



Niet-technische samenvatting 2015159

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Plaatselijke afgifte van medicijnen voor het herstel van botbreuken -en defecten en voor het verbeteren van de verankering van implantaten in bot |
- 1.2 Looptijd van het project | 1-7-2015 tot 1-7-2018 |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Bot(breuk) herstel, Botactivators |

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
- 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)
- | Jaarlijks worden miljoenen patiënten behandeld voor bot problemen op het gebied van de orthopedische chirurgie, plastische chirurgie, kaakchirurgie en neurochirurgie. Het gebruik van eigen bot materiaal wordt nog steeds als de gouden standaard beschouwd. De nadelen hiervan zijn echter dat er is onvoldoende weefsel beschikbaar is, dat het botweefsel afsterft na transplantatie en dat het botweefsel moeilijk vorm te geven is. Daarnaast is het voor de patiënt een pijnlijke operatie die vaak gepaard gaat met veel bloedverlies. Verder is er geen therapie beschikbaar waardoor bot defecten en/of breuken sneller kunnen helen. Daarom wordt er een therapie ontwikkeld welke zowel de botaanmaak stimuleert alsmede de botafbraak remt. Door het gebruik van polymelkzuur als drager kunnen deze medicijnen gecontroleerd afgegeven worden. Na vrijgifte worden de botvormende cellen (osteoblasten) gestimuleerd waardoor extra bot aangemaakt wordt. Tegelijkertijd worden de bot afbrekende cellen (osteoclasten) geremd.

Uiteindelijk zal hierdoor de bot heling sneller tot stand kunnen komen.]

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?]
De ontwikkeling van een therapie waardoor bot defecten en/of breuken sneller kunnen helen is van het grootste belang voor zowel de patiënt als chirurg. Als er een alternatief voor het lichaamseigen botweefsel kan worden aangeboden, zal de kans op complicaties verminderen en de kans op heroperaties en ongemak voor de patiënt verlagen. Daarnaast zal de operatietijd af kunnen nemen door het gebruik van een kant-en-klaar product. Beide dragen bij aan een verminderd risico voor de patiënt en een verkorte ziekenhuisopname. Het is de verwachting dat toepassing van deze therapie zal leiden tot tijd- en kostenbesparing en een verbeterde kwaliteit van leven van de patiënt.]
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?]
ca. 108 Wistar ratten en ca. 45 New Zealand White konijnen.]
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?]
Mogelijk zouden er complicaties zoals ontstekingen of zwellingen kunnen optreden na de operatie. Mochten de dieren hierdoor onverhoopt toch lijden, zoals aantoonbaar bij het rechtop staan van de haren, bang in hoek van het verblijf ophouden of verminderde tot geen eetlust, dan kan het desbetreffende dier voortijdig uit de proef genomen worden. Dit zal altijd in overleg met de verzorgers en de dierenarts gaan.]
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?]
Matig ongerief.]
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?]
Na het eind van elke implantatie periode zullen de samples met het omringende weefsel uitgenomen worden. Hiervoor zullen de dieren na afloop gedood worden om te kunnen vaststellen dat er inderdaad nieuw bot is gevormd en er geen nadelige reacties zijn opgetreden.]

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.]
In een eerder stadium zijn er celkweek studies uitgevoerd om de vrijgifte en de optimale concentratie van de medicijnen te bepalen. Deze in vitro testen zijn uitgevoerd om het effect van de botaanmaak (osteoblasten) en de botafbraak (osteoclasten) te evalueren. Deze resultaten worden gebruikt als uitgangspunt voor de voorgestelde dierstudies, waarbij de laagste diersoort wordt gebruikt waarbij we gecoate films en schroeven nog kunnen toepassen. Om de interactie van deze gecoate films en schroeven met het lichaam te onderzoeken zijn levende dieren nodig, aangezien zeer complexe processen (bv. afweerreacties) in het lichaam (nog) niet buiten het lichaam zijn na te bootsen.]
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden]
De voorgestelde dierstudies in dit project zijn ingedeeld in meerdere stadia met enkele beslismomenten. Dit betekent dat er pas begonnen wordt aan

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

een volgend stadium als uit het voorgaande experiment goede resultaten zijn behaald. In het geval van tegenvallende resultaten wordt er niet verder gegaan alvorens er eerst gezocht wordt naar de oorzaak hiervan, dan pas wordt er verder gegaan in een volgend stadium. Door het project in meerdere stadia in te delen, kunnen de eerste resultaten ook gebruikt worden voor de berekening van het aantal benodigde dieren in de volgende studie. Verder zal er een centrale rol in dit project weggelegd zijn voor de in vivo MicroCT. De MicroCT is in staat om gedurende de implantatie periode een (twee-wekelijkse) scan van het dier te maken, waardoor de botformatie in de tijd bij dezelfde dieren te volgen is. Dit levert naast betrouwbare informatie ook een enorme besparing op in het aantal te includeren dieren per onderzoeksgroep. Immers, er zijn geen extra dieren meer nodig per tijdstip, dezelfde dieren kunnen nu in de tijd gevolgd worden tot aan het eindpunt van de studie.]

4.3 Verfijning

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

[Voor de voorgestelde studies wordt er zoveel mogelijk rekening gehouden met het ongerief voor de dieren. Door goede pijnbestrijding voor, tijdens en na de operatie, proberen we zoveel mogelijk ongerief te voorkomen. Verder is er een systematische review uitgevoerd over dierstudies op het gebied van bot regeneratie, en uit analyse bleek dat ratten en konijnen (voor schroeven op dentaal gebied) zeer geschikt zijn voor dit soort onderzoek. Bovendien zijn hierdoor de resultaten van de voorgestelde studies goed te vergelijken met eerder uitgevoerde experimenten uit de literatuur.]

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

[De operaties worden uitgevoerd met steriele materialen en technieken, waarbij er pijnstilling voor, tijdens en na de operatie wordt toegediend. Hiernaast worden de dieren dagelijks geïnspecteerd door de onderzoekers en/of dierverzorgers. Echter, mocht er toch onverhoopt complicaties zoals ontstekingen of zwellingen optreden, of mochten de dieren zichtbaar lijden, dan kan het desbetreffende dier voortijdig uit de proef genomen worden en worden gedood.]

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[15 oktober 2015]

Beoordeling achteraf

[]

Andere opmerkingen

[De looptijd van de vergunning is van 13 oktober 2015 tot en met 1 juli 2018.]