



Niet-technische samenvatting 202011104

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De redenen van naadlekkage na buikoperaties, en het testen van nieuwe behandelmethoden om dit te voorkomen
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	wondheling, darm, immuunsysteem, inflammatoire darm ziekten, darmkanker, microbiom/ bacterie

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)	Als er tijdens een operatie een stuk van de darm wordt verwijderd moet er een nieuwe verbinding worden gemaakt tussen beide delen van de darm, wat gebeurt door deze aan elkaar te hechten. Dit verbindende stuk wordt de anastomose genoemd. In sommige gevallen heelt deze anastomose niet goed en gaat deze lekken wat resulteert in de aanwezigheid van darminhoud in de buikholte. Dit levert een gevaarlijke situatie voor de patiënt op en kan soms zelfs leiden tot de dood. De precieze oorzaak van anastomotische lekkage (AL) blijft onduidelijk. Het voorkomen varieert van 10 tot 21% en is in de afgelopen decennia niet afgenomen. Dit ondanks de verbetering van chirurgische technieken en instrumenten, die tegen een louter technische oorzaak strijden. Bekende risicofactoren hebben slechts een beperkt voorspellend vermogen om
---	--

te bepalen welke patiënten AL zullen ontwikkelen. Postoperatief is de diagnose meestal laat wanneer patiënten al tekenen van heftige ontsteking met eventueel bloedvergiftiging (sepsis) vertonen. In een aantal studies hebben we geobserveerd dat patiënten vaker een AL ontwikkelen als de maag-darmmotoriek verstoord is, een conditie genaamd post-operatieve ileus (POI). Het gebrek aan kennis van mechanische en biologische oorzaken van AL vereist onderzoek. Met name willen we bestuderen welke factoren, zoals POI maar ook andere, AL veroorzaken.

Het uiteindelijke doel van dit onderzoeksvorstel is om meer inzicht te krijgen in de het ontstaan van darmnaadlekkage, en om deze kennis te integreren in een nieuwe aanpak om darmnaadlekkage te voorkomen. Hiervoor maken we gebruik van diermodellen die (een milde vorm van) naadlekkage nabootsen. Met de uitkomsten van deze studies hopen we niet alleen een dieper inzicht te verschaffen in de ontstaanswijze van darmnaadlekkage, maar ook om het risico te voorspellen, de diagnose te versnellen en mogelijke benaderingen voor te stellen die het risico kunnen verminderen en de uitkomst kunnen verbeteren.

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

Wij verwachten dat de resultaten kunnen verklaren waarom darmnaadlekkage ontstaat en wat de verschillende factoren zijn die hierop van invloed zijn. Hiervoor richten we ons op een aantal zaken die uit de klinische praktijk en eerdere studies een rol lijken te spelen. Dit zijn de volgende: darmbacteriën (het microbioom) van de patiënt, het zenuwstelsel, en de relatie met verminderde darmbeweging na operaties. Door de rol van deze factoren te bevestigen en te beschrijven, kunnen nieuwe therapieën ontwikkeld worden voor gebruik bij patiënten met risico op darmnaadlekkage. Ook kan al voor de operatie een inschatting gemaakt worden wat de kans op darmnaadlekkage is, op basis van patiënten materiaal zoals ontlasting. De operatie kan daarop worden aangepast zodat de naadlekkage niet optreedt.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Muis
Totaal aantal: 5438

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

De muizen worden onder verdoving gebracht, en krijgen een darmoperatie. Hierdoor kunnen klachten als diarree, buikkrampen, en gewichtsverlies (of minder gewichtstoename) ontstaan. Dit geeft ongerief. Als de darmnaad lekt, kunnen de muizen hier zeer ziek van worden en pijn door krijgen. Dit zou bij een klein aantal muizen (maximaal 36) kunnen voorkomen maar het model is zo ontwikkeld dat bij de meeste muizen de darmnaad net voldoende herstelt zodat er geen lekkage optreedt.

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

Voor de dieren (n=5402) die een darmoperatie ondergaan wordt het ongerief ingeschat als "matig". Een klein aantal dieren (n=36) kan een darmnaadlekkage ontwikkelen. Dit wordt ingeschat als ernstig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren worden gedood, waarna de weefsels worden uitgenomen voor onderzoek.

4 Drie V's

<p>4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.</p>	<p>Het bestuderen van de ingewikkelde interactie tussen immuuncellen, wondhelingsprocessen, en het effect op de groei van darmbacteriën hierop, is onmogelijk in een proefdier vrij systeem. Wel zoeken we in klinische samples van eerdere studies eerst uit wat de factoren zijn die geassocieerd zijn met de darmaadlekkinge en welke factoren dus een rol zouden kunnen spelen. Deze factoren testen we als eerste. Hiermee baseren we onze experimenten op echt klinisch relevante factoren. Ook zullen er voordat er experimenten in de diermodellen worden gedaan eerst tests worden gedaan in cellijnen en organoïden (in het lab gekweekte mini-organen) zodat we goede redenen hebben te verwachten dat deze tests ook in dieren succesvol gaan zijn.</p>
<p>4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.</p>	<p>We beperken het aantal dieren in het experiment op basis van eerdere studies, die aangeven in hoeveel dieren een verbetering meetbaar moet zijn om een duidelijk effect aan te tonen. Daarnaast wordt zorgvuldig het minimaal benodigde aantal groepen en aantal dieren per groep bepaald, om een vraag goed en volledig te kunnen beantwoorden.</p> <p>Zoals gezegd kiezen we de te testen variabelen uit naar aanleiding van eerdere klinische studies. Hieruit wordt als eerste een selectie gemaakt van veel belovende componenten die samenhangen met darmaadlekkinge en een verminderde darmmotoriek. Te denken valt aan microbiële componenten en stoffen die bacteriën uitscheiden.</p>
<p>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.</p>	<p>In deze studie kiezen we voor vrouwtjes, om gevechten tijdens experiment te voorkomen.</p> <p>De diermodellen zijn in eerdere studies getest en gevalideerd. Hierdoor kunnen wij met zekerheid stellen dat in deze diermodellen geschikt zijn om de benodigde doelen te behalen.</p>
<p>Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.</p>	<p>Vooraf aan de experimenten zal een test worden gedaan naar de beste, meest toepasselijke pijnbestrijding in dit model.</p> <p>De dieren worden regelmatig gecontroleerd (gewicht en gedrag) en als ernstig lijden wordt geconstateerd wordt het dier uit experiment gehaald en gedood.</p>

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

28 januari 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee
