



Niet-technische samenvatting 2015226-3

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Testen van nieuwe bloedzuiveringstechnieken om nierfalen te behandelen
- 1.2 Looptijd van het project | 5 Jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Dialyse, eindstadium nierfalen, draagbare kunstnier

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- 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)
- Onze nieren hebben we nodig om afvalstoffen uit ons bloed te filteren. Patiënten met ernstige nierziekte krijgen dialyse, een behandeling die deze filterfunctie van hun eigen nieren overneemt. De huidige dialysetechnieken hebben grote nadelen. Zo is de behandeling zeer tijdrovend: 3 maal per week 4 uur, waarbij de patiënt naar het ziekenhuis moet komen. Bovendien wordt het bloed niet voldoende gezuiverd waardoor gezondheidsproblemen ontstaan. De overleving van dialysepatiënten is mede hierdoor beperkt: jaarlijks overlijdt 15-20% van de patiënten.
- Wij zijn bezig om een draagbare kunstnier en nieuwe filtertechnieken te ontwikkelen. Met de nieuwe filtertechnieken kunnen moeilijk te verwijderen afvalstoffen veel beter verwijderd worden. Ophoping van deze afvalstoffen bij standaard dialyse draagt in aanzienlijke mate bij aan de gezondheidsproblemen (o.a. hart- en vaatziekten) van dialysepatiënten. De draagbare kunstnier zal een enorme vooruitgang betekenen voor dialysepatiënten. Met de draagbare kunstnier kan dialyse plaatsvinden buiten het ziekenhuis terwijl de patiënt mobiel en actief kan blijven in zijn sociale en economische leven. Men kan dialyseren waar en wanneer men wil. Dagelijks lang dialyseren is beter haalbaar en zal de bloedzuivering en gezondheid verbeteren.
- Doel van dit project is om de effectiviteit en veiligheid van deze nieuwe dialysetechnieken in proefdieren te testen.
- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Met dit project willen we bij proefdieren evalueren of de nieuwe technieken daadwerkelijk het bloed beter zuiveren. Daarnaast testen we de veiligheid van de nieuwe dialysetechnieken.
- Om de verwijdering van afvalstoffen te beoordelen zullen we grote proefdieren gebruiken die vergelijkbaar zijn met de mens. We zullen ook de gevolgen voor de gezondheid van de dieren beoordelen, onder meer door te kijken naar de effecten op bloed, weefsel, organen, ademhaling en welbevinden van het dier. Ook zullen we controleren of de nieuwe dialysetechniek goed functioneert bij proefdieren, bijvoorbeeld of de pompen, sensoren en alarmen functioneren zoals verwacht. Patiënten dialyseren vaak gedurende vele jaren. Daarom zullen we ook de veiligheid testen bij langdurige blootstelling aan de nieuwe dialysetechniek. Daarbij kijken we onder meer naar nadelige effecten op organen en weefsels.
- Voorafgaand aan deze proefdierexperimenten hebben we uitgebreide testen naar effectiviteit en veiligheid in het laboratorium gedaan. Maar de situatie bij patiënten en proefdieren verschilt wezenlijk van die in het laboratorium. Daarom gaan we nu de bloedzuivering en veiligheid bij dieren testen. De effectiviteit en veiligheid van de nieuwe dialysetechniek moet eerst in proefdieren worden aangetoond voordat de techniek bij patiënten toegepast kan worden. Nadat de proefdierexperimenten succesvol zijn afgerond zal de nieuwe dialysetechniek ook in patiënten getest worden.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- Om te beoordelen of de verwijdering van afvalstoffen goed functioneert, zullen we maximaal 29 gezonde geiten nodig hebben.
- Om de nieuwe dialysetechnieken ook te testen bij proefdieren met nierfalen hebben we maximaal 35 geiten of varkens nodig. Deze dieren zullen een behandeling ondergaan waardoor hun nieren niet goed meer werken.

Om de nieuwe dialysetechniek voor buikspoeling te testen in honden met nierfalen hebben we maximaal 20 honden nodig. Deze honden zijn patiënten die zich presenteren met nierfalen bij een **reguliere dierenkliniek**.

Om de veiligheid bij langdurige blootstelling te evalueren zullen we ratten gebruiken met nierziekte. Hiervoor hebben we maximaal 120 ratten nodig.

Voor nadere toelichting over de diersoort, zie 4.3.

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

De geiten krijgen een catheter in een bloedvat. De honden krijgen een catheter in de buikholte. Er bestaat een kans dat ze daar een infectie van krijgen waardoor de dieren zich ziek voelen. We proberen de kans hierop zo klein mogelijk te maken door de dieren antibiotica te geven en hygiënische maatregelen te nemen. Als een dier toch een infectie krijgt zal de catheter verwijderd worden.

Een deel van de dieren zal een behandeling ondergaan waardoor hun nieren het niet goed meer doen. Net zoals bij mensen heeft dit invloed op het welzijn van het dier. Zo kunnen de dieren last hebben van vermoeidheid, bloedarmoede, verminderde eetlust en hoge bloeddruk. We streven er naar dat de nierschade niet zo ernstig wordt dat de dieren kortademig worden. Er bestaat een kleine kans dat dat wel gebeurt.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Het inbrengen van de catheter in het bloedvat of buikholte en de dialyse-experimenten zullen bij de dieren mild ongerief veroorzaken.

