

NON-TECHNICAL PROJECT SUMMARY

Country	NL
Language	nl
EU submission	ja [1]
Title of the project	Validatie en optimalisatie van nieuw ontwikkelde PET tracers voor humaan gebruik
NTS identifier	
NTS national identifier	
Duration of the project	60 (in months)
Keywords	
Keyword 1	PET-CT
Keyword 2	makaken
Keyword 3	
Keyword 4	
Keyword 5	

Purpose(s) of the project

Omzettinggericht en toegepast onderzoek: Diagnose van ziekten [PT35]

Objectives and predicted benefits of the project

Objectives of the project

In de kliniek wordt veelvuldig gebruik gemaakt van beeldvormende technieken om specifieke processen in het lichaam en afwijkingen hiervan in beeld te brengen. Een van deze technieken is positron emissie tomografie (PET) in combinatie met computed tomografie (CT). Hierbij wordt met een radioactieve-gelabelde stof, zgn. tracers, gekeken naar bepaalde processen in weefsels en organen. Hierbij wordt het PET gedeelte gebruikt om de functie van de tracer in beeld te brengen het de CT om de anatomie in beeld te brengen en dit zo met elkaar te combineren. Om zo specifiek mogelijk de verschillende processen en potentiële afwijkingen bij patiënten optimaal in beeld te brengen worden regelmatig nieuwe tracers ontwikkelt. Naast het gebruik voor diagnostiek kan een PET-CT ook gebruikt worden voor geneesmiddelenonderzoek. Over het algemeen werkt een geneesmiddel tegen een specifieke stof in het lichaam. Wanneer je aan het geneesmiddel een radioactieve label koppelt kun je, met PET-CT, zien of iemand deze specifieke stof heeft in zijn/haar lichaam en hoe deze dan over het lichaam is verdeeld. Op deze manier kan bepaald worden of het van meerwaarde is dat iemand dat geneesmiddel krijgt en zo ja wat de optimale dosis is. PET-CT is dus een belangrijke techniek voor het in beeld brengen van processen in het lichaam en voor het ontrafelen van de werking van geneesmiddelen.

Voordat nieuwe tracers in patiënten gebruikt kunnen worden, worden deze in dierstudies onderzocht op werkzaamheid en specificiteit. In een vroeg stadium van de ontwikkeling kan dit meestal in kleine proefdieren gedaan worden. Echter in de optimalisatie fases rondom het gebruik in mensen is een klein proefdier niet geschikt omdat de kans op klinisch relevante resultaten kleiner is. Namelijk hoe groter de verschillen tussen de mens en het model (in dit geval een klein proefdier) hoe groter de kans op verschillen. Gezien de grote overeenkomsten tussen mensen en apen zullen deze verschillen zo klein mogelijk zijn en hierdoor de meest relevante proefdieren. In deze aanvraag worden nieuw ontwikkelde tracers voor gebruik in een PET onderzocht in apen. Doel is om de specificiteit van nieuwe of verbeterde tracers en de klinische toepasbaarheid hiervan vast te stellen. Binnen deze aanvraag wordt er per tracer onderzocht of deze gebruikt kan worden en zo ja wat hiervoor de optimale manier is.

Potential benefits likely to derive from this project

De voordelen die uit dit project gehaald kunnen worden zijn het beschikbaar komen van nieuwe tracers die gebruikt kunnen worden voor een betere diagnostiek of behandeling van patiënten. Voor patiënten zal dit een verhoging van de kwaliteit van leven geven, voor de artsen in een snelle en betrouwbare uitslag die kan resulteren in een betere behandeling, een lagere druk op de zorg en daarmee ook lagere zorgkosten. Naast

klinische toepasbaarheid heeft het gebruik van tracers om inzicht te krijgen in de processen in het lichaam ook wetenschappelijke relevantie.

