

Bilaga 1 – Mall/Rubriker för den populärvetenskapliga sammanfattningen

Titel

Akuta effekter av peritonealdialys via implanterad PD-kateter

Sökord (key words, max 5)

Peritoneum peritonealdialys

Syftet med försöket (enligt artikel 5 Direktiv 2010/63/EU)

Translationell forskning med syftet att behandla sjukdom hos människa

Syftet för försöket(enligt artikel 5 Direktiv 2010/63/EU)

För testning och utveckling av effekt och säkerhet av läkemedel

Beskriv försökets mål (de vetenskapliga frågorna, eller de vetenskapliga, kliniska behoven som ska mötas)

Peritonealdialys är en teknik att behandla annars dödlig njursvikt. Metoden kan hanteras av patienten i hemmet, med mindre risk än alternativet hemodialys som normalt kräver sjukhusvård.

Kliniska studier har visat att en del patienter under peritonealdialys (PD) utvecklar kroniska inflammationstillstånd i bukhinnan (peritoneum). Detta leder till att peritoneums egenskaper förändras så att behandlingen måste avbrytas och patienterna tvingas övergå till hemodialys (konventionell dialys av blodet). I vår djurmodell har vi studerat kroppens akuta reaktion på PD. Dessa studier har lett till upptäckten av att natriumcitrat som tillsats i PD-vätska förbättrar effektiviteten (vattenutbytet av dialysen) vilket direkt kunnat överföras till människa. En klinisk studie av PD-vätska med citrat tillsats har visat positiva resultat och vi utvecklar nu PD-vätskor enligt citratkonceptet för kliniska prövningar.

Vi har inte kunnat klarlägga verkningsmekanismerna hos citrat och studier med denna inriktning har lett till en ny upptäckt, nämligen att kroppen reagerar med neurogen inflammation på PD-vätskeexponering och denna reaktion påverkar dialysprocessen. Vi kan nu ytterligare effektivisera dialysen genom att reglera den neurogena inflammationen med olika läkemedel.

De aktuella djurförsöken syftar till att kartlägga dos-respons och kinetik för citratbaserade PD-vätskor och att studera hur läkemedel med specifika effekter på neurogen inflammation påverkar olika komponenter i dialysprocessen.

Vilka potentiella nyttor förväntas komma ur försöket (vilka vetenskapliga framsteg kommer att nås, hur kan människor eller djur dra nytta av försöket)?

Förbättrad teknik för peritonealdialys kan öka effektiviteten och varaktigheten av denna behandlingsform som inte kräver sjukhusvård. De patienter som behandlas med peritonealdialys kommer att få mindre biverkningar och bättre livskvalitet. I ett globalt perspektiv kommer tillgängligheten av peritonealdialys att öka så att människor med njursvikt i låg- och medelinkomstländer kommer att få ökad livslängd.

Vilka arter ska användas, och hur många djur?

Råtta, Sprague-Dawley, 200 st

Vilka är de förväntade negativa effekterna på djuren och vilken är den förväntade svårighetsgraden?

Djuren opereras i samband med kateterinläggning under narkos och får sedan postoperativ smärtlindring. Katetern förs, efter hudsnitt, in genom ett litet hål i bukens muskellager och dras under huden upp till nacken där den täcks av hud. Vi har inte observerat några beteendeförändringar hos djuren efter dessa operationer.


I början av experimentet görs injektion och eller blodprovstagning i svansven och injiceras under narkos 20 ml PD-vätska (motsvarar de 2 liter som ges till människa) vilket leder till en knappt mätbar tryckökning i buken (mindre än 5 mm Hg). Inga beteendeförändringar har observerats hos djuren efter detta. Under experimentet sövs djuren vid 1 – 3 tillfällen för provtagning från PD-katetern. Sövningen stressar djuren men enstaka sövning betraktas normalt som ringa svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer jag svårighetsgraden som måttlig eftersom den inledande kateteroperationen kräver ett hudsnitt om c:a 5 cm och därför inte säkert kan betraktas som ett smärre ingrepp. Sövningarna under experimentet faller inte heller med säkerhet under rubriken ringa svårighetsgrad eftersom de upprepas 1-3 gånger under 4 timmar.

3R-aspekter

1. Ersätta (Replace)

Peritonealdialys kräver tillgång till bukhåla, bukhinna och intakt cirkulation i en flercellig organism med fysiologi jämförbar med människans.



2. Begränsa (Reduce)

Förklara hur man har försäkrat sig om att använda så få djur som möjligt.

Vi har stor erfarenhet av modellen och gör statistiska powerberäkningar inför varje delstudie.

3. Förfina (Refine)

Förklara valet av art och varför den valda djurmodellen är den mest förfinade. Beskriv de insatser som gjorts för att minimera välfärdskostnaderna för djuren.

Modellen är internationellt etablerad och vår version är den mest förfinade som finns beskriven. Vi använder dubbla radioaktiva volymindikatorer, vilket vi är ensamma om, och gör analysen med hjälp av den mest förfinade teoretiska modellen (tre-pormodellen) som av andra forskargrupper bara används på människa.

Följande ska fyllas i av nämnden

Försöket ska utvärderas i efterhand Ja Nej

Eventuella tillägg eller ändringar som nämnden har beslutat