

Inventaris Wob-verzoek W16-04s									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS 20151206				x		x	x	
1	Aanvraagformulier			x					
2	Projectvoorstel			x					
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage dierproeven 1			x					
5	Bijlage dierproeven 2			x					
6	Bijlage dierproeven 3			x					
7	DEC-advies			x					
8	Ontvangstbevestiging						x		
9	Advies aan CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning						x		



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven *Administratieve gegevens*

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 11500 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>UMC Utrecht</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>[REDACTED]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>3 0 2 4 4 1 9 7</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]	KvK-nummer	3 0 2 4 4 1 9 7									
Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]																
KvK-nummer	3 0 2 4 4 1 9 7																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Instantie voor Dierenwelzijn</td></tr><tr><td>Postbus</td><td>12007</td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>3501AA Utrecht</td></tr><tr><td>IBAN</td><td>NL27INGB000005267</td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Universiteit Utrecht</td></tr></table>	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501AA Utrecht	IBAN	NL27INGB000005267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht					
Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn																
Postbus	12007																
Postcode en plaats	3501AA Utrecht																
IBAN	NL27INGB000005267																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[REDACTED]</td><td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>Cardiologie</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[REDACTED]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	Cardiologie		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]	
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie	[REDACTED]																
Afdeling	Cardiologie																
Telefoonnummer	[REDACTED]																
E-mailadres	[REDACTED]																
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td></td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td></td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres		
(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie																	
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
E-mailadres																	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | |
|-----------------------------|--|
| (Titel) Naam en voorletters | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|----------------|
| Startdatum | 01 - 09 - 2015 |
| Einddatum | 01 - 08 - 2020 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- ACDC - Electroporatie ablaties
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Ablaties van het hart
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-------------------------------|
| Naam DEC | DEC Utrecht |
| Postadres | Postbus 85500 3508 GA Utrecht |
| E-mailadres | dec-utrecht@umcutrecht.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen. Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehulst en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Datum

Handtekening



Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

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 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hogere onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Hartritmestoornissen vormen een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden bij mensen. De behandeling hiervan kan d.m.v. medicatie en/of catheterablatie gebeuren. Catheterablatie is een nieuwe succesvolle behandeling voor patiënten met boezemfibrilleren. Door middel van een radiofrequente (RF) stroom worden in de linker boezem laesies aangebracht rond de inmondingen van de longvenen om deze elektrisch van de linker boezem te isoleren.

Tot 15 jaar geleden was gelijkstroom (direct current (DC)) ablatie de techniek voor ablaties. Hierbij wordt met een externe defibrillator kortdurend een hoge stroom via een endocardiale catheter door de hartspier gestuurd (shock). DC-ablaties leidden destijds tot veel complicaties (vonken en schokgolven) en met de meer elegante RF-techniek (warmte), is deze toch zeer effectieve DC-methode in onbruik geraakt. Bij DC-ablatie worden relatief grote laesies gemaakt, direct gerelateerd aan de ingestelde energie (Joule); ook worden er laesies gevormd wanneer er geen compleet wandcontact is. De huidige ablatietechnieken hebben vaak een onvoldoende lang termijn werkzaamheid (door onvoldoende laesiediepte en/of -grootte), of een verhoogd complicatierisico. Zo kunnen er bij RF door de warmte ook ongewenste effecten optreden als coagulatie van het bloed, stenose van vaten, atrium-oesofagiale fistel of parese van het diafragma. DC-ablatie is hierdoor mogelijk een veel geschiktere methode voor longvenenisolatie dan RF-ablatie.

In de afgelopen jaren heeft onze onderzoeksgroep de DC-ablatie techniek aangepast, zodat er geen vonken en schokgolven meer ontstaan en de techniek dus veilig gebruikt kan worden. Deze vernieuwde nieuwe ablatiemethode, irreversibele electroporatie (IRE), is in staat goede (diep en breed) laesies te kunnen maken waarbij goed als geen complicaties optreden [1-7]. Onze studies laten de potentie zien van IRE om diepe brede laesies te maken [1,3], bruikbaar te zijn voor bijvoorbeeld minimaal invasieve pulmonaal venen isolaties [2,4] waarbij er geen stenose optreedt [5] en geen schade ontstaat aan in het weefsel gelegen bloedvaten [6] en zenuwen [7]. Een andere complicatie bij de huidige RF-ablaties is het ontstaan van een atrium-oesofagiale fistel, deze complicatie is bijna altijd dodelijk voor de patient. In nieuw onderzoek (ongepubliceerd) laten we zien dat de huidige nieuwe techniek, IRE, geen schade geeft aan de slokdarm, zelfs niet als deze therapie direct op de slokdarm wordt afgegeven.

Deze nieuwe techniek is uitgevonden door twee leden van het onderzoeksteam die nog steeds direct bij het onderzoek betrokken zijn. Momenteel is onze onderzoeksgroep de enige groep die onderzoek doet naar het gebruik van IRE voor toepassingen in het hart. Dit onderzoek is een belangrijke stap voorwaarts in de catheterbehandeling van hartritmestoornissen. Binnen de huidige onderzoekslijn is het de verwachting dat op korte termijn (<1 jaar) een eerste translatie kan worden gemaakt naar de mens. Om dit te realiseren wordt er nauw samengewerkt met St. Jude Medical. Deze firma zorgt onder andere voor de ontwikkeling van en aanpassingen aan de gebruikte catheters.

De eerste humane onderzoeken zullen zich focussen op het uitvoeren van pulmonaal venen isolaties. Voordat deze nieuwe methode gebruikt kan worden in patiënten dienen er nog enkele onderzoeken te worden verricht. Hierbij valt te denken aan bijvoorbeeld onderzoek naar het gebruik van andere doorontwikkelde catheters die bij de mens nodig zijn. Bij het gebruik van andere maten catheters zal de laesie diepte, die bij een bepaalde energie hoort, anders zijn, maar zijn er mogelijk ook andere maten elektrodes op de catheter nodig. Naast deze specifiek technische onderzoeksonderwerpen dienen er ook nog verschillende veiligheidsaspecten onderzocht te worden met betrekking tot de (nieuwe) catheters. Daarnaast is het aannemelijk dat er tijdens de eerste

humane procedures specifiek onderzoeksvragen naar voren komen die verder preklinisch onderzoek vereisen. Hierbij kan men bijvoorbeeld denken aan bepaalde geobserveerde effecten die tijdens eerder onderzoek niet naar voren zijn gekomen. Naast de specifieke focus op het optimaliseren van de IRE methode voor pulmonaal venen isolaties zullen wij ook onderzoek doen naar andere toepassingen voor deze techniek binnen de cardiologie. Hierbij val te denken aan bijvoorbeeld ablaties in de rest van de boezem, maar ook in de ventrikel voor bijvoorbeeld VT-ablaties. Ook verbeteringen aan de IRE techniek zelf zullen onderzocht worden. Zo wordt er nu gebruik gemaakt van gelijk stromen, deze zorgen voor een spiercontractie bij de patiënt. Door gebruik te maken van (hoog frequente) wisselstroom zou dit probleem opgelost kunnen worden.

Literatuur voorkomend uit huidige onderzoekslijn:

1. Wittkamp FHM, van Driel VJ, van Wessel H, et al. (2012) **Myocardial lesion depth with circular electroporation ablation**. Circulation Arrhythmia and electrophysiology 5:581–6. doi: 10.1161/CIRCEP.111.970079
2. Wittkamp FH, van Driel VJ, van Wessel H, et al. (2011) **Feasibility of electroporation for the creation of pulmonary vein ostial lesions**. Journal of cardiovascular electrophysiology 22:302–9. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01863.x
3. Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. (2014) **Myocardial Lesion Size After Epicardial Electroporation Catheter Ablation After Subxiphoid Puncture**. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 7:728–733. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001659
4. Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. (2014) **Safety and Feasibility of Closed Chest Epicardial Catheter Ablation Using Electroporation**. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 7:913–919. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001607
5. van Driel VJHM, Neven KGEJ, van Wessel H, et al. (2014) **Pulmonary Vein Stenosis After Catheter Ablation: Electroporation Versus Radiofrequency**. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 7:734–738. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001111
6. du Pré BC, Driel VJ Van, Wessel H Van, et al. (2013) **Minimal coronary artery damage by myocardial electroporation ablation**. 144–149. doi: 10.1093/europace/eus171
7. van Driel VJHM, Neven K, van Wessel H, et al. (2015) **Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation**. Heart Rhythm. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.05.012

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Binnen de aangevraagde vergunningsperiode willen we de volgende doelen realiseren:

1. De laatste benodigde experimenten uitvoeren die nodig zijn voor een translatie naar de eerste klinische onderzoeken
 - a. Testen van nieuwe catheters:
 - i. De exacte relatie tussen energie en laesiediepte
 - ii. De relatie tussen catheter grootte/energie/laesiediepte
 - iii. Bruikbaarheid voor pulmonaal venen isolatie
 - b. Veiligheid bij gebruik van hogere energieën
2. Het onderzoeken van nog opkomende vraagstukken voor en tijdens de introductie van deze nieuwe methode in de kliniek
 - a. Testen aan eventueel nieuwe catheters die worden ontwikkeld
 - b. Additionele veiligheid testen met betrekking tot therapie