De laatste belanghebbenden zijn de ontwikkelaars en producenten van de tracers, zij willen graag dat hun product op de markt wordt gebracht, het voordeel dat de patiënten ondervinden is van persoonlijk belang maar zoals genoemd is er ook een sociaal en economisch belang waarmee de producenten hopen geld te verdienen met de ontwikkeling en productie van hun product.

Predicted Harms

In what procedures will the animals typically be used

De dieren zullen gebruikt worden om een stof in te spuiten en daarna zullen één of meerdere scans met de PET-CT gemaakt worden waarbij mogelijk bloed wordt afgenomen.

Indien de tracer gericht is tegen een receptor die voornamelijk tot expressie komt in zogenaamd zacht weefsel zoals de spieren, pezen of het brein of het doelgebied bestaat uit zacht weefsel zal eerst een eenmalige MRI gemaakt worden waarbij het dier maximaal 1 uur onder narcose moet. Deze MRI is noodzakelijk omdat dit zachte weefsel niet specifiek met een CT in beeld kan worden gebracht. Hierdoor wordt het lastiger om vast te stellen waar het signaal, wat op de PET gevonden wordt, precies vandaan komt uit het lichaam.

Injectie van de tracer: 1 maal per experimentele fase

PET-CT – maximaal 7x waarbij dit per scan tussen 1 uur en maximaal 3 uur duurt waarbij het dier onder volledige narcose is.

Tijdens deze PET kan er bloed worden afgenomen om naast de visualisatie van de tracer in de mkaak ook de farmacokinetiek in bloed te bepalen, de bloedafnames zullen alleen gedaan worden tijdens een PET.

Expected impacts/adverse effects on the animals

De dieren zullen ongerief ervaren vanwege de injectie van de tracer en door prik- en/of gas-anesthesie voor de PET. Wanneer dit meerdere dagen achter elkaar plaatsvindt kan er sprake zijn van een uitgesteld voedselinname echter dit zal niet leiden tot afwijkingen in de voedselbehoefte. Daarnaast worden er geen nadelige effecten van de ingespoten tracer en radioactiviteit verwacht.

Expected Harms

Expected Harms

Estimated numbers per severity

species	Non-recovery	mild	moderate	severe
Rhesusapen (Macaca mulatta) [A21]			36	
Java-apen (Macaca fascicularis) [A20]			36	

Fate of animals kept alive

Fate of animals kept alive

Estimated numbers of animals to be reused, to be returned to habitat/husbandry system or to be rehomed

species	reused	returned	rehomed
Rhesusapen (Macaca mulatta) [A21]	36		
Java-apen (Macaca fascicularis) [A20]	36		

Reasons for the planned fate of the animals after the procedure

Na afloop van het onderzoek zullen de dieren in leven blijven. Zij kunnen hergebruikt worden voor andere studies.

Application of the Three Rs

1. Replacement

Voor dit soort experimenten zal altijd een diermodel nodig zijn zolang we nog niet met een computer een heel lichaam na kunnen bootsen. Het is dan wel belangrijk om resultaten te krijgen in een model dat zo vergelijkbaar mogelijk is met de mens. Met ratten, muizen of andere kleine proefdieren is dit niet mogelijk vanwege de afmetingen. Bij grotere proefdieren zoals een hond of varken kloppen de afmetingen beter maar zijn de verhoudingen en anatomische positie anders. Zodoende is de makaak anatomisch gezien het meest

optimale model. Daarnaast is er ook een grote overeenkomst in specificiteit van receptoren en verdeling hiervan over het lichaam tussen de makaak en de mens. Bij andere diersoorten is dit minder of zijn de receptoren zelfs afwezig.

De scantechiek (tijds punten na injectie, scantijd) wordt van tevoren vastgesteld met behulp van in vitro technieken.

