



Niet-technische samenvatting 2016636

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ziekteverloop en behandeling van verhoogde bloeddruk in de longen
1.2 Looptijd van het project	01-02-2017 t/m 01-02/2022
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Pulmonale hypertensie, hartfalen, rechter ventrikel, longen

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
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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)	Pulmonale Hypertensie (PH), ofwel een verhoogde bloeddruk in het longvaatbed, is een zeer ernstige, progressieve ziekte die te vaak pas laat gediagnosticeerd wordt, en waarvoor nog geen genezing mogelijk is. Bij deze ziekte veranderen de kleine bloedvaatjes in de longen van structuur, waardoor het voor het hart moeilijker wordt om het bloed door de longen te pompen. Het hart van PH-patiënten moet daardoor extra hard werken waardoor ze uiteindelijk overlijden aan falen van de rechter hartkamer. Het is nog onduidelijk waarom sommige patiënten met PH heel snel overlijden aan de ziekte, en het ziekte verloop bij andere patiënten veel trager gaat. Het doel van dit onderzoek is om
---	--

1. het ontstaan van PH beter te begrijpen en de diagnose vroeger te kunnen stellen
2. beter te kunnen voorspellen hoe PH in een patiënt gaat verlopen (prognose)
3. behandelingen te ontwikkelen die de veranderingen in het longvaatbed vertragen of omkeren
4. behandelingen te ontwikkelen die de rechter hartkamer ondersteunen om het bloed door de longen te pompen

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

PH kan veroorzaakt worden door verschillende aandoeningen. In dit project wordt onderzoek gedaan naar drie vormen van PH, namelijk PH ten gevolge van een longembolie, PH ten gevolge van linker hartziekten en PH ten gevolge van een verstoorde longontwikkeling na de geboorte. Patiënten met deze aandoeningen ontwikkelen niet allemaal PH, maar het is op dit moment niet voorspelbaar welke patiënten op de lange termijn wel en welke patiënten geen PH zullen ontwikkelen. Met dit onderzoek verwachten we beter te kunnen voorspellen welke patiënten PH gaan ontwikkelen, en hoe snel de veranderingen in het longvaatbed gaan. Daarnaast verwachten we dat de therapieën die ontwikkeld worden in dit onderzoek de veranderingen in het longvaatbed kunnen vertragen en daarmee de kwaliteit van leven en de levensverwachting van patiënten met PH verbeteren. Tenslotte kunnen we aan het einde van dit onderzoek een uitspraak doen of het mechanisch ondersteunen van de rechter hartkamer een zinvolle therapie kan zijn voor patiënten met PH.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Dit project zal worden uitgevoerd in maximaal 436 varkens

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

De proefdieren zullen ongerief ervaren tijdens het bijkomen uit de operatie. Net als patiënten met PH, kunnen de proefdieren kortademig worden door de ontwikkeling van PH, en zal een aantal dieren geëuthanaseerd worden i.v.m. het optreden van rechter hart falen. Ook kan het wel voorkomen dat dieren moeten worden geëuthanaseerd indien inwendige katheters voor metingen aan hart en longen geïnfecteerd raken.

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

Het ongerief voor de proefdieren wordt ingeschat als matig.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Na afloop van de experimenten worden de dieren geëuthanaseerd en zal hart- en longweefsel worden verzameld voor verder onderzoek.

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.	Met de dierexperimenten zoals beschreven in deze aanvraag willen we de veranderingen van het hart en het vaatstelsel bestuderen in respons op pulmonale hypertensie. Dit is een ziekteproces dat langzaam ernstiger wordt en waarvan van te voren onbekend is hoe precies het verloop zal zijn. Hierdoor is een langdurig <i>in vivo</i> diermodel nodig en kan er geen gebruik gemaakt worden van simulatieprogramma's of studies <i>in vitro</i>.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Doordat de dieren chronisch geïstrumenteerd worden, kunnen herhaalde metingen in de tijd, binnen één dier worden verricht in wakkere toestand. Ook kan binnen één dier zowel het ontstaan van PH als de therapeutische behandeling vervolgd worden. Daarnaast kan de afwijkende bloeddruk en hartfunctie direct gekoppeld worden aan diverse biomarkers in het bloed, hart en longweefsel binnen één dier. Dit vergroot de power van de statistische berekeningen, waardoor minder dieren nodig zijn om de vraagstelling te beantwoorden.
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.	Aangezien gebleken is dat bij knaagdieren de ontwikkeling van PH anders verloopt dan bij mensen, zullen wij dit onderzoek verrichten in het varken. Bij deze diersoort bestaat wel grote overeenkomst met het humane cardiovasculaire systeem. PH wordt geïnduceerd op drie verschillende manieren. De PH die zo ontstaat lijkt sterk op verschillende vormen van PH zoals die bij de mens ook voorkomen. Door verschillende vormen van PH binnen dezelfde diersoort en binnen het zelfde laboratorium met elkaar te vergelijken kunnen uitspraken gedaan worden over overeenkomsten en verschillen van deze vormen van PH. De metingen aan de dieren stellen ons in staat om het ziekteverloop en daarmee het dierenwelzijn goed te bewaken.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	We laten de dieren wennen aan de omstandigheden om stress te minimaliseren. De varkens gedragen zich sociaal en zijn met beloningen te trainen. De chirurgische ingreep verloopt steriel en onder algehele narcose en peri-operatieve pijnstilling met onder andere opiaten wordt toegepast. Als ernstig hartfalen ten gevolge van PH optreedt wordt het dier tijdig uit proef genomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum 15 februari 2017

Beoordeling achteraf Nee

Andere opmerkingen

|Nee |