

	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 20151221								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	projectvoorstel				x		x	x	
3	Niet-technische samenvatting oud			x					
4	Niet-technische samenvatting nieuw	x							
5	Bijlage dierproeven 1				x		x	x	
6	Bijlage dierproeven 2				x		x	x	
7	DEC-advies				x		x	x	
8	Ontvangstbevestiging				x		x		
9	Brief CCD 31-8			x					
10	Brief aanvrager 1-9				x		x	x	
11	Brief CCD 8-9			x					
12	Brief aanvrager 10-9				x		x	x	
13	E-mails 16-9				x		x		
14	Brief CCD 24-9			x					
15	E-mails 5-10				x		x		
16	Advies CCD		x						x
17	Beschikking en vergunning				x		x	x	

19 AUG 2015



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?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.
- ☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 11500
☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen
- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
- 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.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.
- Straat en huisnummer Instatie voor Dierenwelzijn
- Postbus 12007
- Postcode en plaats 3501AA Utrecht
- IBAN NL27INGB0000425267
- Tenaamstelling van het rekeningnummer Universiteit Utrecht
- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters [REDACTED] ☐ Dhr. ☒ Mw.
- Functie arts-onderzoeker
- Afdeling Chirurgie
- Telefoonnummer [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]
- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters [REDACTED] ☒ Dhr. ☐ Mw.
- Functie [REDACTED]
- Afdeling [REDACTED]
- Telefoonnummer [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]

- 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 ☒ Dhr. ☐ 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 0 1 _ 1 0 _ 2 0 1 5
- Einddatum 3 1 _ 0 9 _ 2 0 2 0
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Lange en korte termijn effecten van lokale verbranding van de alvleeskliertumor
- 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 € 741,00 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 1.6). 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 gehuisvest 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

Utrecht

Datum

Handtekening

12-08-2015



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

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 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.
-

Alvleesklierkanker is de 5e belangrijkste oorzaak van kanker-gerelateerde sterfte in Nederland. [1] Jaarlijks presenteren zich ongeveer 900 nieuwe patiënten met 'lokaal doorgesproei' alvleesklierkanker in Nederland. [1,2] Hierbij is de tumor buiten het pancreas doorgesproeid rondom belangrijke bloedvaten, waardoor een operatieve verwijdering niet meer mogelijk is. De overlevingsduur van deze patiëntengroep is slechts 6-8 maanden.[1,3] De huidige behandelmogelijkheden zijn beperkt en geven een beperkte overlevingswinst. Momenteel is chemotherapie de standaardbehandeling, welke slechts een verlenging van de levensduur van 2 tot 3 maanden geeft.[4-7]

Vanwege de slechte prognose en de beperkte behandelingen voor deze patiëntengroep is er grote behoefte aan een nieuwe behandeling, die de overleving van deze patiënten significant kan verlengen.

De afgelopen jaren is er veel onderzoek gedaan naar radiofrequente ablatie (RFA) en irreversibele electroporatie (IRE) als behandeling voor deze patiëntengroep, zowel klinische als experimentele studies. De literatuur toont aan dat beide technieken veilig toepasbaar zijn en mogelijk een aanzienlijke winst kunnen geven van de overleving. [8] RFA is een techniek waarbij een of meerdere naalden in de tumor worden geplaatst. Er wordt stroom door de naalden gevoerd, waardoor er hitte ontstaat dat leidt tot verbranding van de tumorcellen. Op die manier wordt de tumor van binnenuit vernietigd. Het werkingsmechanisme berust daarmee op zogenaamde 'thermische schade'. IRE is daarentegen een techniek waarbij met behulp van elektrische pulsen kleine defecten in de celmembranen van de tumorcellen worden gemaakt, waardoor de cel in apoptose treedt [9-10]. Het is een techniek die niet is gebaseerd op temperatuur. Om die reden zouden er twee belangrijke voordelen zijn van IRE ten opzichte van RFA beschreven in de literatuur. Ten eerste zouden vaten en ductale structuren gespaard blijven omdat er geen thermische schade optreedt. Ten tweede speelt het zogenaamde 'heat sink' effect geen rol. [11-13] Dit is een verschijnsel waarbij het te ableren weefsel wordt gekoeld door de bloedstroom in aangrenzende vaten, waardoor de hoogte van de temperatuur voor een optimale ablatie niet wordt behaald ter plaatse. Hierdoor bestaat de kans dat tumorcellen die aan vaten grenzen niet (volledig) worden vernietigd.

In de literatuur worden verschillende technieken beschreven voor de toepassing van IRE. [14-16] Alle recente klinische en experimentele studies die IRE voor pancreastumoren beschrijven, maken gebruik van het plaatsen van naalden rondom de tumor in het pancreasweefsel.[8] De naalden vormen een elektrisch veld met elkaar, waardoor het weefsel dat zich binnen dit veld bevindt, wordt vernietigd. De naalden kunnen CT-geleide of met behulp van een laparotomie worden geplaatst.

