



## Niet-technische samenvatting 202010705

**1 Algemene gegevens**

1.1 Titel van het project	Testen van medicatie ter vermindering van hart- en longcomplicaties in patiënten die behandeld worden met radiotherapie voor tumoren in het thorax gebied
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Radiotherapie, Normaal weefsel complicaties

**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)	<b>Probleemstelling</b> Radiotherapie speelt een belangrijke rol bij het behandelen van tumoren in het borstkasgebied, zoals longkanker en slokdarmkanker. Echter, bij het bestralen van de tumor komt er ook straling op het gezonde weefsel rondom de tumor. Als gevolg hiervan krijgen deze patiënten vaak (ernstige) bijwerkingen. Hierdoor verslechtert hun kwaliteit van leven en het kan zelfs leiden tot overlijden. Meerdere wetenschappelijke studies hebben inderdaad
---	---

aangetoond dat het overlijden van long- en slokdarmkankerpatiënten die bestraald waren, gerelateerd was aan de stralingsdosis in hart en longen.

In recent preklinisch onderzoek hebben we twee bestralings-gerelateerde long- en hartcomplicaties laten zien, namelijk verstijving van de hartspier (diastolisch **functieverlies**) en een hoge bloeddruk specifiek in de rechterharthelft en longen. Dezelfde ziekten komen ook voor bij niet-oncologische patiënten waarbij deze progressieve aandoeningen zonder behandeling inderdaad kunnen resulteren in overlijden. In een studie onder negen patiënten, hebben we inderdaad vroege tekenen van een hoge bloeddruk in de longen aangetoond. Interventies die deze complicaties kunnen voorkomen of behandelen zouden daarom de kwaliteit van leven en overleving van patiënten kunnen verbeteren. Echter, bewezen effectieve interventies voor deze doelgroep ontbreken.

### **Oplossingsrichting en wetenschappelijke basis**

Interessant is dat er wel medicijnen beschikbaar zijn voor deze hart- en longziekten bij niet-oncologische patiënten die effectief de levensverwachting verhogen. Onze hypothese is dat deze medicijnen ook effectief kunnen zijn bij long- en slokdarmkankerpatiënten die bestraald worden. Aangezien het exacte moment waarop schade door bestraling ontstaat bekend is, kunnen deze behandelingen zelfs preventief ingezet worden, waardoor ze mogelijk nog effectiever zijn. Echter, aangezien het ontstaan en de ontwikkeling van schade door bestraling anders kan zijn, is onderzoek nodig om de effectiviteit van de bestaande medicijnen voor deze beoogde nieuwe toepassing te evalueren.

### **Doel**

Het doel van dit project is om in een preklinisch model medicijnen te identificeren die effectief long- en hartproblemen door bestraling langdurig kunnen voorkomen.

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

Dit project zal de effectiviteit bewijzen van bestaande medicijnen om long- en hartproblemen door radiotherapie te verminderen in een preklinisch model. In parallel zijn we al bezig met een studie in patiënten om de risico's op long- en hartproblemen beter te kunnen identificeren. De resultaten van deze studies samen, maken het mogelijk om aansluitend klinische studies te starten om de werkzaamheid van de medicijnen te bewijzen bij patiënten die het meeste risico lopen. Op deze manier dragen we bij aan het voorkomen of verminderen van long- en hartproblemen door radiotherapie en kunnen we de kwaliteit van leven en overlevingskansen van patiënten met tumoren in het borstkasgebied sterk verbeteren.

3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Wistar ratten, 1657
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De dieren zullen sub-klinische hart en long schade ontwikkelen. De werkzaamheid van de medicatie zal getoetst worden op veranderingen in hartfunctie en milde veranderingen in ademhalingsfrequentie. Samen kan dit leiden tot kortademigheid, vermoeidheid en toename in lichaamsgewicht door inactiviteit.  Diverse procedures zullen onder anesthesie plaatsvinden wat gepaard gaat met mild ongerief.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Combinatie van beschreven effecten, handelingen en eindpunten leiden tot matig (96% van de dieren) of ernstig (4% van de dieren) ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Dood

## 4 Drie V's

4.1	<b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	De hart- en longtoxiciteit die onderzocht wordt, ontwikkelt in een complexe interactie tussen stralingschade in de longen en het hart. Er is geen alternatief model beschikbaar dat deze complexiteit adequaat modelleert.
4.2	<b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Op basis van beschikbare data en door specificatie van een minimaal relevant effect van de medicatie kon een power analyse gedaan worden waarmee het aantal dieren beperkt is tot het aantal wat nodig is voor het aantonen van relevante effecten.  Door gebruik te maken van protonen bestraling kunnen we preciezer bestralen. Dit levert minder spreiding op in de resultaten waardoor minder dieren vereist zijn.
4.3	<b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de	In voorgaande proefdier- en klinische studies werd aangetoond dat ratten dezelfde vormen van stralingschade ontwikkelen als patiënten. Daarnaast zijn ratten groter dan bijvoorbeeld muizen, waardoor gespecificeerde delen van de thorax nauwkeurig bestraald kunnen worden. Tevens leidt het gebruik van protonen bestraling tot een hogere nauwkeurigheid. Tezamen leveren

doelstellingen van het project.

deze keuzes minder spreiding op in de resultaten waardoor minder dieren vereist zijn.

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

In het geval van gewichtsverlies krijgen de dieren vloeibaar voedsel en suikerwater. Bij meer dan vijftien procent gewichtsverlies worden de dieren gedood.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 mei 2021

Beoordeling achteraf

Ja

Andere opmerkingen

Nee