Een deel van de dieren zal een behandeling ondergaan waardoor nierschade ontstaat. Dat kan langdurig matig ongerief veroorzaken. Als de nierschade zo ernstig is dat het dier kortademig wordt is er sprake van ernstig ongerief en zullen we het dier doden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

We verwachten geen blijvende nadelige effecten van de dialyse-experimenten op de gezonde geiten. Deze geiten zullen na het experiment worden overgedragen aan een zorgboerderij.

De geiten, varkens en ratten met nierziekte zullen aan het eind van het experiment gedood worden. Het is niet ethisch om dieren met nierziekte langer dan nodig te laten leven. Bovendien hebben wij voor het volledig uitvoeren van het rattenexperiment de weefsels en organen van het dier nodig om goed de effecten van chronische blootstelling aan de nieuwe dialysebehandeling te kunnen bestuderen.

De honden worden na het experiment overgedragen aan de zorg van de dierenarts voor verdere behandeling.

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 de proefdierexperimenten hebben we uitgebreide testen naar effectiviteit en veiligheid in het laboratorium gedaan. De situatie bij patiënten en proefdieren verschilt echter wezenlijk van die in het laboratorium. Voordat we bij patiënten kunnen gaan testen, is een zorgvuldige beoordeling van de bloedzuivering en veiligheid bij proefdieren helaas onontkoombaar.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

We gaan alleen tot proefdierexperimenten over als er een volwaardig prototype is en de testen in het laboratorium succesvol zijn. Hiermee zal het aantal benodigde dieren zoveel mogelijk gereduceerd worden. Bij de opzet van de dierstudies zorgen we ervoor dat we met een zo klein mogelijk aantal dieren toch een betrouwbare vergelijking kunnen maken tussen de nieuwe dialysetechniek en een conventionele behandeling.

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.

Voor het beoordelen van de verwijdering van afvalstoffen zullen we geiten (lichaamsgewicht 50-100kg) gebruiken omdat die goed vergelijkbaar zijn met de mens. Geiten zijn bovendien goed trainbaar; ze zullen getraind worden voor het ondergaan van een dialysebehandeling zodat ze gewend raken aan de procedure. De geiten hebben een lange hals waarbij de bloedvaten gemakkelijk toegankelijk zijn voor het plaatsen van een catheter.

We zullen in een beperkt aantal dieren nierziekte veroorzaken door middel van een operatie. Gezien onze goede ervaringen met dialyse in geiten zullen we hiervoor in eerste instantie geiten gebruiken. Bij de geiten bestaat echter een kleine kans dat ze stoppen met eten na de operatie. Dit kan gevaarlijk zijn voor de geiten. Geiten zijn namelijk herkauwers en als zij niet eten gaat hun voormaag stilliggen gepaard gaand met overmatige gasvorming wat levensbedreigend kan zijn. We proberen dit te voorkomen met goede pijnstilling rondom de operatie. Mocht dit niet afdoende zijn dan zullen we overstappen naar varkens die qua anatomie veel lijken op mensen en die niet het risico lopen op gevaarlijke maagproblemen na de operatie.

We onderzoeken de werking en veiligheid van de draagbare kunstnier voor buikspoeling in honden omdat buikspoeling niet goed werkt in geiten en varkens. De werking van het buikvlies van geiten en varkens is namelijk niet vergelijkbaar met die van de mens. We maken gebruik van patiënten die zich presenteren met nierfalen bij een **reguliere dierenkliniek**, zodat we geen extra proefdieren hoeven te gebruiken en te opereren om nierfalen te bewerkstelligen.

Daarnaast zullen we knaagdieren gebruiken om de veiligheid bij langdurige blootstelling te evalueren. Voor een zorgvuldige beoordeling hiervan zal de behandeling gedurende tenminste 10% van de levensduur van een proefdier volgehouden moeten worden. Aangezien een dergelijk lange duur van een experiment niet goed haalbaar is bij grote proefdieren, zullen we hiervoor

ratten gebruiken met nierziekte waarbij we de blootstelling gedurende 15 weken zullen continueren (dit is meer dan 10% van de levensduur van een rat met nierziekte).

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Wij zullen de dieren in groepen huisvesten, inclusief kooiverrijking. Als de dieren een catheter hebben zullen ze tijdelijk individueel gehuisvest worden in een aparte kooi maar wel in dezelfde ruimte als de andere dieren zodat de dieren elkaar wel kunnen zien, horen en ruiken. Voorafgaand worden ze getraind voor het ondergaan van het infusie- en dialyse-experiment zodat ze gewend raken aan de procedure. De dieren zullen altijd geopereerd worden onder steriele omstandigheden. Rondom de operatie zullen de dieren pijnstilling krijgen om het ongerief te verminderen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 november 2019

Beoordeling achteraf

NVT

Andere opmerkingen

Nee