



Niet-technische samenvatting 20197945

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Langdurig verhoogd cardiovasculair risico door chemotherapie
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Chemotherapie, Anthracyclines, hart -en vaatziekten

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input checked="" type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> 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>Anthracyclines zijn veelgebruikte chemotherapeutica voor patiënten met kanker. Echter, anthracyclines kunnen ook hart en vaatziekten veroorzaken, zoals hartfalen. Patiënten met kanker die met anthracyclines worden behandeld hebben de rest van hun leven een sterk verhoogd risico op het krijgen van hart -en vaatziekten. Echter, hoe anthracyclines zo lang na de therapie kunnen zorgen voor een verhoogd risico op hart -en vaatziekten is eigenlijk niet bekend.</p> <p>Anthracyclines zorgen onder meer voor veranderingen in de bloedvaatjes van het hart en wij denken dat dit essentieel is voor het op termijn ontwikkelen van hartfalen. Een zo'n verandering is het ophopen van bepaalde eiwitten genaamd 'advanced glycation end-products', oftewel AGEs, in de wanden van</p>
---	---

de bloedvatjes. We denken dan ook dat deze AGEs een centrale rol spelen in de ontwikkeling van hartfalen na chemotherapie. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de hoeveelheid AGEs in het bloed en in de huid, gebruikt kunnen worden als diagnostische marker voor slecht functionerende bloedvatjes in het hart en voor hartfalen.

Het hoofddoel van deze studie is om meer inzicht te krijgen in hoe chemotherapie op lange termijn zorgt voor hartfalen.

Subdoel 1 van deze studie is om te onderzoeken wat de rol van AGEs is in dit proces en of we AGEs in het bloed en in de huid kunnen gebruiken om in een vroeg stadium de ontwikkeling van hartfalen na anthracycline behandeling te diagnosticeren.

Indien we in deze studie aantonen dat AGEs inderdaad een belangrijke rol spelen in het ontstaan van hartfalen na anthracycline behandeling, dan is subdoel 2 van deze studie om te testen of we met therapie de ophoping van AGEs kunnen remmen en zo de negatieve lange termijn effecten van anthracyclines op het hart kunnen voorkomen. Hierbij willen we de effecten testen van het toedienen van twee voedingssupplementen waarvan al is aangetoond in diermodellen dat die de ophoping van AGEs in bloedvatjes kunnen tegengaan.

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

De opbrengsten van dit project hebben een belangrijk wetenschappelijk belang omdat het zal bijdragen aan een sterk verbeterd inzicht in de processen die ten grondslag liggen aan de negatieve lange termijn effect van anthracyclines op het hart. Daarnaast hebben een aantal verwachte opbrengsten van dit project een mogelijk groot toekomstig maatschappelijk belang. We verwachten namelijk dat dit project een biomarker identificeert die geschikt is om in een zeer vroeg stadium de ontwikkeling van anthracycline-geïnduceerd hartfalen te kunnen vaststellen en die in de toekomst ontwikkeld kan worden tot een routinematig toepasbare diagnostische test voor kankerpatiënten. Daarnaast verwachten we aan te tonen dat we met nieuwe therapeutica de lange termijn ontwikkeling van hartfalen door anthracycline therapie kunnen remmen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Er worden maximaal 405 ratten gebruikt

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

Bij ratten wordt op lange termijn hartfalen geïnduceerd door anthracycline behandeling. Dit gaat gepaard met een afname van hartfunctie. Mogelijke negatieve gevolgen bij een groot verlies van hartfunctie zijn vermoeidheid, lusteloosheid en gewichtsverlies. Daarnaast gaan handelingen zoals bloedafname, injecties en bijkomen uit anesthesie gepaard met ongerief.

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

Het ongerief voor alle dieren (dus 100%) die in deze studie worden gebruikt wordt geschat op ten hoogste matig ongerief.

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

Alle dieren zullen worden gedood in het kader van de proef 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.

De gedetailleerde analyse van de effecten van anthracyclines in het hart, zoals we die in deze studie willen doen, zijn op dit moment niet in de mens mogelijk. Bovendien zijn er op dit moment geen celkweekmodellen beschikbaar voor hartweefsel met bloedvaten. Hierdoor zijn dierproeven noodzakelijk om te kunnen vaststellen of AGEs een causale en centrale rol spelen in het lange termijn effect van anthracyclines, en of ze gebruikt kunnen worden om bloedvat afwijkingen in het hart te kunnen diagnosticeren.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Een statistische poweranalyse op basis van eerdere gepubliceerde experimenten met dit model en op eigen ervaring met de statistische power van de verschillende analysemethoden in dit project zorgt ervoor dat een optimaal aantal dieren wordt gebruikt.

Omdat we aan het eind van de proef vele organen uitnemen en bewaren, kunnen deze worden gebruikt voor eventuele toekomstige analyses. Hiervoor zijn dan geen nieuwe dieren nodig.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Dit diersmodel is eerder gebruikt door verschillende onderzoeksgroepen. Daarom kunnen we goed inschatten op wat voor termijn de dieren hartfalen zullen ontwikkelen. Dit stelt ons in staat om aan de ene kant onze onderzoeksvraag goed te beantwoorden en aan de andere kant om onnodig ongerief (hoger dan matig) bij de dieren te voorkomen. We gebruiken ratten omdat er een sterke correlatie bestaat tussen observaties in dit diersmodel en in hartweefsel van patiënten met anthracycline-geïnduceerd hartfalen.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

De dieren zullen gegroepeerd gehuisvest worden. Alle handelingen worden door ervaren personen uitgevoerd. Door de dieren voor bepaalde handelingen te trainen zal dit leiden tot minder stress. Indien humane eindpunten zijn bereikt, naar aanleiding van de ontwikkeling van hartfalen, zal het dier worden gedood en uit de proef worden genomen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

14 augustus 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