Er zijn twee grote nadelen aan deze methode. Allereerst is één van de belangrijkste complicaties het ontstaan van pancreasfistels. De insteekplekken van de naalden geven een verhoogd risico op lekkage van pancreas enzymen naar de buikholte. Deze complicatie treedt op bij zowel RFA als IRE, gezien beide technieken voor de procedure naalden in het tumorweefsel plaatsen, met een incidentie van 3.0 – 5.6%. [17-19] De literatuur toont dat pancreasfistels een van de belangrijkste oorzaken zijn van postoperatieve sterfte.[20,21] De lekkage wordt veelal hersteld met een relaparotomie, waardoor pancreasfistels gepaard gaan met hogere morbiditeit en mortaliteit, verlengde ziekenhuisopname, verhoogde kosten en verminderde kwaliteit van leven. [20-23] Een tweede nadeel is dat IRE niet uitgevoerd kan worden als er geen elektrisch veld kan worden gecreëerd tussen de paren van naalden. Dit blijkt een belangrijk probleem bij patiënten, bij wie initieel een resectie is gepoogd uit te voeren. In het belang van de resectie zijn structuren grenzend aan de tumor vrij geprepareerd. Indien een resectie toch niet kan worden uitgevoerd, bestaat daardoor het risico dat het weefsel dat zich tussen de 2 naalden bevindt, is onderbroken. Een elektrisch veld kan in dat geval niet worden gegenereerd.

Referenties

1. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL). Available from: www.cijfersoverkanker.nl
2. Vincent A, Herman J, Schulick R, Hruban RH, Goggins M. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2011 Aug 13;378(9791):607-20.
3. Moss RA, Lee C. Current and emerging therapies for the treatment of pancreatic cancer. *OncoTargets and Therapy* 2010; 3: 111-127.
4. Asma Sultana, Catrin Tudur Smith, David Cunningham, Naureen Starling, John P. Neoptolemos, and Paula Ghaneh. Meta-Analyses of Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2607
5. Louvet C, Labianca R, Hammel P. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3509-16.
6. Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3776-83.
7. Poplin E, Feng Y, Berlin J. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3778-85
8. [REDACTED]
9. Coster HG. A quantitative analysis of the voltage-current relationships of fixed charge membranes and the associated property of "punch-through." *Biophys J* 1965;5:669-86
10. Weaver JC, Vaughan TE, Chizmadzhev Y. Theory of skin electroporation: implications of straight-through aqueous pathway segments that connect adjacent corneocytes. *J Invest Dermatol* 1998;3:143-147
11. Daniel B. Brown, Govindarajan Narayanan. Interventional Radiology and the Pancreatic Cancer Patient; *Cancer J* 2012;18: 591Y601: November/December 2012
12. Hadjicostas P, Malakounides N, Varianos C, Kitisir E, Lerni F, Symeonides P. Radiofrequency ablation in pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006; 8:61-64.
13. Pezzilli R, Serra C, Ricci C, et al. Radiofrequency ablation for advanced ductal pancreatic carcinoma: is this approach beneficial for our patients? A systematic review. *Pancreas* 2011; 40:163-165.
14. Martin RCG, McFarland K, Ellis S, Velanovich V et al.; Irreversible Electroporation in Locally Advanced Pancreatic Cancer: Potential Improved Overall Survival; Aug 2012; *Ann Surg Oncol* DOI 10.1245/s10434-012-2736-1
15. Narayanan G, Hosein PJ, Arora G et al.; Percutaneous Irreversible Electroporation for Downstaging and Control of Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma; *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23:1613-1621
16. José A, Sobrevals L, Ivorra A et al; Irreversible electroporation shows efficacy against pancreatic carcinoma without systemic toxicity in mouse models; *Cancer Letters* 317 (2012) 16-23
17. Girelli R, Frigerio I, Giardino A, Regi P, Gobbo S, Malleo G et al. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 63 – 69.
18. Cantore M, Girelli R, Mambrini A, Frigerio I, Boz G, Salvia R et al. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2012; 99: 1083 – 1088.
19. Martin RC II, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(Suppl 3): S443 – S449.
20. Bottger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999; 23: 164 – 171
21. Bakkevd KE, Kambestad B. Morbidity and mortality after radical and palliative pancreatic cancer surgery. Risk factors influencing the short-term results. *Ann Surg* 1993; 217: 356 – 368.
22. De Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1117-23.
23. Enestvedt CK1, Diggs BS, Cassera MA, Hammill C, Hansen PD, Wolf RF. Complications nearly double the cost of care after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2012 Sep;204(3):332-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.019. Epub 2012 Mar 29.
24. Neven K, van Driel V, van Wessel H, van Es R, du Pré B, Doevendans PA, Wittkamp F. Safety and feasibility of closed chest epicardial catheter ablation using electroporation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Oct;7(5):913-9
25. Neven K, van Driel V, van Wessel H, van Es R, Doevendans PA, Wittkamp F. Epicardial linear electroporation ablation and lesion size. *Heart Rhythm*. 2014 Aug;11(8):1465-70.
26. Wittkamp FH, van Driel VJ, van Wessel H, Neven KG, Gründeman PF, Vink A, Loh P, Doevendans PA. Myocardial lesion depth with circular electroporation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun 1;5(3):581-6

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?

