

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Verbetering van blaaskanker behandeling
1.2	Looptijd van het project	1-5-2019-1-5-2024
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Blaaskanker, behandeling, ratten, chemotherapie, immunotherapie

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 of het welzijn van mens of dier
- 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)	<p>Jaarlijks krijgen in Europa 124.000 patiënten blaaskanker. Oppervlakkig blaaskanker, die ongevoelig is voor blaasspoelingen met chemotherapie of immunotherapie, en blaaskanker die al is doorgroeid tot in de diepere spierlaag van de blaas, kunnen het best worden behandeld door het operatief verwijderen van de blaas.</p> <p>Helaas is de bestaande behandeling voor blaaskanker onvoldoende effectief. Gemiddeld 30% van de patiënten die een blaasverwijdering hebben ondergaan leven niet meer vijf jaar na een dergelijke operatie. Daarnaast is de gemiddelde leeftijd van blaaskanker patiënten over de 70 jaar oud en hebben deze patiënten ook vaak andere serieuze aandoeningen. Daarom komen veel patiënten niet in aanmerking voor een operatie. Patiënten kunnen ook worden behandeld met chemotherapie, dit zijn medicijnen die kankercellen doden of hun celdeling remmen. Aan het geven van chemotherapie via het infuus zitten helaas ook nadelen, zo kan chemotherapie andere organen zoals de nieren, het hart, de lever of de hersenen aantasten. Een nieuwe therapie voor blaaskanker is immunotherapie, dit zijn medicijnen die een afweerreactie tegen kankercellen stimuleren. Helaas werkt deze behandeling maar in de minderheid van de patiënten. Vanwege deze redenen zijn er betere behandelingen nodig.</p> <p>In dit project willen we lokale werking van chemotherapie en de werking van immunotherapie verbeteren.</p> <ol style="list-style-type: none">1. In het eerste deel van het onderzoek zal er een nieuwe manier worden onderzocht om chemotherapie direct bij de blaas af te leveren, zonder dat andere organen hieraan worden blootgesteld. Dit kan door speciale kleine vetbolletjes waar chemotherapie in zit opgelost toe te dienen via het infuus. Wanneer tegelijkertijd de blaas wordt opgewarmd met een katheter (slangetje in de blaas) tot 42°Celsius, zullen de vetbolletjes juist daar kapot gaan en zal de chemotherapie alleen in het blaasweefsel in hoge concentratie vrijkomen.2. In het tweede deel van het onderzoek wordt onderzocht hoe het effect van immunotherapie kan worden verbeterd. Het doel is door immunotherapie te combineren met andere stoffen die voor een reactie van het immuunsysteem van het lichaam zorgt, dat de effectiviteit toeneemt.3. In het derde deel van het onderzoek zullen twee van de voorgaande behandelingen (uit deel 1 en 2) worden gecombineerd. We denken dat het anti-tumor effect toeneemt, omdat de twee type behandelingen op een andere manier werken (namelijk de celdeling van kankercellen remmen en de afweerreactie van het lichaam stimuleren).
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	<p>Het verbeteren van chemotherapie door het toe te dienen in vetbolletjes en het te combineren met warmte, het verbeteren van immunotherapie door het te combineren met andere stoffen die de reactie van het immuunsysteem versterken, en door het combineren van chemotherapie met immunotherapie worden er nieuwe mogelijkheden voor blaaskanker behandeling ontwikkeld. Het voordeel is dat patiënten geen operatie meer hoeven te ondergaan en ze geen nadelige effecten van chemotherapie via het infuus hebben.</p>

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Ratten, 1680
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Er worden blaastumoren gemaakt bij de ratten, hier kunnen ze ongemak van ondervinden of het kan pijn doen. Ook kunnen injecties met medicatie, het kijken in de blaas met een mini camera, het plaatsen van een slangetje in de blaas, het toedienen van medicatie in de blaas en het verwarmen van de blaas leiden tot pijn. Van blaasbehandelingen kunnen de ratten ook plasproblemen krijgen zoals vaker plassen. De vetbolletjes met chemotherapie kunnen zorgen voor een allergische reactie. Immunotherapie kan ervoor zorgen dat ratten ontstekingsreacties krijgen bijvoorbeeld in de longen of de darmen. De behandeling kan er ook voor zorgen dat de ratten afvallen of ziek worden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Uit ervaring met eerdere experimenten met dit diemodel, weten we dat maximaal 20% van de ratten ernstig ongerief kunnen ervaren. Dit komt omdat ratten pas zichtbare verschijnselen vertonen dat ze ziek zijn, als ze al bijna dood gaan. Waarschijnlijk hebben ze dan al langer ernstig ongerief ervaren. Helaas kan dit niet worden voorkomen door de ratten vaker te controleren. De overige 80% van de dieren zullen matig ongerief ervaren door de behandelingen die ze ondergaan (chemotherapie, immunotherapie en/of het opwarmen van de blaas).
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De ratten zullen worden gedood voor het verzamelen van weefsel.

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.	Bij deze nieuwe (combinatie)behandelingen tegen blaaskanker is het onvermijdelijk om dieren te gebruiken. De effectiviteit van de behandeling kunnen alleen worden onderzocht in levende dieren omdat deze afhankelijk is van bijvoorbeeld de bloedtoevoer naar een tumor en de afbraak van medicijnen van de lever en de nieren. Dit kan niet worden nagebootst in celkweken in het laboratorium of blazen van dode dieren of mensen.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Om het aantal ratten zo laag mogelijk te houden, zullen we eerst zoveel mogelijk onderzoek doen met behulp van celkweken en we hebben bovendien zorgvuldig berekend hoeveel ratten nodig zijn. Door uitgebreid onderzoek met celkweken in het laboratorium kan bijvoorbeeld al een indicatie worden gekregen van welke dosis van de medicijnen effectief zijn. Daarnaast hebben we overleg gehad met een statisticus, en hebben we zorgvuldig berekend hoeveel ratten nodig zijn om de onderzoeksvraag te beantwoorden om niet teveel ratten te behandelen.

- 4.3 **Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersoort(en) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.
- De rat is voor de doelstelling van dit project het meest verfijnde diersoort. In dit onderzoek is het belangrijk om te bezien of de nieuwe (combinatie)behandeling beter werkt tegen blaaskanker dan bestaande behandelingen. De rat is een diersoort waarin we blaastumoren kunnen laten groeien en dus kan het effect van de therapie worden bepaald. Bovendien is het mogelijk om bij (vrouwelijke) ratten in de blaas naar tumoren te kijken met een zeer klein cameraatje (cystoscoop) en om bij hen een katheter (slangetje in de blaas) te plaatsen die nodig is voor de blaasbehandelingen die worden onderzocht.
- 4.4 Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.
- De ratten zullen in groepen worden gehuisvest met vrije toegang tot voedsel en drinkwater. De ratten zullen twee keer per week worden gewogen en twee keer per dag worden gecontroleerd op symptomen zoals ziek zijn, bloed bij de urine of diarree. Indien de ratten veel ongerief hebben die niet kan worden behandeld (zoals gewichtsverlies of ziek zijn), dan zullen de dieren gedood.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum | 14 november 2019

Beoordeling achteraf | Ja

Andere opmerkingen | Nee