- c. Nieuwe vormen van contact metingen voor meten van catheter-weefsel contact (=belangrijk voor effectiviteit)
- 3. Onderzoeken van nieuwe/andere toepassingen en doorontwikkelingen van deze nieuwe techniek binnen de cardiologie
 - a. Onderzoeken hoog frequente golfvormen om de spiercontracties te vermijden
 - i. Verschillende frequenties, energieën en pulsvormen en resulterende laesiediepte
 - b. Andere toepassing van IRE binnen de cardiologie onderzoeken
 - i. In atria voor behandeling AF
 - ii. In ventrikel voor ablatie van VT's of bv AV-knop ablaties

Haalbaarheid:

Volgens de huidige planning zal er binnen één jaar een translatie van dit onderzoek naar de kliniek worden gemaakt. Om dit te realiseren moeten, zoals hierboven beschreven, nog enkele specifieke onderzoeken worden uitgevoerd. Uit voorgaand vergelijkbaar onderzoek is gebleken dat dit type experimenten een ondubbelzinnige uitkomst hebben en dat een goed opgezette proef vaak voldoende is om de specifieke onderzoeksvraag te beantwoorden. Voor dit onderzoek wordt samengewerkt met meerdere ervaren elektrofysiologen (cardiologen) en technici die vanaf het begin af aan bij het project betrokken zijn. Tijdens dit onderzoek maken we gebruik van de uitstekende infrastructuur binnen het Gemeenschappelijk Dieren Laboratorium (GLD; UMC Utrecht) waarin meerdere operatiekamers beschikbaar zijn voor dit soort proeven, daarnaast is ook alle vereiste apparatuur aanwezig. De ontwikkeling van bijvoorbeeld de catheters worden door een nauw betrokken grote medische firma uitgevoerd en bekostigd.

In het recente verleden hebben we al meermaals succesvol experimenten gedaan die ons veel informatie hebben verschaft over de toepassing van deze nieuwe therapie. De experimenten hebben altijd een duidelijk uitkomstmaat die eenvoudig toetsbaar is (meestal op histologie) en direct de weg vrij maakt voor vervolg onderzoek op weg naar de introductie in de kliniek.

3.3 Belang

Beschrijf het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van de hierboven beschreven doelstelling(en).

Hartritmestoornissen vormen een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden bij mensen. De huidige ablatietechnieken hebben vaak een onvoldoende lange termijn werkzaamheid (door onvoldoende diepte en/of -grootte van het beschadigde weefsel), hierdoor loopt het percentage patiënten dat binnen vijf jaar nog een behandeling moet ondergaan op tot 50%. Deze therapie (RF-ablatie) brengt ook complicaties met zich mee zoals eerder beschreven (3.1)

In de afgelopen vijf jaar heeft onze onderzoeksgroep een nieuwe ablatiemethode ontwikkeld, waarbij wel goede en diepe weefselbeschadiging gemaakt konden worden, maar zo goed als geen complicaties optraden [1-7, 3.1]. Dit onderzoek kan een belangrijke stap voorwaarts zijn in de behandeling van hartritmestoornissen. De verwachting is dat deze nieuwe therapie zal zorgen voor een effectievere behandeling met minder complicaties.

3.4 Onderzoeksstrategie

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

Er zijn reeds veel proeven uitgevoerd in het kader van dit onderzoek. Voordat we deze techniek in de kliniek kunnen introduceren moeten nog een aantal onderwerpen onderzocht worden. Dit onderzoek richt zich op de volgende punten:

Testen met nieuwe catheters:

- Effecten van andere diameter op o.a. laesie diepte
- Veiligheid met betrekking tot de te gebruiken energieniveaus
- Bruikbaarheid in combinatie met sheaths (buisje waardoor catheter opgevoerd kan worden naar het hart)

Pulmonaal venen isolatie

- Het bepalen van de effectiviteit van een nieuwe methode voor contactmetingen om zo het catheter-weefsel contact te verbeteren
- De contactmetingen met de nieuwe catheters (contact tussen catheter en weefsel is erg belangrijk voor de effectiviteit van de therapie)

Uit deze initiële onderzoeken zal blijken of de nieuwe catheter geschikt is voor het gebruik in mensen. Omdat ook de diameter van de catheter vrij instelbaar is, zal de bereikte laesie diepte met een bepaalde energie veranderen. Uit dit onderzoek zal naar voren komen welke energie niveaus nodig zijn voor het maken van laesies die diep genoeg zijn. Tevens zal onderzocht worden tot welk energieniveau de techniek veilig is (lees: geen complicaties optreden). Daarnaast wordt de handelbaarheid van de catheter in combinatie met andere instrumenten, zoals sheaths, onderzocht. Deze onderzoeken lopen parallel en kunnen in veel gevallen worden gecombineerd binnen één proef om het benodigde aantal dieren te verminderen. Zo worden bij de terminaties tijdens de laesiediepte experimenten vaak extra proeven uitgevoerd om bijvoorbeeld de bruikbaarheid en veiligheid van nieuwe catheters te testen.

Na deze initiële onderzoeken is het de verwachting dat er kan worden begonnen met een eerste fase onderzoek in de kliniek. Dit is mogelijk doordat het patiënt gebonden onderzoek in deze fase een safety en feasibility studie betreft. In een dergelijke studie wordt alleen onderzocht of de techniek veilig te gebruiken is en of de methodes bruikbaar zijn voor het te bereiken doel (haalbaarheid).

Nadat de bovenstaande onderdelen van het project zijn uitgevoerd zal verder onderzoek worden gedaan met als doel de gebruikte methoden te verbeteren. Hierbij zullen voor het uitvoeren van ieder onderzoek de resultaten van voorgaande onderzoeken worden gebruikt om het onderzoek te verfijnen. Hierbij zijn natuurlijk de feedback en resultaten vanuit de kliniek leidend. Dit onderzoek zal hoofdzakelijk bestaan uit de volgende punten:

- Nieuwe methoden voor het gebruik van IRE (hoog frequent)
- Precieze effecten van de therapie op het weefsel (histologisch) op verschillende tijdstippen na therapie
- Verder onderzoeken contactmetingen
- Ablaties op andere plaatsen in het hart dan de pulmonaalvenen

Deze onderzoeken zullen parallel lopen aan elkaar en zullen vaak kunnen worden gecombineerd in een proef. Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar andere puls vormen om de IRE ablatie uit te voeren. De IRE zoals beschreven in 3.1 wordt uitgevoerd met een gelijkstroom, dit leidt tot skeletspier contracties tijdens het toedienen van de therapie. Om dit te voorkomen doen wij momenteel onderzoek naar het gebruik van hoog frequente wisselstromen. Met dit onderzoek hebben wij al veel ervaring opgedaan en naar aanleiding daarvan is nieuwe apparatuur ontwikkeld om ook deze pulsen effectief te kunnen toedienen, een artikel hierover wordt momenteel geschreven en beschrijft dat substantiële laesies gemaakt kunnen worden zonder dat de skeletspieren worden geactiveerd. In de geplande proeven zullen wij verder onderzoek doen naar deze doorontwikkeling van IRE.

Een ander onderwerp van onderzoek is naar het precieze effect van de IRE op het weefsel. We weten dat de laesies groot genoeg zijn, maar we weten niet precies in welk tijdsbestek het hartweefsel dood gaat (uren/dagen). Daarom zijn we momenteel bezig dit tot in detail in kaart te brengen. Met de kennis uit deze proeven kunnen we in de toekomst beter inschatten of een pulmonaal venen isolatie kans heeft om toch weer te gaan lekken, wat betekent dat de procedure herhaald moet worden. Deze experimenten worden altijd uitgevoerd in combinatie met een andere proef om zodoende het aantal benodigde

dieren te verminderen.

Bij IRE is het om een goede laesie te maken belangrijk dat de catheter goed contact maakt met het weefsel. Met een catheter in het lichaam kan niet visueel worden gecontroleerd of dit het geval is, daarom is het belangrijk dit te kunnen meten. Hiervoor hebben wij in de afgelopen jaren een methode ontwikkeld dat uitvoerig in modellen, fantomen en in dieren is getest. In het toekomstige onderzoek zullen wij deze metingen verder testen en ontwikkelen om ervoor te zorgen dat de therapie effectiever wordt (lees: minder herprocedures nodig zijn).

De IRE techniek is tot nog toe vooral ingezet voor pulmonaal venen isolaties. Tevens is onderzoek gedaan naar het gebruik voor (epicardiale) ablaties [ref. 3, zie 3.1]. Omdat de techniek met IRE goede leasies laat zien is het aannemelijk dat deze methode ook kan worden ingezet voor nog andere delen van het hart zoals bijvoorbeeld het atrium of het ventrikel zelf. In het lopende onderzoek zoeken wij naar nieuwe toepassingsgebieden voor deze techniek binnen de cardiologie.

3.4.2 Geef een overzicht op hoofdlijnen van de verschillende onderdelen van het project en de daarbij gebruikte type(n) dierproef of dierproeven.