3.3 Belang

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

In Nederland presenteren zich jaarlijks 900 patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom. Dit aantal neemt de laatste jaren sterk toe. De algehele overleving van deze patiëntengroep is 7.9 maanden en behandelmogelijkheden zijn beperkt en geven bovenal slechts enkele maanden overlevingswinst. Het is van groot belang nieuwe behandelingen te ontwikkelen die tot een acceptabele verlenging van de levensduur leiden (tenminste 6 maanden) met een goede kwaliteit van leven.

De literatuur heeft aangetoond dat IRE mogelijk een dergelijk behandeling kan zijn. De methode waar IRE momenteel wordt uitgevoerd heeft echter 2 belangrijke nadelen. IRE kan slechts worden uitgevoerd indien een elektrisch veld kan worden gecreëerd tussen de paren van naalden. Dit blijkt in de praktijk

niet te lukken bij patiënten bij wie initieel gepoogd is een resectie te verrichten en van wie de tumor de groot, waardoor het elektrische veld niet het centrum van de tumor beslaat. Deze patiënten wordt om die reden een eventuele kans op verlenging van de levensduur onthouden. Een ander belangrijk nadeel is het risico op het ontstaan van pancreasfistels, door de plaatsing van de naalden in het tumorweefsel. Dit gaat gepaard met hoge morbiditeit en mortaliteit, verlengde ziekenhuisopname en zorgkosten en een verminderde kwaliteit van leven.

Het gebruik van metalen [REDACTED] als instrumentaria voor de uitvoering van IRE, is een techniek die mogelijk beide nadelen kan ondervangen. Eerdere studies van onze onderzoeksgroep hebben reeds aangetoond dat volledige necrose van het pancreasweefsel kan worden gerealiseerd met het gebruik van metalen [REDACTED] waarbij de optimale instellingen zijn vastgesteld. De logische vervolgstap is te onderzoeken of deze techniek veilig kan worden uitgevoerd. Indien de veiligheid wordt aangetoond met een lagere morbiditeit en mortaliteit en daarmee een betere kwaliteit van leven, zal deze nieuwe techniek een toegevoegde waarde hebben ten opzichte van de bestaande behandelingen.

Daarnaast zou deze techniek mogelijk ook een uitkomst kunnen bieden voor de behandeling van andere solide tumoren, die een nauwe relatie hebben met vaten en andere vitale structuren, waarbij het gebruik van naalden risicovol is, zoals duodenum en cholangiocarcinomen als ook metastasen in de lever.

Het hogere doel van dit project is bij te dragen aan de ontwikkeling van een nieuwe dan wel verbetering van bestaande behandelingen voor patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom, waarbij een significante verlenging van leven en een goede kwaliteit voorop staan.

A horizontal bar chart titled "U.S. should take action to address climate change" showing the percentage of respondents who believe the U.S. should take action to address climate change. The chart is broken down by age group (18-29, 30-49, 50-69, 70+) and gender (Male, Female). The y-axis lists the categories, and the x-axis shows the percentage from 0 to 100. The bars are colored blue for Male and pink for Female. The data is as follows:

Category	Gender	Percentage
Total	Male	88%
	Female	92%
	Male	90%
	Female	94%
18-29	Male	95%
	Female	98%
	Male	96%
	Female	99%
30-49	Male	92%
	Female	96%
	Male	93%
	Female	97%
50-69	Male	85%
	Female	90%
	Male	86%
	Female	91%
70+	Male	78%
	Female	85%
	Male	79%
	Female	86%

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Lange termijn studie - varkensmodel, zie bijgevoegde beschrijving
2	Effecten van een metalen [REDACTED] [REDACTED] - varkensmodel, zie bijgevoegde beschrijving
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Format

Niet-technische samenvatting

- ☐ Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- ☐ Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Titel van het project | De veiligheid van een nieuwe behandeling van alvleesklierkanker |
| 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
| 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Alvleeskliertumor; nieuwe behandeling; complicaties; effecten |

2 Categorie van het project

- | | |
|--|---|
| 2.1 In welke categorie valt het project.

<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i> | ☐ Fundamenteel onderzoek |
| | ☒ Translationeel of toegepast onderzoek |
| | ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie |
| | ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier |
| | ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort |
| | ☐ Hoger onderwijs of opleiding |
| | ☐ Forensisch onderzoek |
| | ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven |

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	In Nederland krijgen ieder jaar ongeveer 900 patiënten te horen dat ze een vorm van alvleesklierkanker hebben, die niet kan worden geopereerd. De huidige behandelingen zijn beperkt en geven slechts een verlenging van de levensduur van twee tot drie maanden. De gemiddelde levensverwachting van een patiënt met deze vorm van alvleesklierkanker is zes tot acht maanden. Vanwege de beperkte behandelmogelijkheden en de slechte vooruitzichten voor deze patiënten is er grote behoefte aan een nieuwe behandeling. Een mogelijke nieuwe behandeling is irreversibele electroporatie (IRE). Dit is een techniek waarbij met behulp van elektrische pulsen gaatjes worden gemaakt in de tumorcellen van de alvleeskliertumor, waardoor die worden vernietigd en doodgaan. In twee eerdere onderzoeken is aangetoond dat deze techniek kan leiden tot het vernietigen van de cellen in de alvleesklier. Met ons huidige onderzoek willen we kijken of de techniek veilig is.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Met deze dierenproeven willen we onderzoeken of de techniek veilig is door varkens te behandelen met IRE, twee weken te laten overleven en te kijken of er complicaties optreden en/of ze ziek worden. We doen onderzoek naar de grootte van het gebied dat wordt vernietigd en naar de effecten op bloedvaten en galwegen die in en rondom het gebied lopen. Ook onderzoeken we wat de effecten zijn van een metalen buisje in de galgang. Patiënten met een alvleeskliertumor krijgen zo'n metalen buisje wanneer ze last hebben van geelzucht. Het is belangrijk te weten of ook die mensen de nieuwe behandeling kunnen ondergaan. Tenslotte willen we de betrouwbaarheid van de beeldvorming onderzoeken door de meting van de grootte op beeldvorming te vergelijken met de werkelijke grootte van de tumor. Op deze manier hopen we bij te dragen aan het ontwikkelen van een nieuwe behandeling voor patiënten met een vorm van alvleesklierkanker die niet kan worden geopereerd.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	112 varkens (84 varkens voor proef 1 en 28 varkens voor proef 2).
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De varkens zullen stress ervaren voor en na het toedienen van de verdoving voor de operatie. We verwachten dat ze direct na de operatie pijn zullen ervaren van de buikwond. Die pijn zullen we verlichten met morfinepleisters. Afhankelijk van de complicaties die optreden kunnen de dieren gedurende de twee weken pijn, stress, verandering in gewicht, conditie en eetlust ervaren. De

[

verwachting is dat dat slechts bij een enkel proefdier het geval zal zijn.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Dierproef 1: matig 100%

Dierproef 2: matig 100%

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De proefdieren worden na de proef voor andere onderzoeks- of onderwijsdoeleinden aangeboden.

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Voordat we de behandeling op mensen kunnen toepassen moeten we eerst bij proefdieren testen of de behandeling veilig is. Daarvoor is het van belang dat de varkens twee weken in leven worden gehouden, omdat we pas dan kunnen onderzoeken of er complicaties optreden na de behandeling. De IRE-behandeling is alleen werkzaam in levende dieren.

4.2 **Vermindering**

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Door drie vraagstellingen in één dierproef te testen, hebben we het aantal al kunnen terugdringen. De effecten van het metalen buisje moeten we in een aparte dierproef testen, omdat dat mogelijk de veiligheid van de behandeling kan beïnvloeden, terwijl we de veiligheid nu juist willen onderzoeken in die studie.

4.3 **Verfijning**

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

Het spijsverteringskanaal van het varken is vergelijkbaar met dat van de mens, waardoor het mogelijk is de resultaten te vertalen naar behandeling van mensen. Bovendien zijn de eerdere studies ook gedaan bij varkens, waardoor we kunnen voortborduren op deze eerdere studies en we uitkomsten kunnen vergelijken.

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

We zullen de varkens dagelijks controleren op welzijn, temperatuur, gewicht, en bloedwaarden. Indien dit afwijkt zullen we daar direct op handelen. De varkens worden in groepen gehuisvest tot de operatie. Na de operatie worden ze apart van elkaar gehuisvest. Dit is omdat ze een infuus in het bloedvat in de nek krijgen, zodat om de dag bloed afgenomen kan worden, wat minder pijnlijk en belastend zal zijn, dan telkens in het oor. Om te voorkomen dat de varkens elkaars infuus eruit gaan trekken is het van belang ze de twee weken na de operatie alleen te huisvesten

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf



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.	11500				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE ████████ in het pancreas</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Type dierproef	1	Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE ████████ in het pancreas
Volgnummer	Type dierproef					
1	Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE ████████ in het pancreas					

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.

Country	Share of GDP
United States	1.0%
Germany	0.8%
France	0.7%

- **Reduction in the number of people in the workforce**
 - **Reduction in the number of people in the workforce**
 - **Reduction in the number of people in the workforce**

Response	Percentage
Yes, the U.S. should take action to reduce greenhouse gas emissions	95%
No, the U.S. should not take action to reduce greenhouse gas emissions	5%

[Redacted text block]

B. De dieren

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

Varkens, gewicht van 60-70 kg, aantal: $14 + 84 = 98$, geen voorkeur voor geslacht, geen specifieke voorkeur voor ras/stam en leverancier

De reden dat we voor het varken als proefdier hebben gekozen is omdat het spijsverteringskanaal van het varken veel overeenkomsten met die van de mens heeft. Gezien we de techniek uiteindelijk willen gaan toepassen in de mens is het van belang de resultaten van de dierenstudies te kunnen extrapoleren naar de mens. In onze eerdere proeven hebben wij bewust gekozen voor varkens met een gewicht van 60-70 kg, omdat het volume van het pancreas dan groter is, waardoor we meer pancreasweefsel hadden om te ableren en het aantal vonken dat optrad (stroomverlies) significant lager uitviel en daarmee de data betrouwbaarder waren.

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.

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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

Vervanging van het type dier is niet wenselijk, omdat het varken een vergelijkbaar spijsverteringskanaal heeft als de mens. Om de uitkomsten van het experiment te kunnen vertalen naar de mens is het van belang varkens te gebruiken voor de experimenten. Daarnaast is het van belang het varkens 2 weken in leven te houden, om meerdere redenen:

- Om een uitspraak te kunnen doen over de veiligheid van de techniek. Die kan worden vastgesteld door de complicaties over tijd te vervolgen.
- Irreversibele electroporatie is een proces dat ontstaat door allerlei fysiologische reacties in het lichaam. De kleine openingen in de celmembraan van tumorcellen ontstaan doordat processen in het lichaam worden geactiveerd, die celdood bevorderen dat leidt tot necrose van de tumorcellen. Dit proces doet zich slechts voor in een levend wezen
- Bovendien is het een proces waarvan de uitwerking nog enkele uren doorwerkt. Het verder voortschrijden van de necrose doet zich alleen voor in levend weefsel. Het langdurige proces maakt dat het voor het vaststellen van de veiligheid van de belang is het varken langere tijd te vervolgen, om de effecten van eventuele uitbreiding van de ablatie zone over tijd te kunnen observeren.

Vermindering. We hebben er bewust voor gekozen meerdere testen uit te voeren in 1 proefdier. Met dit ene experiment kunnen we 3 vraagstellingen beantwoorden. Door in onze eerder studies de instellingen voor het creëren van een ablatie vast te stellen en te optimaliseren, zijn wij met deze proeven verzekerd dat een ablatie kan worden vervaardigd en er geen 'verspilling' van proefdieren zal ontstaan, doordat de ablatie niet succesvol is. Het aantal van 7 varkens is vastgesteld aan de hand van eerdere studies met een vergelijkbare opzet, vraagstelling en eindpunt, waarbij we 10% uitval hebben meegerekend.

Verfijning. De reden dat we voor het varken als proefdier hebben gekozen is omdat het spijsverteringskanaal van het varken veel overeenkomsten met die van de mens heeft. Gezien we de techniek uiteindelijk willen gaan toepassen in de mens is het van belang de resultaten van de dierenstudies te kunnen extrapoleren naar de mens. Gedurende de twee weken dat de varkens zijn gehuisvest, zal dagelijks het welzijn van de dieren worden beoordeeld. Indien er complicaties zijn of de dieren in minder goede conditie zijn (minder eten, kwijlen, minder actief etc.) zal hier direct actie op worden ondernomen om dit te verbeteren. Met behulp van de bloedmetingen op dag 1,3,5,7 en 14 na de behandeling kunnen we het optreden van eventuele complicaties gemakkelijker opsporen en daar direct op anticiperen. Dit geldt ook voor het dagelijks meten van het gewicht en temperatuur.

De reden dat wij niet gebruik maken van varkens die voor onderwijs of onderzoek worden gebruikt is dat het primaire eindpunt veiligheid betreft. Om die reden is het van belang dat de uitkomsten niet worden beïnvloed door andere/eerdere verrichtingen aan het varken, zoals toename van belasting of afname van conditie, die directe gevolgen hebben voor het primaire eindpunt. Tevens onderzoeken wij de vitaliteit van de vaten en ducti, waarbij het van belang is dat eerdere onderzoeken ten behoeve van onderwijs/onderzoek geen effect hebben op de bloeddorstroom van het pancreas.

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.

Zie hierboven

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

☐ 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.

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 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 > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

Het onder anesthesie brengen van de varkens is een stressvol moment. Het is echter van geringe aard en korte duur, doordat de anesthesie, die intramusculair en intraveneus wordt toegediend, vrij snel zijn uitwerking heeft. Tijdens de procedure is het varken onder anesthesie en zal het geen tot geringe pijn voelen. Er wordt ook direct geanticepeerd op pijn, wanneer die wordt geregistreerd tijdens de procedure, bijvoorbeeld bij een toename van de hartfrequentie.

Follow-up duur

De eerste dagen na de operatie zal de pijn meer zijn, vanwege de buik wond die nog moet herstellen. Dit zal ondervangen worden door Rimadyl 4mg iv toe te dienen en indien nodig extra morfinepleister eraan toe te voegen. Gezien slechts een deel van het pancreas wordt geablateerd is de verwachting dat varkens geen klachten zullen ondervinden van het feit dat een deel van het pancreas niet meer werkzaam is. De pijn zal afnemen in de loop van de dagen na de operatie, doordat de wond geneest en het varken zich herstelt van de operatie. Afhankelijk van de complicaties die optreden zal de pijn variëren van pijnvrij tot matige pijn. Afhankelijk van de pijnklachten zal daarop ingespeeld worden met morfinepleisters of aanvullende pijn verlichtende medicatie

Pancreatectomie

Om de pancreatectomie te kunnen uitvoeren worden de varkens opnieuw onder narcose gebracht, hetgeen een stressvol gebeurtenis betreft. Dit leidt tot gering ongerief van de proefdieren.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Het ontstaan van complicaties kan het welzijn van de proefdieren aantasten. Bekende complicaties van IRE zijn: vena porta trombose, ascites, wond infectie, bloeding, duodenum perforatie, gallekkage en pancreasfistel.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Door effecten op de vaatwand zou een trombus kunnen ontstaan, deze trombus kan leiden tot ascites. Ascites is daarentegen ook een bekend verschijnsel na een buikoperatie, door de ontstekingsreactie die optreedt als afweer tegen de operatie. Wondinfectie en bloeding zijn standaard complicaties die ten gevolge van een operatie kunnen ontstaan. Een duodenum perforatie, gallekkage en pancreasfistel zijn gerelateerd aan de ablatie. Door de irreversibele electroporatie kunnen ook andere cellen beschadigd raken met een perforatie of lekkage tot gevolg.

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

Om deze complicaties te minimaliseren worden de optimale instellingen gebruikt voor het genereren van een ablatie, zodat er niet onnodig hoeveelheid stroom door het pancreas wordt gevoerd. Tevens wordt het klinisch beeld, temperatuur en gewicht dagelijks vastgesteld, zodat als deze afwijkend is er direct op geanticipeerd kan worden. Dit geldt ook voor de bloedmetingen, die onderliggende lijden kunnen aantonen.

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.

Dagelijks worden de klinische verschijnselen geobserveerd en bijgehouden in een welzijnsdagboek, bestaande uit: algehele conditie, gedrag, houding, activiteit, voedsel inname, verzorgingstoestand, ontlasting, ademhaling, wondgenezing, progressieve ascitesvorming en peritonitis. Alle items worden gescoord van 0 tot 2 (0 = normaal, 1 = matig en 2 = slecht). Indien een varken een score heeft van 7 zal het humane eindpunt zijn bereikt. Tevens wordt de temperatuur gemeten.

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

De verwachting is, gebaseerd op de literatuur, zal bij maximaal 1 varken het ongerief zo ernstig zijn dat het humane eindpunt wordt bereikt.

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.

matig

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.

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.	11500				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr><tr><td>2</td><td>Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE- in het pancreas met galgangstent</td></tr></table>	Volgnummer	Type dierproef	2	Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE- in het pancreas met galgangstent
Volgnummer	Type dierproef					
2	Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE- in het pancreas met galgangstent					

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.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

B. De dieren

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

Varkens, gewicht van 60-70 kg, aantal: 28, geen voorkeur voor geslacht, geen specifieke voorkeur voor ras/stam en leverancier

De reden dat we voor het varken als proefdier hebben gekozen is omdat het spijsverteringskanaal van het varken veel overeenkomsten met die van de mens heeft. Gezien we de techniek uiteindelijk willen gaan toepassen in de mens is het van belang de resultaten van de dierenstudies te kunnen extrapoleren naar de mens. In onze eerdere proeven hebben wij bewust gekozen voor varkens met een gewicht van 60-70 kg, omdat het volume van het pancreas dan groter is, waardoor we meer pancreasweefsel hadden om te ableren en het aantal vonken dat optrad (stroomverlies) significant lager uitviel en daarmee de data betrouwbaarder waren.

