inzichten zijn die kunnen leiden tot het gebruik van minder proefdieren.
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.	Ratten zijn voldoende groot om betrouwbaar in het ruggenmergvocht te injecteren. We gebruiken PET-apparatuur die speciaal is ontwikkeld voor proefdieren. Vanwege de grootte kunnen we in een rat meer details zien dan in een muis.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Om stress te beperken, laten we de ratten vooraf wennen aan de onderzoekers. Wanneer de ratten onder verdoving zijn, worden ze warm gehouden en zullen de ogen worden beschermd tegen uitdroging. Dat vermindert het ongerief achteraf. Bij operaties zal pijnbestrijding worden gegeven. Daarnaast zijn er eindpunten gedefinieerd zodat bij ernstige gevolgen de ratten worden geëuthanaseerd om verder lijden te voorkomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	23 januari 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere opmerkingen	Nee