Centrale Commissie Dierproeven

Niet-technische samenvatting 20172744

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Evaluatie van een omleidingsvat gemaakt van een bioafbreekbaar materiaal voor bypass operaties
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Bioafbreekbaar, bypass, hartomleiding, kransslagader

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)

De doelstelling van het project is het testen van een bioafbreekbaar bloedvat in een relevant diermodel ten behoeve van bypass (of hartomleidings) operaties. Een veelvoorkomende ziekte aan het hart- en vaatstelsel is coronaire hartziekte. Dit is een aandoening waarbij de kransslagader, welke het hart van bloed voorziet, verstopt is. Hierdoor wordt de bloedtoevoer naar het hart belemmerd, wat kan resulteren in ernstige en vaak ook levensbedreigende situaties. Een hartomleidings operatie, waarbij eigen bloedvaten kunnen worden gebruikt als een omleiding van de verstopte kransslagader is dan een mogelijke optie. Veel van deze patienten hebben

		meer dan een enkele verstopping, en hebben daardoor ook meerdere bloedvaten nodig. De voornaamste beperking in patienten die meerdere omleidingen nodig hebben is de beschikbaarheid van gezonde bloedvaten. Het doel van de voorgestelde studie is om bloedvaten, welke gemaakt zijn van een afbreekbaar polymeer, te testen als alternatief voor de hedendaagse middelen die gebruikt worden tijdens een bypass operatie. Het afbreekbare bloedvat zal langzaam afbreken terwijl er tegelijkertijd nieuw weefsel wordt gevormd dat dit afbreekbare bloedvat vervangt. Na verloop van tijd beschikt de patient over een nieuw gevormd bloedvat met de eigenschappen van natuurlijke bloedvaten, welke minder snel zullen verstoppen dan de hedendaagse commerciele beschikbare middelen. Een ander voordeel is dat deze omleidingsvaten vooraf, en in verschillende maten, gemaakt kunnen worden, zodat ze per direct beschikbaar zijn voor elke patient. De studie richt zich op een volledige omleiding, waarbij geen enkel bloedvat van het schaap zelf gebruikt wordt. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een buigbaar bioafbreekbaar bloedvat. Er wordt een omleiding aangelegd vanaf de aorta naar de kransslagaderin het hart, welke het hart van bloed voorziet. Dit geeft inzicht in de verbinding tussen de bloedvaten van het schaap zelf (de aorta en de kransslagader) en de bioafbreekbare vaten. Ook levert het data over de snelheid waarmee het nieuwe bloedvat afbreekt, en hoe en welk soort weefsel er gevormd wordt.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Tijdens deze studie zal er gekeken worden naar de functionaliteit van deze polymere omleidingsvaten. Deze vaten zullen door het lichaam bekleed worden met lichaamseigen weefsel. Na verloop van tijd is het omleidingsvat omgezet tot een geheel lichaamseigen bloedvat. Dit maakt de kans op afstoting erg klein, en draagt bij aan de duurzaamheid door bijvoorbeeld verminderd risico op complicaties zoals verstoppingen. Verder zullen ook de weefselvorming en de snelheid waarmee het omleidingsvat afbreekt onderzocht worden. Dit zal verder bijdragen aan de ontwikkeling van deze bioafbreekbare bloedvatbeschikbaarheid van omleidingsvaten. Het voordeel van bioafbreekbare vaten ten opzichte van de hedendaags beschikbare vaten is dat de patient zijn eigen vaten kan behouden en daardoor minder wonden zal hebben in het been, daar waar anders een bloedvat geoogst dient te worden. Dit zou tevens kunnen resulteren in risico op complicaties (bijv. slechte circulatie in het been). Ook zullen de kosten voor de gezondheidszorg verminderen vanwege de duurzaamheid van de bloedvaten, de te verwachten minder aantal re-operaties en heropnames wat resulteert in een vermindering van het aantal behandelingen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Schapen, Swifter ras, volwassen, aantal=60
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het	Als gevolg van de operatie zullen de dieren pijn aan de wond hebben, echter zal deze onderdrukt worden met behulp van pijnstillers. Daardoor zijn de negatieve gevolgen voor de dieren minimaal.

	welzijn van de proefdieren?	Tijdens het verloop van de studie zullen er op verschillende tijdspunten niet-belastende technieken gebruikt worden, waarbij er aangetoond kan worden dat de bloedvaten open zijn. Deze ingreep gebeurd onder een lichte narcose. Om het ongerief zoveel mogelijk te beperken zal deze ingreep maximaal 7 keer uitgevoerd worden. Ook zullen er beelden van het hart gemaakt worden om de functionaliteit van het hart te monitoren.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Ernstig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren worden onder nacrose gedood. Het is noodzakelijk om de dieren te doden omdat we behalve de graft, ook willen bekijken of er negatieve effecten worden gevonden in de organen van de dieren.