2. Reduction

Door het experiment zo goed mogelijk op te zetten kan het minimaal aantal dieren gebruikt worden om betrouwbare resultaten te krijgen. Het optimaliseren van het experiment kan gedaan worden met behulp van resultaten uit eerdere experimenten. Daarnaast, zal waar mogelijk, geprobeerd worden om de variatie tussen de dieren in een groep zo klein mogelijk te houden door te kijken naar bijvoorbeeld leeftijd, gewicht & geslacht. Het doel is om op deze manier een maximaal effect te behalen met een minimumaantal aan dieren. Daarnaast zullen de resultaten, door het gebruik van makaken, een zo groot mogelijke voorspellende waarde geven voor het gebruik in mensen.

Daarnaast zal, waar mogelijk, het experiment opgedeeld worden in fases waardoor bijvoorbeeld meerdere doseringen in één dier getest kunnen worden. Op deze manier kan het aantal dieren dat nodig is geminimaliseerd worden.

3. Refinement

We maken gebruik van makaken (resusapen of Java apen) die goede modellen zijn voor het bestuderen van onze onderzoeksdoeleinden en daarmee een zo groot mogelijke voorspellende waarde geven voor het gebruik in mensen. De dieren worden tijdens de experimentele fase gehuisvest in sociale groepen, in kooien waarin ze op meerdere manieren verrijkingmateriaal aangeboden krijgen. Verbeteringen die tijdens het onderzoek worden gevonden zullen direct toegepast worden om het ongerief te verminderen en het welzijn te verbeteren. Narcose wordt gebruikt en pijnstilling zal gegeven worden uit voorzorg of achteraf wanneer de dierenarts denkt dat dit noodzakelijk is.

Daarnaast zullen de makaken direct uit studie genomen worden wanneer ze volgens een dierenarts een humaan eindpunt hebben bereikt voor het einde van de studie. Deze zal dan bepalen of de dieren behandeld worden indien mogelijk of gedood indien behandeling niet mogelijk is.

In de stal waar de makaken gehuisvest zijn tijdens het experiment zal een camera opgehangen worden zodat de dieren op ieder moment van de dag geobserveerd kunnen worden.

Explain the choice of species and the related life stages

In eerdere fases van het onderzoek kan gebruik gemaakt worden van kleinere proefdieren, in deze fase is dat niet mogelijk vanwege de verschillen in afmetingen met een mens. Makaken en de mens vertonen grote overeenkomsten op het gebied van de anatomie, fysiologie en het afweersysteem. Hierdoor is er een grote overeenkomst in specificiteit van receptoren en verdeling hiervan over het lichaam tussen de makaak en de mens. Bij andere diersoorten is dit minder of zijn de receptoren zelfs afwezig.

Daarnaast is voor het onderzoek met PET belangrijk dat de afmetingen van het proefdier zoveel mogelijk overeenkomen met de mens. Tijdens de PET komen er namelijk deeltjes vanuit het hele lichaam op de scanner. Om hier een plaatje van te maken moet de scanner kunnen meten en berekenen waar deze deeltjes vandaan zijn gekomen; uit de huid of uit het midden van het lichaam. Hoe langer het deeltje moet 'reizen' om de scanner te bereiken hoe langer hij onderweg is. Daarnaast heeft de 'moeilijkheid' van de weg, dus moet hij door lucht of door botten heen ook nog invloed op de tijd. Hoe meer dit overeenkomt met de mens hoe betrouwbaarder de resultaten worden.

Er worden volwassen dieren gebruikt (minimaal 4 jaar) aangezien de meeste tracers worden ontwikkeld voor het gebruik in volwassenen.

Project selected for Retrospective Assessment

Project selected for RA

Deadline for RA

Reasons for retrospective assessment

Contains severe procedures

Use non-human primates

Other reason

Explanation of the other reason for retrospective assessment



Additional fields

National field 1

National field 2

National field 3

National field 4

National field 5

Project start date

Project end date

Project approval date

ICD code 1

ICD code 2

ICD code 3

Link to previous NTS version

Outside the EC system

