



## Niet-technische samenvatting 2016721-2

### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Machinale spoeling van donornieren
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Niertransplantatie, donororganen, varkens, bewaarmethode

### 2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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)	<p>Alle donororganen gaan onvermijdelijk door een periode waarin ze geen zuurstof en voedingsstoffen krijgen, de periode tussen de orgaandonatie en de transplantatie bij degene die het orgaan gaat krijgen. Tijdens deze periode worden de organen gekoeld, om zo de stofwisseling en de daarbij behorende behoefte aan zuurstof en voedingsstoffen te verminderen. Hierdoor kunnen donororganen een tijd buiten het lichaam overleven, zonder teveel schade op te lopen. Wanneer organen al tijdens het donatieproces bijvoorbeeld zuurstoftekort oplopen, geeft dit een verhoogde kans op problemen na transplantatie.</p> <p>Met een nieuwe bewaarstechniek worden organen tijdens deze periode doorspoeld met een vloeistof die rijk is aan zuurstof en voedingsstoffen en worden organen opgewarmd tot een normale lichaamstemperatuur van ongeveer 37°C. Hierdoor krijgt het orgaan gedurende de doorspoeling weer stofwisseling en zal het in ieder geval tijdelijk geen schade ondervinden van een gebrek aan zuurstof. Wellicht zullen de organen er zelfs beter van</p>
---	---

worden. Ook geeft deze methode de mogelijkheid om de functie van een orgaan te testen, voordat dit orgaan getransplanteerd wordt.

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

Met behulp van dit project verwachten we een antwoord op twee vragen: Is deze techniek het best toe te passen in het begin van de periode dat organen schade lijden, of juist net voordat een orgaan getransplanteerd wordt? Hoe kunnen we met deze bewaartechniek voorspellen of een donororgaan gaat functioneren na transplantatie?

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

24 varkens.

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

De varkens zullen twee keer geopereerd worden, onder algehele verdoving. Tijdens de eerste operatie wordt een nier verwijderd. Tijdens de tweede operatie wordt deze nier terug getransplanteerd en wordt de andere nier verwijderd. Van beide operaties zullen de dieren moeten herstellen. Na de tweede operatie kunnen ze last krijgen van nierfunctiestoornissen en de gevolgen daarvan.

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

De dagen dat de dieren geopereerd worden en de dagen daaropvolgend is de mate van ongerief ernstig. Als ze goed herstellen van de transplantatie zal het ongerief daarna mild tot matig zijn, voornamelijk gerelateerd aan noodzakelijke bloedafnames. Indien ze niet goed herstellen van de transplantatie zullen ze ernstig ongerief ondervinden.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden allen gedood aan het einde van het experiment. De reden hiervoor is dat we de getransplanteerde nier verder onderzoeken, om zo inzicht te krijgen in het effect van de machinepreservatie. Zonder deze nier kan het dier niet overleven.

## 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.

Deze bewaarmethode is getest in een studie waarbij nieren verkregen worden uit een slachthuis. Echter, om de effecten van deze bewaarmethode na een transplantatie echt in kaart te brengen moet een orgaan getransplanteerd worden. Dit kunnen we niet simuleren in een laboratoriumopstelling.

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

Om te berekenen met hoeveel experimenten we een antwoord op onze vragen kunnen geven hebben we een power-analyse verricht. Hiermee komen we uit op een minimaal aantal van 14 dieren.

Addendum: Het gebruikte model van deze studie is ongeveer 8 jaar geleden voor het laatst gebruikt binnen onze universiteit. Dit model hebben wij

geprobeerd te vertalen naar de huidige tijd. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een aangepaste behandeling op het gebied van niertransplantaties bij mensen, beschikbaarheid van nieuwe medicijnen of juist het niet meer beschikbaar zijn van medicatie.

Zoals gezegd is deze proefopstelling lange tijd niet gebruikt en hebben wij deze moeten aanpassen. Hierbij liepen wij tegen een aantal onvoorziene omstandigheden aan. Deze zijn door ons in samenwerking met medewerkers van de proefinstelling kritisch bekeken. Daarbij hebben wij advies gevraagd van zowel medewerkers van de dierfaciliteit en van nefrologen en niertransplantatiechirurgen. Naar aanleiding van deze gesprekken hebben wij een aantal wijzigingen gedaan. Waarop de dieren positief reageerde. Zij werden bijvoorbeeld sneller wakker na de operatie en hadden een kortere hersteltijd ten opzichte van voor de veranderingen. Hieronder zullen wij een aantal verandering met u doornemen.

In een eerdere versie van ons protocol werden een aantal biopten (weefselafnames) besproken. Een bekende risico van het afnemen van een biopt is dat er lokaal een bloeding kan ontstaan. Dit wordt bij patiënten in een ziekenhuis gecontroleerd door middel van urine-, bloedtesten en bepaalde scans worden gemaakt als patiënten klachten krijgen of deze testen afwijkend zijn. Deze testen zijn helaas bij varkens in mindere mate mogelijk. Om dit risico zo laag mogelijk te krijgen hebben wij het aantal biopten dat genomen wordt verminderd en de timing van biopten zo aangepast dat deze van de andere nier genomen worden die bij de tweede operatie verwijderd wordt. Hiermee hebben wij een afname van het aantal biopten van 66%

In het protocol stond Gelofusine (infuusvloeistof). Deze vloeistof wordt in het ziekenhuis bij mensen niet meer gebruikt omdat deze vloeistof een verhoogde kans gaf op bacteriële infecties. Hier hebben wij in het begin een andere vloeistof voor gebruikt waarbij wij problemen kregen om de bloeddruk van de dieren op de juiste hoogte te houden. In overleg met de dierenarts is hier toch Gelofusine geprobeerd waarbij wij zagen dat de bloeddruk beter op de juiste hoogte te houden was. Het risico op deze bacteriële infecties werd bestreden met antibiotica gebruik.

Samenvattend zagen wij een positief resultaat van onze veranderingen in zowel het herstel van de dieren als een toename van onze bruikbare gegevens voor dit onderzoek. Helaas hebben wij nog niet voldoende gegevens kunnen verzamelen. Daarom vragen wij een voorbereiding van 10 dieren om deze onderzoeksgegevens te kunnen completeren.

#### 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.

We hebben gekozen voor een model met varkens, omdat varkensnieren qua grootte, vorm en functie het meest lijken op menselijke nieren. Hierdoor is de kans het grootst dat het antwoord op onze vraag gedegen beantwoord kan worden.

Tijdens onze proef hebben wij bloedtesten uitgevoerd. Specifiek hebben wij hier gekeken naar het creatinine. Dit is een stof in het bloed dat normaal door de nieren gefilterd wordt en in de urine terecht komt. Op het moment dat de nier dus onvoldoende functioneert zal deze waarde stijgen. Wij zagen in ons onderzoek dat creatinine waarden boven de 2000 micromol/liter er geen herstel meer optrad van de getransplanteerde nier. Daarom hebben wij afgesproken dat indien de bloedwaarden boven deze grens komt wij dit willen beschouwen als een humaan eindpunt en de dieren geëuthanaseerd moeten worden.

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

De dieren krijgen eerst de gelegenheid om te wennen aan de leefomgeving tijdens het experiment. De operaties zullen plaatsvinden onder algehele verdoving en in de periode na de operaties zullen de dieren pijnstilling toegediend krijgen. De operaties worden uitgevoerd door gespecialiseerde transplantatiechirurgen.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

5 september 2019

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Wijziging