



Niet-technische samenvatting 2016538

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Op zoek naar een veiliger en effectiever antistollingsmiddel |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Bloedstolling, bloedingen, trombose, antistolling |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- 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)
- Trombose is een veelvoorkomende ziekte van de bloedvaten die ernstige gevolgen kan hebben voor de patiënt. De behandeling bestaat uit het geven van antistollingsmiddelen ('bloedverdunners'). Een groot risico bij deze behandelingen is het ontstaan van bloedingen. Het optimale antistollingsmiddel heeft een makkelijke toediening methode (oraal) en is effectief in de behandeling van trombose zonder dat er risico is op bloedingen.
- Ondanks recente ontwikkelingen blijven bloedingen een groot klinisch probleem bij de behandeling van trombose. Dierexperimenteel onderzoek laat zien dat het mogelijk is trombose te remmen zonder dat een bloedingsrisico optreedt. Onderzoek van ons laboratorium en anderen laten mogelijk nieuwe

aangrijpingspunten zien die tot nieuwe antistollingsmiddelen zouden kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om de nieuwe antistollingsmiddelen met elkaar en met de bestaande middelen te vergelijken.

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

Een antistollingsmiddel dat veilig en effectief is, zal zeer zeker van belang zijn, vooral gezien de nog steeds aanwezige bloeding complicaties bij de huidige middelen.

Ons doel is om de optimale antistollingsbehandeling te vinden die zowel effectief als veilig is in de behandeling van trombose. Door dit onderzoek verwachten wij uiteindelijk een bijdrage te kunnen leveren in de zoektocht naar de optimale behandeling van trombose in patiënten

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

De experimenten zullen worden uitgevoerd in muizen. Het project bestaat uit 4 delen. Op basis van ervaring gaan wij uit van 8 muizen per groep. Het totale aantal dieren wordt geschat op 1265 voor dit gehele project.

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

De verwachte negatieve gevolgen zullen gering zijn omdat de muizen voor de meeste experimenten onder verdoving zijn. We verwachten geen negatieve gevolgen voor het welzijn van de muizen als gevolg van een behandeling. In één van de trombose modellen kan het welzijn worden aangetast. Wij zullen daarom eerst onderzoeken of het mogelijk is om dit model te verbeteren, waardoor het welzijn van de muizen uiteindelijk minder zal worden aangetast. Mocht verfijning voor dit model niet lukken, zal dit model niet verder worden gebruikt.

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

Wij schatten het zwaarste ongerief op matig. Het zwaarste ongerief zal ongeveer bij 20% van de muizen plaatsvinden. De overige muizen ondervinden licht (40%) of geen (=terminaal) (40%) ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Om de gevormde stolsels te kunnen analyseren zullen organen verwijderd moeten worden. De muizen zullen dus als onderdeel van het experiment gedood worden.

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

Het effect van antistolling op het voorkomen van trombose en het daarbij behorende risico op bloedingen in een proefdiermodel kan helaas niet op een adequate manier in vitro bestudeerd worden. Tot nu toe zijn wij niet in staat om het complexe samenspel tussen stollingseiwitten, de vaatwand, stroming van het bloedvat e.d. in het ontstaan van trombose in vitro na te bootsen, waardoor wij genoodzaakt zijn om dit te bestuderen met behulp van een

gebruikt kunnen worden.

proefdiermodel.

4.2 **Vermindering**

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

De methode die wij toepassen voor het testen van de veiligheid geeft een verbeterde nauwkeurigheid en gevoeligheid dan eerder gebruikte testen.. Door de verbeterde nauwkeurigheid en gevoeligheid zijn minder muizen nodig per groep. Statistische analyses zullen worden gebruikt om te bepalen hoeveel muizen er nodig zijn om toeval van de resultaten uit te sluiten. De groepen zullen verder zoveel mogelijk gelijk worden gehouden met betrekking tot de leeftijd, geslacht, genetische achtergrond etc. om de variatie tussen de dieren, en daarmee het benodigde aantal dieren, te beperken. Verder zullen wij controleren of door de ervaring die opgedaan wordt met de verschillende modellen de spreiding minder wordt, waardoor wellicht nog minder muizen 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 experimenten zullen worden uitgevoerd in muizen. Er zijn verschillende trombosemodellen beschreven in muizen, die de humane situatie goed kunnen nabootsen. Daarnaast zijn er technieken beschikbaar voor muis waarbij de vorming van een stolsel in real-time gevolgd kan worden. De muis is daarom uitermate geschikt om de processen betrokken bij trombose in een compleet organisme te kunnen bestuderen. Bovendien zijn er voor muizen voor onze specifieke onderzoeksvragen veel meer laboratoriumtools beschikbaar in vergelijking met bijvoorbeeld ratten.

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

Onder verdoving worden verschillende testcomponenten toegediend. Muizen zijn onder verdoving als de trombose wordt geïnduceerd en zullen hier niet meer uit ontwaken. Hierdoor ondervinden de muizen geen pijn of angst tijdens de experimenten en het termineren. Muizen waarbij spontane veneuze trombose wordt geïnduceerd worden behandeld met pijnstilling gedurende het experiment zodat zij geen onnodig ongerief zullen ondergaan.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

1 augustus 2016

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee