



Niet-technische samenvatting 202010905

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Nieuwe behandelingen voor knie artrose
1.2 Looptijd van het project	1 november 2020- 1 november 2025
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Artrose, slijtage, weefselherstel, knie, behandeling

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input 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>Dit onderzoek richt zich op het testen van nieuwe behandelingen voor knie artrose. Artrose is een veel voorkomende ziekte die gekenmerkt wordt door pijn en stijfheid van de gewrichten doordat het kraakbeen verdwijnt en ontstekingen in het gewricht ontstaat. Alleen al in Nederland heeft zo'n 10% van de mensen last van artrose. We weten nog niet precies hoe de ziekte ontstaat maar de interactie tussen de verschillende weefsels (kraakbeen, synovium, bot) in het gewricht zijn van belang. Op dit moment is er geen behandeling die het gewricht herstelt. De meeste behandelingen zijn enkel gericht op vermindering van pijn, in een gevorderd stadium van de ziekte kan alleen nog een gewricht vervangende operatie uitkomst bieden. Een nieuwe behandeling voor schade aan het gewricht is dan ook zeer wenselijk.</p> <p>Binnen dit project gaan we met verschillende nieuwe therapieën op zoek naar een mogelijke behandeling voor artrose van het kniegewricht. Op basis van</p>
---	---

	<p>eerder uitgevoerd onderzoek in onze afdeling hebben we 2 verschillende nieuwe behandelingen die mogelijk tot genezing van het gewricht kunnen leiden. De eerste geselecteerde therapie bestaat uit de behandeling met gewrichtsdistractie (het tijdelijk ontlasten (8 weken) van het gewricht met behulp van een uitwendig aangebracht frame, zodat het gewricht de tijd krijgt zich te herstellen) in combinatie met een hydrogel die middels een operatie op het beschadigde kraakbeen wordt aangebracht. De tweede therapie bestaat uit een tweetal injecties in het kniegewricht met een nieuw ontstekingsremmend eiwit (het fusie-eiwit IL4-10). Hiermee verwachten we de verschillende factoren die tot schade en ontsteking leiden te remmen en daarmee herstel van weefsel te stimuleren.</p>
<p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p>	<p>De recent ontwikkelde chirurgische gewrichtsdistractie techniek heeft al positieve resultaten laten zien. Behandelde patiënten hebben minder pijn en verbeterde functie voor een langdurige periode waarbij ze een gewricht vervangende operatie voor zeker 5 jaar en langer kunnen uitstellen. Daarnaast lijkt het weefsel in het gewricht te herstellen, iets wat voor lange tijd onmogelijk werd gehouden. Hoewel de resultaten positief zijn voor een meerderheid van de patiënten (~70%) is het een intensieve behandeling (6-8 weken met een extern frame) die niet voor iedereen voldoende baat heeft. In dit project willen we de distractie met een hydrogel combineren. Deze hydrogel is specifiek ontwikkeld om beschadigd kraakbeen te behandelen, tot dus ver is deze enkel getest bij kleine beschadigingen (defecten) met zeer goed resultaat. Een belangrijk kenmerk van een kraakbeen defect is de stabiliserende rand van het omliggende gezonde kraakbeen die de gel helpt. Bij artrose is dit niet aanwezig, daar is het gehele kraakbeen aangedaan. Het idee is dat de gewrichtsdistractie deze stabiliteit kan bieden door tijdelijke ontlasting te geven zodat de gel op zijn plek kan blijven zitten. De combinatie van deze veelbelovende technieken kan leiden tot verbeterd herstel van het kraakbeen en daarmee uiteindelijk minder pijn en betere bewegelijkheid van het kniegewricht. Mogelijk dat de combinatie ook meer patiënten kan helpen (waarbij distractie niet succesvol is) of dat het effect sneller optreed.</p> <p>De tweede behandeling richt zich op een bijzonder eiwit, dat voorkomt uit de combinatie van twee ontstekingsremmende eiwitten. Deze eiwitten kunnen de mediators die een rol hebben bij de afbraak van kraakbeen remmen. Er zijn reeds laboratoriumstudies op cellen en weefsel gedaan met zeer positieve resultaten. Een kleine exploratieve dierstudie liet ook veel belovende resultaten zien, waarbij het eiwit ontstekingsremmend, pijnstillend en mogelijk kraakbeen herstellend lijkt te werken. Om de opstap naar een studie in mensen te maken is er een nieuwe versie van dit nieuwe eiwit gemaakt en is een test in een grotere groep dieren nodig om met grotere zekerheid te zeggen dat dit middel inderdaad een gunstige werking heeft.</p> <p>Het onderzoeken en testen van nieuwe medicatie is van groot belang en draagt bij aan de wetenschappelijke kennis over de ziekte artrose en aan de behandelmogelijkheden voor patiënten.</p>
<p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p>	<p>Er wordt gebruik gemaakt van één diersoort, de hond. We verwachten maximaal 60 proefdieren nodig te hebben in een periode van 5 jaar</p>
<p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p>	<p>Onder algehele narcose wordt artrose in de knie aangebracht. In de loop van de weken zullen de dieren deze artrose ontwikkelen en mogelijk mank gaan lopen (matig ongerief). Het toepassen van de hydrogel en gewrichtsdistractie wordt onder algehele narcose uitgevoerd met als gevolg matig ongerief. Gedurende distractie kunnen er pengat infecties ontstaan, dit wordt in</p>

