

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Kraakbeenherstel middels het implanteren van collageenimplantaten in kraakbeendefecten.
- 1.2 Looptijd van het project 1-10-2015 - 1-10-2017
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Kraakbeen, artrose, kraakbeendefect, implantaten

## 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)

### **Klinisch probleem en huidige behandeling**

Door de vergrijzing is er een toenemend aantal patiënten met artrose, oftewel gewrichtsslijtage. **Het kniegewricht is één van de gewrichten dat kan worden aangedaan.** Daarnaast kan kraakbeen ook beschadigd raken door trauma, zoals een sportblessure. Patiënten met kraakbeenproblematiek ervaren chronische pijn en functieverlies van het gewricht. Kraakbeen heeft slechts een beperkte herstelcapaciteit. De huidige behandeling is slechts geschikt om een knieprothese zo lang mogelijk uit te stellen. Idealiter worden patiënten behandeld om het plaatsen van een knieprothese helemaal te voorkomen. In deze studie willen wij onderzoeken of het plaatsen van een implantaat in het kraakbeendefect de groei van nieuw kraakbeenweefsel stimuleert. Tijdens de implantaatbehandeling worden kleine boorgaten aangebracht in het bot, dat onder het kraakbeen ligt op de locatie van het kraakbeendefect. Door de verbinding die zo ontstaat tussen het bot en het kraakbeen kunnen stamcellen uit het beenmerg migreren naar het defect en nieuw kraakbeenweefsel vormen.

### **Verwachte meerwaarde**

In de boorgaatjes brengen we implantaten in die zijn gemaakt van collageen type I, het meest voorkomende type collageen en de belangrijkste structurele component van verschillende weefsels, in de verwachting dat dit de vorming van nieuw kraakbeen stimuleert. Het gebruik van collageen is daarnaast veelbelovend omdat deze implantaten biocompatibel, biologisch afbreekbaar en bioactief zijn. Hierdoor wordt verwacht dat stamcellen beter kraakbeen kunnen aanmaken dan bij het gebruik van niet-natuurlijke, synthetische, materialen. Uit eerdere studies is ook gebleken dat kraakbeen beter herstelt na het implanteren van collageenimplantaten vergeleken met een onbehandeld defect. Aan deze collageenimplantaten zijn verschillende verbeteringen aangebracht: 1) collageenimplantaten zijn sterker gemaakt, 2) er zijn structuren aangebracht die stamcellen kunnen aanzetten tot de vorming van kraakbeenweefsel, en 3) er zijn groeifactoren toegevoegd om de ontwikkeling van het nieuwe weefsel te stimuleren.

### **Doelstelling**

Het onderzoeken van nieuwe collageenimplantaten om beschadigd kraakbeen te repareren.

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Het verkrijgen van kennis en inzicht om kraakbeen te regenereren middels implantaten gemaakt van collageen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Konijnen zullen worden gebruikt als diermodel. Op basis van voorgaande studies is berekend dat er 93 konijnen nodig zijn om de voorziene 11 variaties in implantaten te kunnen testen. Dit aantal dieren is gebaseerd op een uitgevoerde power-berekening.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Omdat de proefdieren pijn kunnen ervaren zal voor en na de operatie pijnstilling worden toegediend. De operatie zal onder narcose worden uitgevoerd. Bij optreden van ernstige infecties of andere <b>complicaties</b> <b>wordt</b> het dier na overleg met deskundigen uit de proef genomen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De konijnen zullen worden gedood waarna het kniegewricht uitgebreid geanalyseerd wordt.

## 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.	Onder laboratoriumomstandigheden in een weefselweek kunnen omgevingsfactoren en biologische en mechanische factoren aanwezig in het lichaam niet worden nagebootst. Op dit moment zijn er ook nog geen bioreactoren beschikbaar die complexe processen in een proefdier kunnen nabootsen. Voor een mogelijk toekomstige studie in mensen is het uitvoeren van een dergelijke proefdierstudie onvermijdelijk. Er is gekozen voor het konijn als proefdier. Allereerst is het voorgestelde konijnenmodel goed uitgewerkt binnen <b>de instelling</b> . Daarnaast is het gebruik van 'lagere diersoorten' niet wenselijk omdat voor het plaatsen van meerdere implantaten per dier het gebruik van een relatief groot proefdier noodzakelijk is. Een kleiner dier zal leiden tot een groter aantal proefdieren dan met de huidige opzet van het experiment.
-----	---	--

4.2	<b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	<b>Er worden</b> meerdere implantaten per dier geïmplantatoerd om het aantal dieren te verminderen. Door experimenten dusdanig op te zetten waarbij verschillende type implantaten tegelijk worden getest zijn er minder verschillende studies nodig waardoor controlegroepen niet onnodig worden herhaald en er als gevolg minder proefdieren worden gebruikt.
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 doelstellingen van het project.	De dierproeven zullen worden uitgevoerd in konijnen. Er is de afgelopen jaren veel ervaring opgedaan door de onderzoekers met dit model. Het konijnenmodel wordt wereldwijd veel gebruikt om het herstel van kraakbeen te bestuderen. Daarom kunnen de onderzoekers hun resultaten beter vergelijken met andere studies als er wordt gekozen voor konijnen. De onderzoekers verwachten in deze studie matig ongerief op basis van eerdere ervaringen. Tijdens de studie is er een uitgebreid anesthesie- en pijnprotocol en verder is de operatietechniek geoptimaliseerd zodat er zo min mogelijk ongerief bestaat voor de konijnen. Daarnaast is uit voorgaande experimenten gebleken dat konijnen minimaal hinder ondervinden tijdens bewegen. Tijdens de procedures zullen de konijnen voldoende pijnstilling krijgen om het ongerief te beperken. Ook zal er tijdens de operatie bij het boren worden gekoeld om weefselschade te voorkomen. De onderzoekers zouden mogelijk het ongerief voor het dier gering kunnen verminderen als er minder implantaten per dier (bijvoorbeeld 1 implantaat per konijn, waarbij dus 1 kniegewricht wordt geopereerd) zouden worden geplaatst. Helaas leidt dit tot een vermeerdering van het aantal dieren met een factor 4 om een vergelijkbaar effect aan te kunnen tonen. De onderzoekers vinden dat niet acceptabel en accepteren daarom meer ongerief per dier.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdier worden zo beperkt mogelijk gehouden doordat er een adequate en uitgebreid anesthesie- en pijnprotocol beschikbaar is en een geoptimaliseerde operatietechniek zal worden toegepast wat er toe zal leiden dat de kans op pijn, lijden of angst bij de konijnen tot een minimum is beperkt. De konijnen worden dagelijks gecontroleerd op welzijn. De experimenten worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	30-11-2015
Beoordeling achteraf	nee