De drie hoofdlijnen binnen dit onderzoek zijn:

1. Translatie naar kliniek
2. Het onderzoeken van nog opkomende vraagstukken voor en tijdens de introductie van deze nieuwe methode in de kliniek
3. Onderzoeken van nieuwe/andere toepassingen en doorontwikkelingen van deze nieuwe techniek binnen de cardiologie

1. Om de translatie naar de kliniek mogelijk te maken moeten nog enkele zaken worden onderzocht die vooral betrekking hebben op het gebruik van nieuwe catheters. Deze catheters verschillen op een aantal punten van de reeds onderzochte variabelen waarbij de belangrijkste de laesie diepte betreft. De laesiediepte die bereikt kan worden met een bepaalde grootte catheter hangt van verschillende factoren af, welke hier worden onderzocht. Ook na de introductie in de kliniek is het aannemelijk dat er nog wijzigingen worden gedaan aan het ontwerp van de catheter die moeten worden getest.

2. Tijdens de eerste klinische testen zullen zeer waarschijnlijk nieuwe vraagstukken opkomen welke verder preklinisch onderzoek vereisen. Hierbij kan men denken aan bepaalde problemen die zich voordoen tijdens het uitvoeren van de pulmonaal venen isolaties. Daarnaast zal er verder worden gewerkt aan het nog effectiever maken van het volledige proces, bijvoorbeeld door ervoor te zorgen dat het wandcontact van de catheter beter kan worden gemeten om zo de toegediende therapie effectiever te maken.

3. Parallel aan de andere onderzoekslijnen zal worden gekeken naar andere praktische toepassingen van deze techniek binnen de cardiologie. Omdat de techniek met IRE goede leasies laat zien is het aannemelijk dat deze methode ook kan worden ingezet voor nog andere delen van het hart zoals bijvoorbeeld het atrium of het ventrikel zelf.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

De eerste hoofdlijn heeft als doel de IRE techniek voor cardiale ablaties naar de kliniek te brengen. Het onderzoek in deze lijn zal snel starten (verder gaan) om een introductie in de kliniek (mijlpaal) mogelijk te maken.

Als deze mijlpaal is bereikt zal ook worden gecontinueerd met het (reeds) lopende onderzoek in de ander twee lijnen. Omdat het ook na de klinische introductie aannemelijk is dat er nog wijzigingen worden gedaan aan bijvoorbeeld het ontwerp van de catheter zal ook lijn 1 worden doorgezet. Om het aantal benodigde dieren te verminderen zal er zoveel mogelijk worden gepoogd bepaalde onderzoeken samen te voegen. Dit kan ook betekenen dat

onderzoeken beschreven in verschillen proeven kunnen worden uitgevoerd in één onderzoek.

Keuze om bepaalde onderzoeken door te zetten zullen altijd worden genomen naar aanleiding van de resultaten. Hierbij moet voor de onderzoeksgroep de klinische relevantie en/of het wetenschappelijk belang duidelijk aanwezig zijn.

3.4.4 Benoem de typen dierproeven. Vul per type dierproef een bijlage Beschrijving dierproeven in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Effecten van IRE parameters op laesiediepte
2	Pulmonaal venen isolatie en contactmetingen
3	Doorontwikkelingen van IRE
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---|
| 1 | Effecten van IRE parameters op laesiediepte |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Bij alle hieronder beschreven proeven zullen varkens (60-75kg) worden gebruikt. Er wordt in deze onderzoekslijn/model onderscheid gemaakt tussen drie verschillende proeven:

1. Catheter ring grootte. Bij dit onderzoek zal er op dag 0 een ingreep worden uitgevoerd. Tijdens deze ingreep zullen epicardiaal (met open thorax) verschillende laesies worden aangebracht middels de irreversible electroporatie (IRE) techniek. Hierbij worden verschillende groottes catheters gebruikt om zo het effect van een grotere ring op de bereikte

laesiediepte te onderzoeken. Op dag 21 zal het dier worden geëthanaseerd om de laesiediepte beoordelen. De primaire uitkomst parameters zullen bij beide proeven de laesiediepte gemeten op histologie zijn.

2.

Verschillende IRE energieën. Bij dit onderzoek zal er op dag 0 een ingreep worden uitgevoerd. Tijdens deze ingreep zullen epicardiaal (met open thorax) verschillende laesies worden aangebracht middels de IRE techniek. Hierbij worden verschillende energieën IRE toegediend via de ring catheters om zo het effect van specifieke energie niveaus op de bereikte laesiediepte te onderzoeken. Op dag 21 zal het dier worden geëthanaseerd om de laesiediepte beoordelen. De primaire uitkomst parameters zullen bij beide proeven de laesiediepte gemeten op histologie zijn.

3.

Veiligheid en bruikbaarheid catheters. Dit betreft terminale experimenten waarbij bijvoorbeeld het effect van meerdere IRE toedieningen met nieuwe catheters met verschillende energieën wordt gemeten. Tevens zullen dan de veiligheid en bruikbaarheid van de nieuwe catheters worden beoordeeld door ervaren elektrofysiologen (cardiologen) die de klinische vervolgstudie zullen uitvoeren. De primaire uitkomsten zullen hier het niet optreden van complicaties zijn alsmede de ervaringen van de experts.

NB. Waar mogelijk zullen de drie proeven worden gecombineerd. Zo is het vaak mogelijk experiment 1 en 2 te combineren in 1 proef. Experiment 3 kan vaak bij een terminatie van een andere proef worden onderzocht. Dit om waar mogelijk het aantal benodigde dieren te verminderen.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Proeven 1 en 2:

- a. Op dag 0 zullen onder anaesthesie na een sternotomie meerdere (3-4) laesies epicardiaal worden aangebracht middels IRE op de linker kamer.
- b. Op dag 21 zullen na terminatie onder anaesthesie het hart worden uitgenomen om hieruit histologisch de laesie grootte van alle behandelingen te bepalen.

Na drie weken is het mogelijk histologisch duidelijk onderscheid te maken tussen gezond en behandeld weefsel. In een vroeger stadium is dit onderscheid soms lastig. Bij deze proeven maken wij gebruik van een epicardiale ring catheter zodat er visueel kan worden gecontroleerd of alle elektroden goed contact maken met het weefsel. Als wij gebruik maken van normale (interne) catheters kunnen deze parameters niet worden gecontroleerd waardoor er meer variatie optreedt. Tevens plaatsen wij bij deze proeven de ring op het linker ventrikel, dit is omdat we in dit weefsel de laesiediepte kunnen meten. Als bijvoorbeeld de laesie wordt aangebracht op het atrium of in de pulmonaal venen, dan zal de laesie transmuraal zijn (hele wand bedekken). De echte diepte zal veel dieper zijn en kan dan niet worden gemeten, op het linker ventrikel kan dat vanwege de dikte wel. In de voorgaande proeven hebben we gezien dat het gebruik van de grotere 27mm catheterring leidt tot een grotere variatie in laesiediepte dan de voorheen gebruikte 20mm ring. Omdat in het komende onderzoek bij patiënten gebruik gemaakt zal worden van de 27mm ring (vanwege grotere humane anatomie) is het belangrijk de precieze laesie diepte bij het gebruik van deze ring te bepalen. Het is voor de laesievorming erg belangrijk dat alle elektroden die op de catheterring zitten goed contact hebben met het weefsel. De variatie in gemeten laesiediepte met deze ring is deel te wijten aan de moeilijkheid van het bevestigen van deze grotere ring op het epicard. Voor deze experimenten hebben we een nieuw device ontworpen waarmee de catheterring beter gefixeerd kan worden op het hart zodat alle elektroden goed contact maken. Hierdoor denken wij minder variatie in de gemeten laesie diepte te bereiken.

Proef 3:

Dit betreft terminale experimenten waarbij het effect van meerdere IRE toedieningen met nieuwe catheters met verschillende energieën wordt gemeten. Onder anaesthesie zal de betreffende catheter middels een lange sheath via een veneuze toegangsroute en een transseptale punctie in het linker deel van het hart worden gepositioneerd. Hierna

zullen er, zonder dat de catheter weefsel raakt, meerdere (>10) IRE therapieën worden afgegeven (het niet raken van weefsel vergroot de kans op complicaties). Dit heeft als doel te bepalen vanaf welke energie met welke catheter er complicaties kunnen optreden. Tijdens dit proces zullen de klinische parameters van het dier worden gemonitord, tevens worden de parameters van de therapie zelf (voltage, stroom en weerstand) gemeten om zo technische complicaties te detecteren. Tijdens dit gehele proces (ca. 180 min) zal de veiligheid en bruikbaarheid van de nieuwe catheters worden beoordeeld door ervaren elektrofysiologen (cardiologen) die ook de klinische vervolgstudie zullen uitvoeren. Deze proef kan vaak bij een terminatie van een andere proef worden uitgevoerd. Dit om waar mogelijk het aantal benodigde dieren te verminderen. Deze proef zal worden gecombineerd met een andere proef wanneer het de resultaten van de originele proef niet worden verstoord. Zo kan het bijvoorbeeld zijn dat de complicaties die eventueel kunnen optreden bij proef 3 het weefsel beschadigen waardoor de resultaten van proef 1 dan wel proef 2 niet meer met zekerheid bepaald kunnen worden.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Het is voor de laesievorming erg belangrijk dat alle elektroden die op de catheterring zitten goed contact hebben met het weefsel. De variatie in gemeten laesiediepte met deze ring is deel te wijten aan de moeilijkheid van het bevestigen deze grotere ring op het epicard. Voor deze experimenten hebben we een nieuw device ontworpen waarmee de catheterring beter gefixeerd kan worden op het hart zodat alle elektroden goed contact maken, hierdoor denken wij minder variatie in de gemeten laesie diepte te bereiken en zijn er minder dieren nodig. Deze variatie wordt ook verminderd door epicardiale ablaties te gebruiken in plaats van endocardiale laesie, bij epicardiale laesies kan er visueel worden gecontroleerd dat de elektroden goed contact maken, zie ook hierboven.