	overleg met de dierenarts behandeld met antibiotica. Ook het verwijderen van het frame (botpenningen) gebeurt onder anesthesie (matig ongerief). Het bijzondere eiwit wordt middels injecties in het gewricht onder een kortstondige algehele verdoving worden gegeven. Middels klinisch onderzoek en loop analyse wordt het effect van de behandelingen op de beweging vastgesteld wat mogelijk gering ongerief kan geven. Tijdens het onderzoek nemen we verschillende keren op gezette tijden bloed af om het herstel te kunnen volgen.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Alle dieren ondervinden maximaal matig ongerief.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	In alle gevallen worden de dieren gedood om de verschillende weefsels in de knie (bot, kraakbeen, synovium, vet, meniscus) in detail te kunnen onderzoeken.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdierlijke alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	<p>Artrose is een erg complexe aandoening, waarbij naast kraakbeen, o.a. het aanliggende bot, synoviaal weefsel en ligamenten ook deel uitmaken van de aandoening. Laboratoriumonderzoek in cellen en weefsel kunnen daarom nog niet voldoende de situatie nabootsen zoals dat in levende dieren/mensen is. In het levende dier kan de interactie van alle gewrichtsweefsels met elkaar onderzocht worden, in de aanwezigheid van beweging en belasting van de gewrichten.</p> <p>Laboratoriumonderzoek in cellen en weefsel is waar mogelijk uitgevoerd en geven goede aanknopingspunten voor het verder testen in proefdieren.</p>
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	<p>Per experiment zullen we het minimaal aantal dieren berekenen dat nodig is om betrouwbare uitspraken te doen over de werkzaamheid van de interventies. De keuze voor deze behandelingen is gebaseerd op eerder uitgevoerde experimenten in cellen/weefsel en pilot werk in dieren. Vanwege de ingewikkelde logistiek en arbeidsintensiviteit worden de experimenten in meerdere delen uitgevoerd. Dit geeft, naast de kwaliteitsbewaking, ook de mogelijkheid voor het tussentijds evalueren of het zinvol is om de experimenten voort te zetten. Door in de experimenten zoveel mogelijk metingen en bepalingen te combineren, vergaren we een maximale hoeveelheid aan informatie met zo beperkt mogelijk ongerief voor de honden.</p>
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.	<p>Honden kunnen net als mensen ook artrose ontwikkelen. De manier waarop de artrose wordt ontwikkeld in de proefdieren heeft in eerdere studies laten zien dat dit erg lijkt op hoe dit bij mensen ontwikkeld. Daarnaast is deze methode ook gebruikt bij eerdere soortgelijke experimenten, waardoor deze resultaten beter te vergelijken zijn.</p> <p>Qua vorm/bouw is het gewricht van een hond goed vergelijkbaar met het gewricht van een mens, Hetzelfde geldt voor de samenstelling van het kraakbeen. Dit in tegenstelling tot de kleinere proefdieren als muis, rat of</p>

konijn. Ook de mechanische belasting is beter vergelijkbaar met de belasting in een menselijk gewricht.

Daarnaast zijn de bevindingen van dit onderzoek niet alleen bruikbaar voor de (mensen-)geneeskunde maar kunnen ook van toepassing zijn voor de diergeneeskunde. Honden, paarden en katten kunnen ook artroseklachten ontwikkelen waardoor de bevindingen uit deze studie ook voor behandelingen van deze diersoorten relevant zijn. Een voorbeeld hiervan is de kniedistractie, na aanleiding van de toepassing in de mens is dit nu ook experimenteel bij een hond-patiënt toegepast.

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

Het project wordt uitgevoerd door een team met veel ervaring en daar waar bekwaamheid ontbreekt zullen specialisten worden ingehuurd om specifiek taken te doen (bijvoorbeeld orthopedisch veterinaire chirurg) Er wordt waar nodig verdoving en pijnbestrijding toegepast. Voor de hond is veel bekend over pijn en pijnbestrijding en zijn er uitgebreide richtlijnen voor handen. De honden mogen dagelijks vrij bewegen en spelen.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

20 november 2020

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee