

NETECHNICKÉ SHRUTÍ PROJEKTU POKUSŮ dle EK (od 2021)

Název projektu pokusů

Účinnost progresivní longitudinální komprese vytvořené pomocí magnetu v léčbě anastomotické striktury – pilotní projekt

Doba trvání projektu pokusů v měsících	11
Klíčová slova	magnet
Crohnova nemoc	striktura střevní anastomózy
miniprase	0

Účely projektu pokusů

Translační a aplikovaný výzkum: Gastrointestinální poruchy včetně jater u lidí [PT26]

0

Použití pro legislativní účely a běžnou výrobu: Kontrola kvality (včetně zkoušení bezpečnosti a účinnosti šarže) [PRQC]

0

Cíle projektu pokusů

Cílem experimentální studie je na prasečím modelu recidivy Crohnovy choroby zhodnotit proveditelnost, bezpečnost a účinnost magnetické komprese v léčbě striktury střevní anastomózy.

Potenciální přínosy projektu pokusů

Incidence Crohnovy nemoci dlouhodobě kontinuálně roste (N.A. Molodecky et al, 2012). Zhruba u poloviny pacientů si toto onemocnění vyžádá operační výkon v průběhu 10 let od diagnózy (Folkis AD et al, 2013). Až 90% pacientů, kteří podstoupí střevní resekci pro Crohnovu chorobu, trpí endoskopicky viditelnou recidivou v oblasti anastomózy (Regueiro M et al, 2015). Pokud v rámci recidivy dojde k rozvoji fibrotické striktury, efekt medikamentózní léčby je minimální (Van Assche G et al, 2004).

Současné možnosti léčby recidivy v anastomóze jsou buďto další operační výkon nebo endoskopická intervence (Gajendran M et al, 2018). Konvenční chirurgická léčba, která zpravidla zahrnuje re-resekcí postiženého segmentu střeva je nákladná, je zatížená rizikem pooperačních komplikací a opětovného relapsu (Cohen RD et al, 2000).

V současné době je v rámci endoskopické léčby nejpoužívanější technika balonová dilatace. Většina pacientů však musí tento zákrok podstupovat opakovaně, u 4% z nich dojde během dilatace k perforaci a zhruba třetina musí být nakonec stejně operována (Navaneethan U et al, 2016).

Léčba striktury v anastomóze pomocí magnetické komprese by mohla být účinnější a méně invazivní než klasický operační výkon.

Postupy, které budou na zvířatech zpravidla používány

- vytvoření chemického modelu anastomotické stenózy: iniciální operace vytvoření anastomóz + následné lokální aplikace kyseliny TNBS a fenolu (4 měsíce)
 - 3-4 týdny rekonvalescence
 - potenciální terapie: zavedení magnetů + následné sledování (10 dní)
 - utracení
- Celkem max 6 měsíců.

Předpokládané dopady / nepříznivé účinky na zvířata, a doba trvání těchto účinků

Nejsou očekávány závažné nežádoucí účinky u zvířat. Klasifikace závažnosti je střední z důvodu provádění chirurgického zákroku (2x minilaparotomie) a endoskopií v celkové anestezii. Všechny intervence a vyšetření budou probíhat v celkové anestézii po premedikaci v kotci. Chirurgický výkon by neměl významně ovlivnit kvalitu života zvířete. Restrikce příjmu potravy bude omezena pouze na noc před operačním výkonem.

Zvířata budou po intervencích dostávat léky s protizánětlivým a analgetickým účinkem Tramal, Vetalgin nebo Flunixin (i.m.). Při jakémkoliv zhoršení zdravotního stavu bude zvířatům podáván Fentanyl nebo Tramal (i.m.) nebo budou bezodkladně utracena.

Druhy a přibližné počty zvířat, jejichž použití se předpokládá, a předpokládaná závažnost pokusu

Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat podle závažnosti			
	Nenabude vědomí	Mírná	Střední	Závažná
prasata (<i>Sus scrofa domesticus</i>) [A14]	0	0	8	0

0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
0	0	0	0	0
Druhy a přibližné počty zvířat, která nebudou na konci pokusu usmrcena, a předpokládané nakládání s nimi				
Druh zvířat	Odhadovaný počet zvířat			
	Opětovné použití	Navrácení do chovu, do přírodního stanoviště	Do zájmového chovu	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
0	0	0	0	
Důvody pro výše uvedené nakládání se zvířaty				
Po ukončení experimentů budou zvířata předávkována anestetikem a vykrvena a odebrány vzorky pro histologické analýzy.				
Uplatňování 3R				
Nahrazení používání zvířat				
K tomu, aby mohla být léčba stenotické anastomózy pomocí progresivní komprese pomocí dvou magnetů zavedena do běžné klinické praxe, je nutné provést pilotní studii proveditelnosti na relevantním experimentálním modelu. S ohledem na charakter chirurgického výkonu a nutnost následných endoskopických vyšetření, je použití velkého zvířecího modelu (miniprase) nezbytné a nelze nahradit žádnou alternativní metodou. Výsledky experimentu na praseti jsou aplikovatelné pro lidské subjekty.				
Omezení používání zvířat				
V rámci pilotního projektu bude použito maximálně 8 zvířat. Vzhledem k tomu, že se jedná o první použití této nové techniky na uvedeném modelu, předpokládáme riziko technických problémů a selhání (2-3 zvířata). Předpokládáme dokončení follow-up minimálně u 4 zvířat. Pokud dojde k naplnění sestavy během prvního termínu, nebudou další zvířata použita. Model recidivy Crohnovy choroby byl stejným pracovním týmem vytvořen a testován v minulých letech. Předpokládaná míra jeho selhání modelu jako takového je minimální.				
Šetrné zacházení se zvířaty				
Operace bude probíhat v celkové anestézii po premedikaci v kotci. Chirurgický výkon by neměl významně ovlivnit kvalitu života zvířete. Restrikce příjmu potravy bude omezena pouze na noc před operačním výkonem. Všechna endoskopická vyšetření budou prováděna v celkové anestézii. Zvířata budou po intervencích dostávat léky s protizánětlivým a analgetickým účinkem Tramal, Vetalgin nebo Flunixin (i.m.). Při jakémkoliv zhoršení zdravotního stavu bude zvířatům podáván Fentanyl nebo Tramal (i.m.) nebo budou bezodkladně utracena.				
Použité druhy zvířat - vysvětlení				

Miniaturní prase je charakterem tkání a anatomií blízké podmínkám humánní medicíny. Současně je pro ověření bezpečnosti a léčebné účinnosti terapie střevní anastomotické striktury pomocí magnetů z etických a ekonomických důvodů nejvhodnější alternativou v porovnání s nehumánními primáty. Výsledky těchto experimentů budou sloužit pro udělení povolení pro klinické experimenty na lidech. Podobná velikost tenkého a tlustého střeva a vytvořené striktury anastomózy u miniaturního prasete umožní určit vhodnost terapie pomocí magnetů u lidí . Budou použiti jedinci obou pohlaví tělesné hmotnosti cca 40-60 kg, jednak intaktní zvířata nebo zvířata z jiných mírně až středně závažných experimentů, u kterých nedošlo k narušení tělních dutin například experimenty na kůži případně svalově-kosterním aparátu po uplynutí několikátýdenní (5-8 týdnů) rekonvalescence.