In alle dieren worden voor experimenten 1 en 2 worden in elk dier steeds meerdere methoden (verschillende cathetergrootte of verschillende energien) tegelijk getest. Hierdoor worden in feite de verschillende groepen samengevoegd in 1 dier en kunnen we het aantal benodigde dieren verminderen. Dit is het geval als er op het hart ruimte genoeg is om meerdere laesies aan te brengen. Als dat niet geval is dan zullen proeven 1 en 2 los van elkaar moeten worden uitgevoerd zodat de resultaten elkaar niet in de weg zitten. Wat betreft de statistiek kiezen we ervoor om de laesies binnen 1 dier direct met elkaar te vergelijken.

Daarnaast kijken we naar variatie zoals we ook eerder hebben gezien bij vergelijkbare proeven. We proberen om goed te poweren, want te weinig power levert uiteindelijk het nutteloos gebruik van dieren op, omdat je het effect niet kan detecteren. Teveel dieren is onnodig en daarmee onwenselijk.

Verder zullen we tijdens de duur van het onderzoek de variatie in de resultaten meten en deze meenemen in de daarop volgende experimenten. Bij een (door ons verwachte) dalende variatie per methode zullen er dus minder dieren nodig zijn.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

Voor alle beschreven proeven zullen we gebruik maken van landvarkens vanwege het feit dat deze dieren qua anatomie en (patho)fysiologie het meest op de mens lijken. De landvarkens komen bij Van Beek (Lelystad) vandaan. Hiervoor kiezen we omdat we goede ervaring met deze diersoorten hebben en qua methodologie op eerdere experimenten willen voortbouwen. Varkens (m/v) zijn circa enkele maanden oud (60-75kg), gezien het feit dat ze zwaarder niet meer goed als proefdieren te hanteren zijn en de gebruikte materialen niet meer passen.

Proef 1 en 2:

In een voorgaand experiment in 3 dieren hebben we laesie dieptes gemeten van 3.8 en 4.8mm voor verschillende energieën, bij beide groepen was de standaarddeviatie gemiddeld 1mm. Om met een zekerheid van minimaal 80% onderscheid te kunnen maken tussen deze groepen met behulp van een

gepaarde T-test zijn in totaal 10 dieren nodig voor een dergelijk experiment.

We gaan ervanuit dat we soortgelijke experimenten de komende 5 jaar 2 maal per jaar zullen moeten uitvoeren in de aanloop naar en tijdens de introductie van de nieuwe technieken in de patientenzorg.

Er zijn voor deze experimenten dan de komende vijf jaar: 5 jaar x 2 Proeven x 1 experimenten x 10 dieren = 100 dieren nodig. (Proeven 1+2)

Daarnaast zullen we tijdens de duur van het onderzoek de variatie in de resultaten meten en deze meenemen in de daarop volgende experimenten. Bij een (door ons verwachte) dalende variatie per methode zullen er dus minder dieren nodig zijn. Dit zullen we echter pas na de eerste proeven kunnen bepalen.

Proef 3

Voor dergelijke proeven kan geen power berekening worden uitgevoerd. Op basis van uitgebreide ervaring met dit soort experimenten menen wij per experiment 3-5 dieren nodig te hebben. Dergelijke experimenten voeren wij doorgaans 1-3 keer per jaar uit.

Er zijn voor deze experimenten dan de komende vijf jaar: 5 jaar x 3 experimenten x 5 dieren = maximaal 75 dieren nodig. (Proeven 3)

Het maximaal aantal benodigde dieren voor de drie beschreven experimenten bedraagt dan $50 + 50 + 75 = 175$

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

De terminale experimenten zoals beschreven in proef 3 kunnen in principe bij alle dieren worden uitgevoerd waarbij de eventuele complicaties die optreden (vonken) geen invloed hebben op de resultaten van de orginele proef. Dit geldt zoals eerder beschreven vaak voor proeven 1 en 2. Dit kunnen ook dieren zijn van andere onderzoekers.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Het hergebruik zoals hierboven beschreven omvat het toevoegen van een experiment bij terminatie. Dit zal het ongerief voor het dier niet beïnvloeden.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Omdat we bij deze proeven de effecten op lange termijn bekijken, is het onmogelijk deze proeven *in vitro* te testen. Hierbij zijn de fysiologische aspecten namelijk niet goed na te bootsen.

Echter hebben wij wel al van tevoren alle scenario's m.b.t. de electrode grootte en verschillende energieën met behulp van wiskundige modellen doorgerekend. Tevens zijn de technische aspecten van deze proeven in *in vitro* modellen getest op hun technische werking. Zo zijn alle gebruikte methoden getest in een zoutoplossing, in bloed en in losse componenten daarvan.

In veel gevallen kunnen proeven 1 en 2 worden gecombineerd binnen 1 dier. Dit is het geval als er op het hart ruimte genoeg is om meerdere laesies aan te brengen. Als dat niet geval is dan zullen proeven 1 en 2 los van elkaar moeten worden uitgevoerd zodat de resultaten elkaar niet in de weg zitten. Proef 3 vaak bij een terminatie van een andere proef worden uitgevoerd om zo waar mogelijk het aantal benodigde dieren te verminderen. Proef 3 zal worden gecombineerd met een andere proef wanneer het de resultaten van de originele proef niet worden verstoord. Zo kan het bijvoorbeeld zijn dat de complicaties die eventueel kunnen optreden bij proef 3 het weefsel beschadigen waardoor de resultaten van proef 1 dan wel proef 2 niet meer met zekerheid bepaald kunnen worden.

Omdat de proeven in deze exacte uitvoering zo zijn opgezet dat we de laesie diepte exact kunnen meten op basis van histologie, is het niet mogelijk deze in mensen te testen. Daarnaast maken we gebruik van zeer ervaren biotechnisch personeel, die ervoor zorgen dat de experimenten weinig complicaties kennen en goed uitgevoerd zullen worden.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Periprocedurele pijnstilling en dagelijkse monitoring voor ongerief in de eerste week na experiment.

Daarnaast houden we de totale experimentele periode zo kort mogelijk door naar de histologie te kijken zodra het effect van de behandeling zichtbaar is (na drie weken). Naast de benodigde pijnstilling zullen de dieren antibiotica ontvangen om de kans op infecties en het daarbij behorende lijden te minimaliseren. Omdat er mogelijk kans is op het optreden van hartritmestroomnissen zullen de dieren hiervoor antiaritmica krijgen toegediend.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

X Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

Vóór de experimenten zullen de dieren in groepen worden gehuisvest. Vanaf de eerste operatie zal het dier solitair gehuisvest worden i.v.m. orale

medicatioediening. Om het contact met andere varkens onder deze omstandigheden nog enigszins te onderhouden, zullen ze in dezelfde ruimte ondergebracht worden waar ze andere varkens wel nog kunnen horen, ruiken en zien.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Dieren zullen mogelijk kortademiig worden en tekenen van verminderde hartfunctie (oedeem, cyanose) vertonen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De laesies op de linker kamer kunnen ervoor zorgen dat het hart op die plaats minder goed zal werken, hierdoor zal de totale functie van het hart mogelijk verminderen, maar de ervaring met dit soort experimenten leert dat dit geen hartfalen oplevert.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Een goede definitie van het humane eindpunt moet voorkomen dat de schadelijke effecten disproportioneel groot worden en tot onverdraagzaam lijden leiden. Conventionele medicijnen zullen teveel interfereren met de studiemedicatie, dus dat zal niet mogelijk zijn. Eventueel zal pijnstilling gegeven worden en zal het varken zo comfortabel mogelijk (eten, goede houding) gemaakt worden.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de

dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Geen voedsel/vocht inname. Persisterende dyspnoe, tachypnoe, perifere cyanose, immobiliteit langer dan 36 uur postoperatief. Zichtbare pijn ondanks pijnbestrijding. De eerste 3 dagen na OK zal dagelijks door de onderzoeker of (bij afwezigheid van de onderzoeker) iemand anders van de experimentele cardiologie het dier beoordeeld worden.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Uit voorgaande experiment weten wij dat de kans op deze symptomen erg klein is (<3%). Er is tijdens meer dan 80 proeven geen HEP bereikt. Wel is er een maal een dier overleden tijdens de follow up periode, waarschijnlijk door een plotselinge hartritmestoornis.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Proef 1 en 2: ernstige vanwege sternotomie

Proef 3: terminaal

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Uitname van het hart voor histologische analyse van de laesies is het eindpunt van deze studie. Dit is niet verenigbaar met het leven.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---|
| 2 | Pulmonaal venen isolatie en contactmetingen |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Bij alle hieronder beschreven proeven zullen varkens (60-75kg) worden gebruikt. Het onderzoek zal bestaan uit verschillende elementen waarbij pulmonaal venen isolatie centraal staat. Er worden in deze onderzoekslijn/model onderscheid gemaakt tussen twee verschillende proeven:

1. Pulmonaal venen isolatie. Bij dit onderzoek zal er op dag 0 zal er een pulmonaal venen isolatie (PVI) worden uitgevoerd. Bij deze ingreep zal middels een minimaal invasieve benadering toegang worden verkregen tot het linker atrium. Hierna zullen de pulmonaal venen van het dier een voor een worden geableerd middels de IRE methode. Hierbij zal de nieuw ontwikkelde contact methode worden gebruikt om ervoor te zorgen dat de therapie optimaal wordt

toegediend. In een vervolg procedure zal de elektrische isolatie worden beoordeeld. De primaire uitkomst parameters zal de aanwezigheid van totale isolatie van het vat zijn.

