



## Niet-technische samenvatting 2015129

### 1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project | Evaluatie en behandeling van pulmonale arteriële hypertensie.

1.2 Looptijd van het project | 5 jaar.

1.3 Trefwoorden (maximaal 5) |  
Aangeboren hartafwijkingen  
Behandeling  
Pulmonale hypertensie

### 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

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)

Dit project heeft als doel de prognose van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie ( PAH) te verbeteren.

Hier toe zullen wij:

1. de mechanismen bestuderen die een rol spelen bij het ontstaan en de progressie van PAH;
2. Door middel van nieuwe beeldvormende technieken de ziekteontwikkeling van PAH zo vroeg mogelijk in beeld brengen.
3. Nieuwe medicijnen testen die kunnen helpen PAH te voorkomen en genezen.

Pulmonale Arteriële Hypertensie (PAH) is een ernstige en progressieve (snel voortschrijdende) ziekte die leidt tot een abnormaal hoge bloeddruk in de longen. PAH kan meerdere oorzaken hebben. Het kan erfelijk zijn, maar ook ontstaan als gevolg van infecties of aangeboren hartafwijkingen. Bij alle vormen van PAH ontstaan er specifieke afwijkingen in de wand van de longbloedvaten. Hierbij zijn de middelgrote- en kleine longbloedvaten vernauwd ten gevolge van verhoogde spierspanning (vasoconstrictie), ongebreidelde groei van cellen en ontstekingsreacties in de longbloedvaten (proliferatie en inflammatie) en vorming van bloedstolsels. Hierdoor wordt het voor het hart steeds moeilijker om het bloed vanuit het hart naar de longen te pompen. Omdat de rechter hartkamer harder werkt, wordt de rechter hartkamer dikker (hypertrofie) en wijder (dilatatie). Als de rechterkamer de extra belasting uiteindelijk niet meer aan kan, leidt dit tot rechter hartfalen.

Hoewel er steeds meer medicijnen beschikbaar komen die de ziekte tot stilstand kunnen brengen en de kwaliteit van het leven van kinderen verbeteren, is er (nog) geen medicijn beschikbaar dat de ziekte kan genezen. PAH op de kinderleeftijd is een levensbedreigende ziekte. Ondanks behandeling overlijden er helaas nog steeds kinderen aan.

Omdat de klachten die zich bij PAH voordoen niet heel specifiek zijn en ook bij andere aandoeningen zoals astma, epilepsie, verminderde groei of vermoeidheid kunnen voorkomen, kan het gebeuren dat de diagnose pas in een laat stadium wordt gesteld. Behandeling in een zo vroeg mogelijk stadium is echter van groot belang om snel voortschrijden van de ziekte te voorkomen. De behandeling is gericht op het terugdringen van de druk en de weerstand in de longbloedvaten en het beperken van de specifieke longvaatafwijkingen.

### 3 Projectbeschrijving

- |   |   |
|---|---|
| 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 die voortkomen uit dit project bijdragen aan een verbeterde kennis over de mechanismen, het herkennen van het ziektebeeld en de behandeling ervan.   |
| 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | Dit project zal gebruik maken van ratten (geschat aantal: 1000).  |
| 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | Bij de dieren zal door middel van een operatie een hartafwijkingen worden nagebootst die leidt tot PAH. De operatie zal, ondanks goed ingestelde pijnstilling, kunnen zorgen voor pijn na de operatie. De nagebootste effecten van aangeboren hartafwijkingen zullen zorgen voor hartfalen; de dieren worden hierbij kortademig, houden vocht vast en zullen zich minder goed kunnen inspannen. |
| 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | Wij delen de dierproeven in op de schaal: matig.  |
| 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | Na de dierproef zullen de dieren worden gedood. De organen van de dieren zullen worden bewaard voor verder onderzoek. Dit materiaal kan dan in de toekomst voor eventuele andere onderzoeken worden gebruikt.   |

## 4 Drie V's

- |  |  |
|--|--|
| 4.1 <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom | Het doel van deze studie vereist langetermijnproeven met intacte dieren. Op dit moment is het niet mogelijk dierproefvrije alternatieven te gebruiken. Een belangrijke reden daarvoor is dat de bloedstroom door de longen en de reactie van de longvaten hierop een belangrijk onderdeel vormt van de ziekte. Dit kunnen we niet nabootsen in cel- of computermodellen. Ook de beeldvormende technieken en de medicijnen zullen eerst in dieren moeten worden getest voordat ze in de mensen kunnen |
|--|--|

proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

worden toegepast.

#### 4.2 **Vermindering**

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

Dierproeven op kleine schaal zullen ons veel informatie geven om de uiteindelijke grote onderzoeken optimaal in te richten met gebruik van een zo klein mogelijke groep dieren.

Door orgaanweefsel van de dieren na de experimenten op te slaan, kunnen we deze materialen in de toekomst voor nieuwe onderzoeken gebruiken zonder dat hier nieuwe dieren voor nodig zijn.

#### 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.

De proeven zullen worden uitgevoerd in ratten. Deze dieren zijn geschikt voor dit onderzoek omdat er zeer veel ervaring mee is opgedaan en de kennis erover groot is. Omdat ratten dieren zijn die algemeen gebruikt worden voor ziektemodellen, bestaat bovendien de mogelijkheid om orgaanweefsel op te slaan voor toekomstige experimenten.

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

Wij maken gebruik van goed ingestelde pijnstilling en verdoving bij de chirurgische ingrepen.

Als er mogelijk negatieve gevolgen ontstaan voor het welzijn van de proefdieren zullen wij het experiment zo snel mogelijk beëindigen. Hiervoor stellen wij heldere eindpunten op waarop wij inschatten dat het ongerief van de dieren het afgesproken niveau overschrijdt. Onder toezicht van een getrainde arts zullen de dieren regelmatig worden beoordeeld op symptomen passend bij PAH en hartfalen. Deze informatie is van belang voor het onderzoek, maar ook om de eindpunten goed in de gaten te kunnen houden.

De dieren zullen na aankomst in het lab een week rust krijgen om te wennen aan de omstandigheden. De dieren worden in groepen van maximaal vijf gehuisvest, in kooien met speeltjes. De dieren worden gehuisvest in een licht- en geluidsarme omgeving.

Alle ingrepen worden uitgevoerd onder algehele verdoving en er is sprake van adequate pijnstilling.

De dieren worden drie keer per week (en op indicatie vaker) gemonitord op tekenen van PAH en hartfalen.

Bij ernstige tekenen van falen (vermoeidheid, zichtbare kortademigheid) worden dieren gedood.

[

**5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

22 juli 2015

Beoordeling achteraf