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.

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.

Vervanging van het type dier is niet wenselijk, omdat het varken een vergelijkbaar spijsverteringskanaal heeft als de mens. Om de uitkomsten van het experiment te kunnen vertalen naar de mens is het van belang varkens te gebruiken voor de experimenten.

Irreversibele electroporatie is een proces dat ontstaat door allerlei fysiologische reacties in het lichaam. De kleine openingen in de celmembraan van tumorcellen ontstaan doordat processen in het lichaam worden geactiveerd, die celdood bevorderen dat leidt tot necrose van de tumorcellen. Dit proces doet zich alleen voor in een levend wezen

Vermindering. Het was niet mogelijk deze vraagstelling te combineren met dierproef met volgnummer 3.4.4.1, omdat de effecten van de aanwezigheid van een metalen stent niet bekend zijn en daarmee de veiligheid van de toepassing van IRE- [REDACTED] zou kunnen beïnvloeden, terwijl dat het primaire eindpunt betrof. Door in onze eerder studies de instellingen voor het creëren van een ablatie vast te stellen en te optimaliseren, zijn wij met deze proeven verzekerd dat een ablatie kan worden vervaardigd en er geen 'verspilling' van proefdieren zal ontstaan, doordat de ablatie niet succesvol is. Om die reden kunnen we ook vaststellen dat als een ablatie niet succesvol is dat dit mogelijk te relateren is aan de metalen stent.

Verfijning. De reden dat we voor het varken als proefdier hebben gekozen is omdat het spijsverteringskanaal van het varken veel overeenkomsten met die van

de mens heeft. Gezien we de techniek uiteindelijk willen gaan toepassen in de mens is het van belang de resultaten van de dierenstudies te kunnen extrapoleren naar de mens.

Deze proef kan niet gïmplementeerd worden in dierproef 1, omdat de effecten van de stent niet eerder zijn onderzocht. Gezien dierproef 1 een veiligheidsstudie betreft, zou de aanwezigheid van een stent de veiligheid kunnen beïnvloeden.

De reden dat wij niet gebruik maken van varkens die voor onderwijs of onderzoek worden gebruikt is dat het varken tenminste 5 uur na ablatie moet overleven om het effect van de stent op het weefsel, vaten en ducti te onderzoeken, waarbij het van belang is dat de bloeddorstroom rondom het behandelde gebied van het pancreas niet beïnvloed wordt door andere/verdere verrichtingen aan het varken ten behoeve van onderzoek of onderwijs.

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.

Zie hierboven

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

☐ 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.

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 > Geef dan aan welke pijnverlichtingsmethoden worden toegepast en op welke wijze wordt verzekerd dat dit op een optimale wijze gebeurt.

IRE- procedure

Het onder anesthesie brengen van de varkens is een stressvol moment. Het is echter van geringe aard en korte duur, doordat de anesthesie, die intramusculair en intraveneus wordt toegediend, vrij snel zijn uitwerking heeft. Tijdens de procedure is het varken onder anesthesie en zal het geen tot geringe pijn ervaren. Er wordt ook direct geanticipeerd op pijn, wanneer die wordt geregistreerd tijdens de procedure, bijvoorbeeld bij een toename van de hartfrequentie.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Wij voorzien geen andere vormen van welzijnsaantasting met de dierenproef

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

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.

Dit kan zich voordoen tijdens de acclimatisatieperiode. Tijdens die periode zal dagelijks de klinische verschijnselen worden geobserveerd en bijgehouden in een welzijnsdagboek, bestaande uit: algehele conditie, gedrag, houding, activiteit, voedsel inname, verzorgingstoestand, ontlasting en ademhaling. Alle items worden gescoord van 0 tot 2 (0 = normaal, 1 = matig en 2 = slecht). Indien een varken een score heeft van 7 zal het humane eindpunt zijn bereikt.

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.

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.

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.512.024
2. Titel van het project : Irreversibele electroporese van het pancreas van het varken: lange en korte termijn uitkomsten en optimaliseren van de instellingen
3. Titel van de NTS : De veiligheid van een nieuwe behandeling van alvleesklierkanker
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: 25-06-2015
- ☐ aanvraag compleet:
- ☒ in vergadering besproken: 08-07-2015
- ☒ anderszins behandeld: per email 16-07-2015
- ☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 14-07-2015 tot 16-07-2015 en
03-08-2015 tot 14-08-2015
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- ☐ aanpassing aanvraag:
- ☒ advies aan CCD: 14-08-2014

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:

Projectvoorstel

- 3.4 onderzoeksstrategie: De DEC vraagt zich af of twee weken observatie niet wat kort is. Graag toelichten.