2. Bruikbaarheid catheter. Bij dit onderzoek zullen we verschillende catheters testen op hun geschiktheid om een pulmonaal vene goed te isoleren. Het is voor de IRE therapie belangrijk dat de catheter goed contact maakt met de wand van het vat, verschillende catheter ontwerpen hebben bepaalde voor en nadelen. Bij dit onderzoek zal de geschiktheid van verschillende ontwerpen getest worden. Eventueel zal in een vervolg procedure de isolatie worden gecontroleerd. De primaire uitkomst parameter in dit onderzoek is de geschiktheid van de catheter voor deze specifiek procedure. Dit zal worden beoordeeld door een ervaren elektrofysioloog die ook de hieropvolgende humane onderzoeken zal uitvoeren.

NB. Waar mogelijk zullen de twee proeven worden gecombineerd. Zo is het vaak mogelijk experiment 2 uit te voeren bij een van de procedures van experiment 1 (index dan wel terminatie).

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Proef 1:

a. Op dag 0 zal onder anaesthesie via een veneuze benadering middels een transeptale punctie toegang worden verkregen tot het linker atrium. Hierna zullen op geleide van de contactmeting 1-4 IRE afgiften worden geplaatst in elk van beide pulmonaal venen met als doel deze elektrisch te isoleren. Eventueel zal er na een korte wachtperiode (30-60 min) worden gecontroleerd of er herstel van geleiding is opgetreden.

b. Op dag 21 dan wel 3 maanden zal onder anaesthesie elektrofysiologisch onderzoek worden verricht naar de mate van isolatie. Hierna zal na terminatie het hart worden uitgenomen voor histologische analyse.

Na drie weken is het mogelijk histologisch duidelijk onderscheid te maken tussen gezond en behandeld weefsel. In een vroeger stadium is dit onderscheid soms lastig. In klinische situaties is het gebruikelijk de elektrische isolatie te beoordelen na minimaal 3 maanden. Er wordt verondersteld dat indien er na 3 maanden geen reconnectie (verlies van isolatie) is opgetreden, dit ook niet gemakkelijk meer zal gebeuren.

Proef 2:

Er zal onder anaesthesie een via een veneuze benadering middels een transeptale punctie toegang worden verkregen tot het linker atrium. Hierna zullen op geleide van de contactmeting 1-4 IRE afgiften worden geplaatst in elk van beide pulmonaal venen met als doel deze elektrisch te isoleren. Dit zal plaatsvinden met verschillende catheters. Na een wachtperiode (30-90 min) worden gecontroleerd of er herstel van geleiding is opgetreden. Tijdens deze procedure zal de bruikbaarheid van de catheter worden beoordeeld door de elektrofysioloog (cardioloog). Hierbij zal onder andere worden gekeken naar de stuurbaarheid, de positioneerbaarheid en het gebruik in combinatie met andere materialen (bv. Sheaths). Na deze procedure zal het dier worden getermineerd en zal het hart worden uitgenomen voor histologische analyse.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Wat betreft de statistiek kiezen we ervoor om de laesies binnen 1 dier direct met elkaar te vergelijken. Daarnaast kijken we naar variatie zoals we ook eerder hebben gezien in ons dierenlaboratorium. We proberen om goed te poweren, want te weinig power levert uiteindelijk het nutteloos gebruik van dieren op, omdat je het effect niet eens zou hebben kunnen detecteren. Teveel dieren is onnodig en daarmee onwenselijk.

Daarnaast zullen we tijdens de duur van het onderzoek de variatie in de resultaten meten en deze meenemen in de daarop volgende experimenten. Bij een (door ons verwachte) dalende variatie per methode zullen er dus minder dieren nodig zijn.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

We zullen gebruik maken van landvarkens vanwege het feit dat deze dieren qua anatomie en (patho)fysiologie het meest op de mens gelijken. De landvarkens komen bij Van Beek (Lelystad) vandaan. Hiervoor kiezen we omdat we goede ervaring met deze diersoorten hebben en qua methodologie op eerdere experimenten willen voortbouwen. Varkens zijn circa enkele maanden oud (60-75kg), gezien het feit dat ze dan niet meer goed als proefdieren te hanteren zijn.

Proef1:

In een voorgaand vergelijkbaar experiment in 10 dieren hebben we in respectievelijk 1 en 3 van de dieren lekken gezien. Om met een zekerheid van minimaal 80% onderscheid te kunnen maken tussen deze groepen middels een Chi-kwadraat test onder vergelijkbare of betere condities zijn 20 dieren nodig. Hierbij gaan we uit van 90% succes met de nieuwe methode en 50% succes met de standaard methode.

We gaan ervanuit dat we soortgelijke experimenten de komende 5 jaar 1 maal per jaar zullen moeten uitvoeren in de aanloop naar en tijdens de introductie van de nieuwe technieken in de patientenzorg.

Er zijn voor dit soort experimenten dus de komende vijf jaar: 5 jaar x 1 experimenten x 20 dieren = maximaal 100 dieren nodig.

Daarnaast zullen tijdens de duur van het onderzoek de gemeten variatie in de resultaten meten en deze meenemen in de daarop volgende experimenten. Bij een (door ons verwachte) dalende variatie per methode zullen er dus minder dieren nodig zijn. Dit zullen we echter pas na de eerste proeven kunnen bepalen.

Proef 2:

Voor dergelijke proeven kan geen power berekening worden uitgevoerd. Op basis van uitgebreide ervaring met dit soort experimenten menen wij per experiment 3-5 dieren nodig te hebben. Dergelijke experimenten voeren wij doorgaans 1-2 keer per jaar uit.

Er zijn voor deze experimenten dan de komende vijf jaar: 5 jaar x 2 experimenten x 5 dieren = maximaal 50 dieren nodig.

Het maximaal aantal benodigde dieren voor de twee beschreven proeven bedraagt dan $100 + 50 = 150$ dieren.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Indien mogelijk zal er voor proef 2 gebruik worden gemaakt van dieren uit andere proeven. Dit is mogelijk indien de uitgevoerde pulmonaal venen isolatie geen invloed heeft op de originele proef. Als dit wel het geval is dan is hergebruik niet wenselijk.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Het hergebruik zoals hierboven beschreven omvat het toevoegen van een experiment bij terminatie. Dit zal het ongerief voor het dier niet beïnvloeden.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Omdat we bij deze proeven de effecten op lange termijn bekijken is het onmogelijk deze proeven in vitro te testen. Echter hebben wij wel al van tevoren alle scenario's m.b.t. de electrode grootte en verschillende energieën met behulp van wiskundige modellen doorgerekend.

Om het aantal benodigde dieren te verminderen zal er waar mogelijk voor proef 2 gebruik worden gemaakt van dieren uit andere experimenten. De criteria hiervoor zijn hierboven beschreven. Tevens kunnen er bij de dieren uit proef 1 extra experimenten worden uitgevoerd beschreven in de andere typen dierproeven. Dit is mogelijk zolang deze proeven de uitgevoerde isolatie niet beschadigen of beïnvloeden.

Het uitvoeren van dergelijke studies in mensen is in dit stadium onmogelijk vanwege de experimentele opzet. Tevens dient het hart te worden uitgenomen voor histologie.

Daarnaast maken we gebruik van zeer ervaren personeel, die ervoor zorgen dat de experimenten weinig complicaties kennen en goed uitgevoerd zullen worden.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Periprocedurele pijnstilling en dagelijkse monitoring voor ongerief in de eerste week na experiment. Daarnaast houden we de totale experimentele periode zo kort mogelijk door naar de histologie te kijken zodra het effect van de behandeling zichtbaar is (na drie weken). Naast de benodigde pijnstilling zullen de dieren antibiotica ontvangen om de kans op infecties en het daarbij behorende lijden te minimaliseren.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

X Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

Vóór de experimenten zullen de dieren in groepen worden gehuisvest. Vanaf de eerste operatie zal het dier solitair gehuisvest worden i.v.m. orale medicatietoediening. Om het contact met andere varkens onder deze omstandigheden nog enigszins te onderhouden, zullen ze in dezelfde ruimte ondergebracht worden waar ze andere varkens wel nog kunnen horen, ruiken en zien.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdooving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Dieren zullen mogelijk kortademiig worden en tekenen van verminderde hartfunctie (oedeem, cyanose) vertonen. De kans hierop is echter klein gezien de positie van de laesies in de pulmonaalvenen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Misplaatste laesies waarbij het geleidingssysteem is beschadigd. Dit hebben wij echter in alle voorgaande experimenten nooit gezien.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Een goede definitie van het humane eindpunt moet voorkomen dat de schadelijke effecten disproportioneel groot worden en tot onverdraagzaam lijden leiden. Conventionele medicijnen zullen teveel interfereren met de studiemedicatie, dus dat zal niet mogelijk zijn. Eventueel zal pijnstilling gegeven worden en zal het varken zo comfortabel mogelijk (eten, goede houding) gemaakt worden.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Geen voedsel/vocht inname. Persistierende dyspnoe, tachypnoe, perifere cyanose, immobiliteit langer dan 36 uur postoperatief. Zichtbare pijn ondanks pijnbestrijding. De eerste 3 dagen na OK zal dagelijks door de onderzoeker of (bij afwezigheid van de onderzoeker) iemand anders van de experimentele cardiologie het dier beoordeeld worden.