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.	Voor deze studie is het noodzakelijk om dieren te gebruiken, aangezien de functionaliteit van het afbreekbare bloedvat alleen getest kan worden in een omgeving met bloed met daarin allerlei complexe componenten zoals levende cellen welke zowel het weefsel aanmaken als de graft afbreken.
4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Voorafgaand aan deze studie zijn er de noodzakelijke testen in het laboratorium uitgevoerd op het afbreekbare bloedvat. Er is gekeken welk materiaal het beste gebruikt kan worden, hoe snel het afbreekt in het laboratorium, en er is getest met het maken van omleidingen met behulp van dit materiaal op cadavers. Door dit eerst uit te voeren in het laboratorium hebben we veel dieren kunnen besparen en is er nu maar een relatief kleine groep nodig om het materiaal ook in levende dieren te testen. De technische uitvoerbaarheid van de operatie is getest op zowel kadavers als op dieren onder narcose. Hierbij is er al aangetoond dat het mogelijk is om de bloedvaten op een goede manier te kunnen plaatsen in het dier. Acute testen in dieren hebben verder laten zien dat de bloedvaten niet verstopt raken binnen 4 uur, wanneer er de juiste medicatie werd gebruikt. Eerdere chronisch studies met hetzelfde materiaal in schapen, waarbij een deel van een halsbloedvat van het schaap werd verwijderd en er een afbreekbaar bloedvat voor in de plaats werd gezet, hebben laten zien dat er geen problemen optraden met hoge bloedstroom tot en met 6 maanden. Echter, omdat de voorgaande studies gebruik maakten van bloedvaten met een grotere diameter, en omdat de locatie (en daardoor ook de bloedstroom) anders is dan in deze nieuwe studie zullen er dieren nodig zijn om informatie te verzamelen over de bloedvaten zoals ze uiteindelijk ook bij humane patienten gebruikt zullen worden. Doordat al deze testen grondig uitgevoerd zijn, hebben we nu niet veel schapen nodig om de onderzoeken uit te voeren met kleine diameter

		omleidingsvaten en lage bloedstroom vergelijkbaar met de menselijke bypass operatie. Met deze voorbereidende studies hebben we meer zekerheid dat het voorliggendeonderzoek zal slagen.
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 keuze voor het schapenmodel is gemaakt omdat dit een veelgebruikt model is voor de evaluatie van veiligheid en functionaliteit van producten die bloedvaten en hartkleppen vervangen. Schapen zijn hier erg geschikt voor omdat de anatomie erg lijkt op die van mensen. Pilot proeven op schapen zijn uitgevoerd om de technische uitvoerbaarheid te bepalen. Tijdens de studie zullen er op verschillende tijdspunten niet-belastende technieken gebruikt worden, waarbij er aangetoond kan worden dat de bloedvaten open zijn. Deze ingreep gebeurd onder een lichte narcose. Om het ongerief zoveel mogelijk te beperken zal deze ingreep maximaal 7 keer uitgevoerd worden.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De operatie zal steriel worden uitgevoerd, wat het risico op infecties zal verlagen. Na de operatie zullen de dieren intensief in de gaten worden gehouden, vergelijkbaar met een open-hart operatie bij humane patienten. Pijn- en infectiebestrijding wordt gegeven tijdens de eerste dagen na de operatie. Hierna zijn er geen negatieve gevolgen voor de dieren meer te verwachten. Direct na de operatie zullen de dieren kort alleen gehuisvest worden om ze zo goed mogelijk te kunnen verzorgen. Zodra ze voldoende opgeknapt zijn (binnen enkele dagen) zullen ze weer gehuisvest worden in groepen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	30 oktober 2017
Beoordeling achteraf	Ja
Andere opmerkingen	Nee