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

Uit voorgaande experiment weten wij dat de kans op deze symptomen erg klein is (<3%). Er is tijdens meer dan 80 proeven geen HEP bereikt. Wel is er een maal een dier overleden tijdens de follow up periode, waarschijnlijk door een plotselinge hartritmestoornis.

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Proef 1: matig

Proef 2: terminaal

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Uitname van het hart voor histologische analyse van de laesies is het eindpunt van deze studie. Dit is niet verenigbaar met het leven.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------|---|
| <input type="text" value="3"/> | <input type="text" value="Doorontwikkeling IRE"/> |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

Binnen dit onderzoek zijn wij voornemens een drietal proeven uit te voeren:

Proef 1. Hoog Frequente ablaties. De nu gebruikte effectieve IRE methode werkt op basis van gelijkstroom. Dit zorgt voor grote laesie zonder negatieve effecten op omliggende structuren. Een dergelijk grote gelijkstroom zorgt echter wel voor het samentrekken van grote lichaamsspieren wat zorgt voor hetzelfde effect dat gezien wordt bij een defibrillatie. Daardoor is het in de toekomst nodig patiënten deze onder narcose te brengen. Momenteel doen wij onderzoek naar het gebruik van hoogfrequente wisselstromen in plaats van gelijkstroom, waarmee het probleem met de skeletspiercontracties kan worden



opgelost. Om dit te onderzoeken hebben wij een speciale generator laten bouwen welke met hoge nauwkeurigheid deze pulsen kan leveren. Bij reeds uitgevoerde onderzoeken zien wij positieve effecten, duidelijke laesies zonder de spiercontracties. Er zal echter nog meer onderzoek moeten worden gedaan naar bijvoorbeeld de te gebruiken frequentie, de gebruikte spanning en de pulsvormen.

Bij dit onderzoek brengen wij epicardiaal meerdere laesies aan waarbij deze parameters worden onderzocht. Drie weken later zullen de laesies histologisch worden geëvalueerd. Laesie diepte op histologie is de primaire uitkomst parameter.

Proef 2. Andere toepassingen. De planning van het project beschrijft een eerste onderzoek in de kliniek met deze methode op korte termijn (2015-2016). Het is aannemelijk dat er tijdens dit humane onderzoek vragen naar boven komen welke middels dierproef onderzoek beantwoord moeten worden. Daarnaast zijn wij gezien de goede resultaten van voorgaande experimenten ook op zoek naar andere toepassingen van de IRE techniek binnen de cardiologie. Een voorbeeld hiervan is epicardiale ablaties van het linker ventrikel, bijvoorbeeld voor VT-ablaties [1].

Daarom zouden wij tijdens deze proeven graag onderzoek doen naar mogelijk andere toepassingen binnen de cardiologie. Bij dit soort experimenten zullen wij middels een minimaal invasieve benadering een catheter ter plaatse brengen en de IRE afgeven. Lokaal worden dan de parameters gemeten om te bepalen of de energie goed is aangekomen. Drie weken later zullen deze parameters opnieuw worden gemeten middels een elektrofysiologisch onderzoek. Tevens zal het hart histologisch worden onderzocht na terminatie. De primaire uitkomst parameters zijn laesie diepte op histologie en elektrofysiologische parameters.

[1] Neven K, van Driel V, van Wessel H, et al. (2014) Safety and Feasibility of Closed Chest Epicardial Catheter Ablation Using Electroporation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 7:913–919. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001607

Proef 3. Laesievorming in de tijd. Een derde onderwerp van onderzoek is het precieze effect van de IRE op het weefsel. We weten dat de laesies groot genoeg zijn, maar we weten niet precies in welk tijdsbestek het hartweefsel dood gaat (uren/dagen). Daarom zijn we momenteel bezig dit tot in detail in kaart te brengen. Met de kennis uit deze proeven kunnen in de toekomst beter inschatten of bijvoorbeeld een pulmonaal vene isolatie kans heeft om toch weer te gaan lekken, wat betekent dat de procedure nogmaals uitgevoerd moet worden. In voorgaande onderzoeken hebben we vooral het eerst uur na IRE toediening nauwkeurig bekeken. Daarnaast hebben we uit langer lopende proeven kunnen bepalen hoe het weefsel zich, 8 uur, 3 weken en 3 maanden later heeft ontwikkeld. Hoe het precieze verloop van laesievorming tussen 8 uur en 3 weken ontwikkeld is nog onduidelijk. Wel is duidelijk dat dit de periode is waarin het weefsel dood gaat.

Tijdens deze onderzoeken proberen we die periode nauwkeuriger in kaart te brengen om zodoende beter te begrijpen waarom bepaalde delen van het weefsel zich soms herstellen. Bij deze proeven zullen we na een sternotomie onder anaesthesie een aantal laesies aanbrengen op het epicard met een speciaal daarvoor ontwikkeld device. Hiermee kunnen we de hoeveelheid energie en de richting daarvan nauwkeurig bepalen. 1 tot 7 dagen na deze therapie volgt terminatie en zullen we de laesies histologisch worden geanalyseerd. De primaire uitkomst parameters zijn dan de histologische uitkomsten, aanwezigheid van bepaalde cellen en de beschadiging van bepaalde cellen tevens zal indien mogelijk de laesiediepte worden bepaald.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

Proef 1:

- a. Op dag 0 zullen onder anaesthesie na een sternotomie meerdere (3-4) laesies worden aangebracht met behulp van Hoog Frequent - IRE op het epicard.
- b. Op dag 21 zal na terminatie onder anaesthesie het hart worden uitgenomen om hieruit histologisch de laesie grootte van alle behandelingen te bepalen.

Na drie weken is het mogelijk histologisch duidelijk onderscheid te maken tussen gezond en behandeld weefsel. In een vroeger stadium is dit onderscheid soms lastig.

Proef 2:

- a. Op dag 0 zullen onder anaesthesie middels een minimaal invasieve methode (veneus dan wel subxiphoidaal dan wel video assisted transthoracic surgery (VATS)) meerdere (3-4) laesies worden aangebracht in of op het hart middels IRE.
- b. Op dag 21 zal na terminatie onder anaesthesie het hart worden uitgenomen om hieruit histologisch de laesie grootte van alle behandelingen te bepalen.

Na drie weken is het mogelijk histologisch duidelijk onderscheid te maken tussen gezond en behandeld weefsel. In een vroeger stadium is dit onderscheid soms lastig.

Proef 3:

- a. Op dag 0 zullen onder anaesthesie na een sternotomie meerdere (3-4) laesies worden aangebracht middels IRE op het epicard. Dit gebeurt met een speciaal daarvoor ontwikkeld device om meer controle te hebben over de IRE parameters.
- b. Later, op dag (tussen 1 - 7) zal na terminatie onder anaesthesie het hart worden uitgenomen voor histologisch onderzoek. Het interval zal hierbij de primaire te variëren variabele zijn.

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

In experiment 1 shocks met verschillende energieën afgegeven. Hierdoor worden in feite de verschillende groepen samengevoegd in 1 dier en kunnen we het aantal benodigde dieren verminderen. Wat betreft de statistiek kiezen we ervoor om de laesies binnen 1 dier direct met elkaar te vergelijken. Daarnaast kijken we naar variatie zoals we ook eerder hebben gezien tijdens vergelijkbare experimenten. We proberen om goed te poweren, want te weinig power levert uiteindelijk het nutteloos gebruik van dieren op, omdat je het effect niet eens zou hebben kunnen detecteren. Teveel dieren is onnodig en daarmee onwenselijk.

In experiment 2 zal het vooral gaan om de feasibility van een nieuwe methode aan te tonen. Hiervoor zijn vaak relatief weinig dieren nodig. We gebruiken de ervaringen met soortelijk experimenten om het benodigd aantal dieren laag te houden.

Daarnaast zullen we tijdens de duur van het onderzoek de variatie in de resultaten meten en deze meenemen in de daarop volgende experimenten. Bij een (door ons verwachte) dalende variatie per methode zullen er dus minder dieren nodig zijn.

B. De dieren

Benoem de diersoorten, herkomst, geschatte aantallen en levensstadia. Onderbouw deze keuzes.

We zullen gebruik maken van landvarkens vanwege het feit dat deze dieren qua anatomie en (patho)fysiologie het meest op de mens gelijken. De landvarkens komen bij Van Beek (Lelystad) vandaan. Hiervoor kiezen we omdat we goede ervaring met deze diersoort hebben en qua methodologie op eerdere experimenten willen voortbouwen. Varkens zijn circa enkele maanden oud (60-75kg).

Proef 1:

In een voorgaand experiment in 3 dieren hebben we laesie dieptes gemeten van 2.0 en 2.7mm voor verschillende puls vormen, bij beide groepen was de standaarddeviatie gemiddeld 0.5mm. Om met een zekerheid van minimaal 80% onderscheid te kunnen maken tussen deze groepen middels een gepaarde T-test zijn in totaal 10 dieren nodig voor een dergelijke experiment.

We gaan ervanuit dat we soortgelijke experimenten de komende 5 jaar 2 maal per jaar zullen moeten uitvoeren.

Er zijn voor dit soort experimenten dus de komende vijf jaar maximaal $5 \text{ jaar} \times 2 \text{ experimenten} \times 10 \text{ dieren} = 100 \text{ dieren}$ nodig.

Proef 2:

Het is niet mogelijk hier een powercalculatie uit te voeren. Maar ervaringen met soortgelijk onderzoek leert ons dat er voor een dergelijke proef 3-5 dieren nodig zijn. We verwachten dat dergelijk experimenten 1 maal per jaar zullen plaatsvinden.

Er zijn voor dit soort experimenten de komende vijf jaar maximaal $5 \text{ jaar} \times 1 \text{ experimenten} \times 5 \text{ dieren} = 25 \text{ dieren}$ nodig.

Proef 3:

Het is niet mogelijk hier een powercalculatie uit te voeren. Maar ervaringen met soortgelijk onderzoek leert ons dat er voor een dergelijke proef 3-5 dieren nodig zijn. We verwachten dat dergelijk experimenten 1 maal per jaar zullen plaatsvinden. We verwachten met maximaal 2 series de data te kunnen completeren.

Er zijn voor dit soort experimenten de komende vijf jaar maximaal $2 \text{ experimenten} \times 5 \text{ dieren} = 10 \text{ dieren}$ nodig.

In totaal zullen voor deze experimenten de komende 5 jaar maximaal $100 + 25 + 10 = 135 \text{ dieren}$ nodig zijn.

Daarnaast zullen we tijdens de duur van het onderzoek de gemeten variatie in de resultaten meten en deze meenemen in de daarop volgende experimenten. Bij een (door ons verwachte) dalende variatie per methode zullen er dus minder dieren nodig zijn. Dit zullen we echter pas na de eerste proeven kunnen bepalen. Tevens is het vaak mogelijk proeven te combineren zodat er in totaal minder dieren nodig zijn. Dit geldt voor proeven 1 en 2. Indien bijvoorbeeld de locatie van experiment 2 niet dicht bij die van experiment 1 zit, dan is het mogelijk deze twee proeven te combineren. Het streven is het aantal dieren tot een minimum te beperken.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

x Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

Omdat we bij deze proeven de effecten op lange termijn bekijken is het onmogelijk deze proeven in vitro te testen. Echter hebben wij wel al van tevoren alle scenario's m.b.t. de electrode grootte en verschillende energieën met behulp van wiskundige modellen doorgerekend. Tevens worden alle gebruikte technieken eerst in dummy's getest. Omdat de proeven in deze exacte uitvoering zo zijn opgezet dat we de laesie diepte exact kunnen meten middels histologie, is het niet mogelijk deze in mensen te testen.

Door proeven te combineren zoals eerder beschreven proberen wij het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken.

Daarnaast maken we gebruik van zeer ervaren personeel, die ervoor zorgen dat de experimenten weinig complicaties kennen en goed uitgevoerd zullen worden.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

Periprocedurele pijnstilling en dagelijkse monitoring voor ongerief in de eerste week na experiment. Daarnaast houden we de totale experimentele periode zo kort mogelijk door naar de histologie te kijken zodra het effect van de behandeling zichtbaar is (na drie weken). Naast de benodigde pijnstilling zullen de dieren antibiotica ontvangen om de kans op infecties en het daarbij behorende lijden te minimaliseren.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

X Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

Vóór de experimenten zullen de dieren in groepen gehuisvest. Vanaf de eerste operatie zal het dier solitair gehuisvest worden i.v.m. orale medicatietoediening en ter preventie van onnodige stress. Om het contact met andere varkens onder deze omstandigheden nog enigszins te onderhouden,

zullen ze in dezelfde ruimte ondergebracht worden waar ze andere varkens wel nog kunnen horen, ruiken en zien.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

Ja > Geef aan wat voor bedrijf of instelling dit betreft.

Waarom is hiervoor gekozen en hoe wordt een adequate huisvesting, verzorging en behandeling van de dieren gewaarborgd?

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Valt te voorzien dat er pijn kan optreden bij de dieren?

Nee > Ga verder met vraag I.

Ja > Worden in dat geval verdoving, pijnstilling en/of andere pijnverlichtingsmethoden toegepast?

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Dieren zullen mogelijk kortademig worden en tekenen van verminderde hartfunctie (oedeem, cyanose) vertonen.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De laesies op de linker kamer kunnen ervoor zorgen dat het hart op die plaats minder goed zal werken, hierdoor zal de totale functie van het hart mogelijk verminderen, maar de ervaring met dit soort experimenten leert dat dit geen hartfalen oplevert.

Beschrijf welke maatregelen worden genomen om deze schadelijke effecten te voorkomen of waar mogelijk te minimaliseren.

Een goede definitie van het humane eindpunt moet voorkomen dat de schadelijke effecten disproportioneel groot worden en tot onverdraagzaam lijden leiden. Conventionele medicijnen zullen teveel interfereren met de studiemedicatie, dus dat zal niet mogelijk zijn. Eventueel zal pijnstilling gegeven worden en zal het varken zo comfortabel mogelijk (eten, goede houding) gemaakt worden. **Omdat er mogelijk kans is op het optreden van hartritmestroomnissen zullen de dieren hiervoor antiaritmica krijgen toegediend.**

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Geen voedsel/vocht inname. Persisterende dyspnoe, tachypnoe, perifere cyanose, immobiliteit langer dan 36 uur postoperatief. Zichtbare pijn ondanks pijnbestrijding. De eerste 3 dagen na OK zal dagelijks door de onderzoeker of (bij afwezigheid van de onderzoeker) iemand anders van de experimentele cardiologie het dier beoordeeld worden. **Anatomische variaties in bijvoorbeeld de pulmonaal venen zijn over het algemeen geen reden een proef niet uit te voeren. Het zou echter kunnen voorkomen dat een variatie zo extreem is dat de proef niet zal kunnen worden uitgevoerd. Dit zal dan gelden als humaan eindpunt.**

Welk percentage van de dieren loopt kans deze criteria te halen?

K. Classificatie van ongerief

Geef aan hoe in het licht van alle hierboven beschreven negatieve effecten het cumulatief ongerief wordt geclassificeerd in termen van 'terminaal', 'licht', 'matig' of 'ernstig' ongerief.

Proef 1: Ernstig (sternotomie)

Proef 2: Matig (minimaal invasief)

Proef 3: Ernstig (sternotomie)

Einde experiment

L. Wijze van doden

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee > Ga verder met de ondertekening.

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Uitname van het hart voor histologische analyse van de laesies is het eindpunt van deze studie. Dit is niet verenigbaar met het leven.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2015.II.532.019
2. Titel van het project : ACDC – cardiale electroporatie ablaties
3. Titel van de NTS : Behandeling van hartrimtestroonissen

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
 wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

- Naam DEC : DEC Utrecht
Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247
Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ontvangen door DEC: 24-06-2015
 aanvraag compleet:
 in vergadering besproken: 08-07-2015
 anderszins behandeld: 21-07-2015 (emailronde)
 termijnonderbreking(en) van / tot : 14-07-2015 tot 21-07-2015
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
 aanpassing aanvraag:
 advies aan CCD: 04-08-2015

7. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Strekking van de vraag / vragen:
- Strekking van het (de) antwoord(en):
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag:

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 14-07-2015
- Strekking van de vraag / vragen:

Alle bijlagen

- A, Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Epicardiale lesies maken in feite een klein lokaal myocardinfarct welke het risico vergroot op lethale hartritme stoornissen zoals kamerfibrilleren. Welke profylactische medicatie geeft U om eventuele uitval te voorkomen? De Dec adviseert u bij de schatting van de aantallen dieren rekening te houden met uitval.
- C, Hergebruik: U hebt de tweede vraag niet beantwoord. Graag alsnog doen.

- Datum antwoord: 21-07-2015
- Strekking van het (de) antwoord(en):

Alle bijlagen

- A, Bij de experimenten waarbij dit van toepassing is staat nu vermeld dat er antiaritmica zullen worden toegediend wanneer er kans bestaat op ritmestoornissen.
- C, In deze gevallen zal hergebruik plaatsvinden bij terminatie. Dit zal dus nooit het ongerief van het dier verhogen.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag: Ja

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

- Aard expertise:
- Deskundigheid expert:
- Datum verzoek:
- Strekking van het verzoek:
- Datum expert advies:
- Expert advies:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

- uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord.
- uit onderwijskundig oogpunt verantwoord.
- uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord.
- wettelijk vereist.

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) zijn / is in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en).

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang, omdat het onderzoek kan bijdragen aan het beter behandelen van hartritmestoornissen bij de mens. Hartritmestoornissen vormen een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden. De behandeling van hartritmestoornissen bestaat momenteel uit medicatie en/of Radio Frequente-ablatie, maar dit werkt vaak niet goed op de langere termijn en er is kans op complicaties. Om die reden is de, reeds bestaande, Direct Current-ablatietechniek aangepast en is de Irreversibele Electroporatie (IRE) ablatiemethode ontwikkeld. Door middel van deze translationele studie kan onderzocht worden of het toepassen van deze nieuwe IRE-ablatiemethode, een veilig toepasbare techniek is en op korte termijn (binnen één jaar) de translatie naar de kliniek kan maken.

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren.

5. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:

- Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Gefokt voor dierproeven (11)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e lid 2)
- Huisvesting en verzorging
- Locatie: instelling vergunninghouder (10g)

De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd. Vanaf de eerste operatie zullen de dieren solitair gehuisvest worden i.v.m. orale medicatietoediening. De dieren zullen wel in dezelfde ruimte gehuisvest worden en kunnen elkaar dus wel horen, zien en ruiken.

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief in bijlage 1 is voor ca. 57% van de dieren ingeschat als ernstig vanwege de sternotomie, het laten overleven van de dieren gedurende drie weken en het opnieuw onder (terminale) narcose brengen van de dieren en voor ca. 43% van de dieren als terminaal omdat de dieren niet bijkomen uit de anesthesie. Het ongerief in bijlage 2 is voor ca. 67% ingeschat als matig vanwege het uitvoeren van een Pulmonaal Venen Isolatie (PVI), het laten overleven van de dieren gedurende drie weken of 3 maanden en het opnieuw onder (terminale) narcose brengen van de dieren. Voor ca. 33% van de dieren is het ongerief ingeschat als terminaal omdat zij niet bijkomen uit de anesthesie. In de derde bijlage is voor ca. 81% van de dieren het ongerief ernstig vanwege de sternotomie en het laten overleven van de dieren variërend van één tot drie

weken en het opnieuw onder (terminal) narcose brengen van de dieren en voor ca. 19% van de dieren matig vanwege het onder narcose aanbrengen van meerdere leasies in of op het hart middels IRE, het laten overleven van de dieren gedurende drie weken en het opnieuw onder (terminale) narcose brengen van de dieren. Gezien de handelingen is de DEC van mening dat de ongeriefsinschattingen realistisch zijn.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. In dit project wordt onder andere gekeken naar de langetermijneffecten. Deze langetermijneffecten, en dan met name de fysiologische aspecten, zijn in vitro niet (goed) na te bootsen. Vanwege histologisch onderzoek van het hartweefsel en de risico's, is het niet mogelijk het onderzoek met mensen uit te voeren. Vooraf zijn, met behulp van wiskundige modellen, alle scenario's met betrekking tot de electrode grootte en de verschillende energieën doorgerekend en in vitro dan wel op dummy's getest.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Er zullen zoveel mogelijk experimenten gecombineerd worden in één dier, zodat het aantal dieren dat nodig is tot een minimum beperkt blijft. Voor de terminale experimenten zullen, indien mogelijk, dieren uit andere experimenten gebruikt worden, zodat daar geen extra dieren voor gebruikt hoeven te worden. Bovenstaande maakt dat de DEC van mening is dat het maximaal aantal gebruikte dieren realistisch is ingeschat en proportioneel is ten opzichte van de gekozen strategie en looptijd.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De DEC is van mening dat het project in overeenstemming is met de vereisten ten aanzien van de verfijning van dieproeven. Vanwege de aard van de experimenten worden de dieren tot drie dagen na operatie intensief gecontroleerd en zal adequate pijnbestrijding worden toegepast en humane eindpunten worden gehanteerd. Binnen de onderzoeksafdeling is voldoende ervaring met de beschreven experimenten, waardoor er veel expertise aanwezig is. Verwacht wordt dat er tijdens het experiment geen dieren dood zullen gaan of onnodig zullen lijden. Er wordt gebruik gemaakt van varkens omdat het varken qua anatomie en (patho)fysiologie het het meest vergelijkbaar is met dat van de mens, waardoor het mogelijk is de resultaten te vertalen naar de behandeling van mensen. Daarnaast zijn eerdere studies ook uitgevoerd in varkens, waardoor deze experimenten kunnen voortbouwen op dezelfde methodologie.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op grond van de onder C, punt 3, genoemde overwegingen is de DEC unaniem van mening dat het belang van de doelstelling, namelijk het verbeteren van de behandeltechnieken om hartritmestoornissen tegen te gaan, substantieel is en op korte termijn de translatie van dit onderzoek naar de kliniek kan worden gemaakt. Als gevolg van de sternotomie en het uitvoeren van de Pulmonaal Venen Isolatie onder narcose en het laten overleven van de dieren dan wel terminale experimenten treedt weliswaar terminaal tot ernstig ongerief op, maar de DEC is van mening dat gekozen is voor de juiste onderzoeksstrategie en dat deze handelingen noodzakelijk zijn voor het bereiken van het gewenste doel. Er is voldaan aan de vereisten van verfijning en vermindering. Het is niet mogelijk om dit onderzoek bij mensen uit te voeren en er zijn evenmin verdere in vitro of ex vivo alternatieven beschikbaar.

Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het belang van de doelstelling opweegt tegen het ten hoogste ernstige ongerief dat de dieren in dit project zullen ondervinden. Zij acht gebruik van de dieren ethisch aanvaardbaar.

Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het gebruik van de dieren in dit project gerechtvaardigd is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007
3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD115002015206

Bijlagen

2

Datum 07-08-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw [REDACTED],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 6 augustus 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD115002015206. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 11500
Naam instelling of organisatie: UMC Utrecht
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: ██████████
KvK-nummer: 30244197
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB000005267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: ██████████
Functie: Onderzoeker
Afdeling: ██████████
Telefoonnummer: ██████████
E-mailadres: ██████████

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 september 2015
Geplande einddatum: 1 augustus 2020
Titel project: ACDC-Electroporatie ablaties
Titel niet-technische samenvatting: Ablaties van het hart
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: DEC-advies

Ondertekening

Naam: 
Functie: 
Plaats: Utrecht
Datum: 6 augustus 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007
3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD115002015206

Bijlagen
2

Datum 07-08-2015
Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 7 augustus 2015
Vervaldatum: 6 september 2015
Factuurnummer: 201570206

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002015206	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD115002015206

Datum 31 augustus 2015

Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen

1

Geachte heer/mevrouw,

Op 6 augustus 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "ACDC – Electroporatie ablaties" met aanvraagnummer AVD115002015206. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning.

U kunt met uw project "ACDC – Electroporatie ablaties" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 september 2015 tot en met 1 augustus 2020.

Op grond van de Wet op de dierproeven is het mogelijk dat de CCD een projectvergunning voor dierproeven verleent met een (opschortende) voorwaarde. Een Beschrijving Dierproeven die op het moment van de vergunningverlening nog niet voldoende is uitgekristalliseerd, is hier een voorbeeld van. De opschortende voorwaarde die hieraan kan worden verbonden, is dat de aangevraagde dierproef, voordat deze dierproef wordt uitgevoerd, nog aan de CCD ter toetsing wordt voorgelegd.

De CCD oordeelt dat dit geldt voor dierproef 2 (Pulmonaal venen isolatie en contactmetingen) en dierproef 3 (Doorontwikkeling IRE). U kunt een nieuwe Beschrijving Dierproeven indienen als het meer concreet is welke vraagstukken, welke toepassingen en welke nieuwe technieken er onderzocht gaan worden. Deze dierproeven kunt u als wijziging indienen en mogen pas gestart worden na goedkeuring van de CCD.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1d en lid 3 van de wet. Meer informatie over de eisen bij een beoordeling achteraf vindt u in de bijlage.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 4 augustus 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wel wordt het project gefaseerd vergund. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.


Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

- Hiervan deel uitmakend: - DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan
Naam: UMC Utrecht
Adres: Postbus 12007
Postcode en woonplaats: 3501 AA Utrecht
Deelnemersnummer: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 september 2015 tot en met 1 augustus 2020, voor het project "ACDC – lectroporatie ablaties" met aanvraagnummer AVD115002015206, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 6 augustus 2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 6 augustus 2015;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 6 augustus 2015;
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 6 augustus 2015

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Voorwaarden
Effecten van IRE parameters op laesiediepte	Varkens, Landvarkens, 60-75 kg	175	Ernstig	
Pulmonaal venen isolatie en contactmetingen	Varkens, Landvarkens, 60-75 kg	150	Matig	Als bekend is welke vraagstukken er n.a.v. dierproef 1 onderzocht gaan worden, kunt u een concretere beschrijving indienen bij de CCD als wijziging. Deze dierproef mag pas gestart worden na goedkeuring van de CCD.
Doorontwikkeling IRE	Varkens, Landvarkens, 60-75 kg	135	Ernstig	Als bekend is welke toepassingen en nieuwe technieken onderzocht gaan worden, kunt u een concretere beschrijving indienen bij de CCD als wijziging. Deze dierproef mag pas gestart worden na goedkeuring van de CCD.

Datum
31 augustus 2015
Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD115002015206

Na afloop van dit project wordt een beoordeling achteraf uitgevoerd. Deze beoordeling zal uiterlijk december 2020 plaatsvinden.

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen
De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat eventuele go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

In artikel 10, lid 1a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13d is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden. In dit project worden dierproeven toegepast waarbij die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van een beoordeling achteraf.

Deze beoordeling zal uiterlijk december 2020 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst van lijden van de proevendieren conform de vergunning waren.