Bijlage 1

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: U spreekt over 12+2 varkens, maar rekent vervolgens steeds met 12 varkens. Graag aanpassen.
- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC verzoekt u toe te lichten waarop de 10% uitval is gebaseerd en het daarbij behorende ongerief te noemen.

Bijlage 2

- L. Wijze van doden: De DEC verzoekt u de eerste 'ja' toe te lichten.

- Datum: 03-08-2015
- Strekking van de vraag / vragen:

Bijlage 1

- D. Vervanging, vermindering en verfijning: In bijlage 2 geeft u aan dat u geen surplus varkens uit onderwijs of onderzoek kunt gebruiken omdat het varken tenminste 5 uur na ablatie moet overleven om het effect van de stent op het weefsel, vaten en ducti te onderzoeken, waarbij het van belang is dat de bloedsomloop rondom het behandelde gebied van het pancreas niet beïnvloed wordt door andere/verdere verrichtingen aan het varken ten behoeve van onderzoek of onderwijs.
In bijlage 1 zegt u hier niets over. Betekent dit dat er in bijlage 1 wel surplus varkens kunnen worden gebruikt? Graag aangeven in de bijlage + motivatie waarom wel/niet.

- Datum antwoord: 16-07-2015
- Strekking van het (de) antwoord(en):

Projectvoorstel

- Uit de literatuur is gebleken dat de complicaties die kunnen optreden na IRE, zich voordoen in de eerste dagen na de ingreep. Klinische studies tonen dat patiënten gemiddeld 7-9 dagen na de procedure van IRE met ontslag gaan, waarbij de complicaties voor die datum zijn hersteld.[1,2] Experimentele studies, waarbij varkens zijn behandeld met IRE en twee weken in leven zijn gehouden, toonden dat de effecten van de procedure de eerste uren na de procedure optraden en na 24 uur waren hersteld.[3-5] De complicaties die wij verwachten te zien bij deze dierproef zijn postoperatieve bloeding, wondinfectie, pancreasfistel, pancreatitis, duodenum perforatie, ileus en/of ascites. Dit zijn alle acute complicaties, die direct na de procedure worden verwacht, zoals tevens in de literatuur is aangetoond. Om de data te kunnen vergelijken met eerdere vergelijkbare

dierenproeven, hanteren wij de twee weken voor het vervolgen van de effecten op de proefdieren.

Bovenstaande is als zodanig aangepast in het "Projectvoorstel, onder 3.4.1, onder het kopje 'dierproef 1'" als ook in bijlage 1 "Beschrijving dierproeven 3.4.4.1, onderdeel A"

Bijlage 1

- Het aantal dieren is aangepast in alle documenten. Voor de experimenten in dierproef 1 en 2 zijn telkens 14 varkens nodig. Binnen dierproef 1 zullen wij eerst de veiligheid van de techniek vaststellen met behulp van 14 varkens. Indien de veiligheid wordt aangetoond is de verwachting dat er nog 4 tot 6 vergelijkbare proeven worden uitgevoerd om de toepassing van de techniek te optimaliseren, ten behoeve van de klinische toepassing, waarvoor tevens 14 varkens per experiment nodig zijn = maximaal $7 \times 14 = 98$. Tezamen met dierproef 2 zijn dat $98 + 14 = 112$ varkens.
Bovenstaande is aangepast in beide bijlagen als ook in de NTS.
- Uit een eerdere studie van onze werkgroep hebben wij geleerd dat het niet ondenkbaar is dat er extra proefdieren nodig zijn. Zo is het van belang dat de varkens een gewicht hebben van 65-70kg alvorens zij op tafel komen te liggen. Alleen dan is het pancreas van een dusdanig formaat dat de techniek toepasbaar is. Tijdens een eerdere studie is het voorgekomen dat varkens zijn verwisseld en twee lichtere varkens op onze operatietafel terecht zijn gekomen. Bij laparotomie bleek dat het pancreas van beide te klein was, waarna de fout is geconstateerd door het GDL en de varkens een open-dicht-procedure hebben ondergaan. Om voldoende data te verzamelen om een uitspraak te kunnen doen over de resultaten zijn toen om die reden extra proefdieren aangevraagd met behulp van een kleine wijziging. In dit specifieke geval was het ongerief gering, doordat het proefdier eenmalig stress heeft ondervonden van het onder narcose brengen en aansluitend is getermineerd. Tevens hebben wij gezien dat het kan gebeuren dat een varken komt te overlijden gedurende de acclimatisatieperiode of gedurende narcose, ook dan is het van belang dat er extra proefdieren beschikbaar zijn. Het ongerief was ernstig, waardoor het proefdier is komen te overlijden. Dit was echter niet door toedoen van het experiment.

Bijlage 2

- In overleg met het gemeenschappelijk dierenlaboratorium is nu voor zowel bijlage 1 als 2 het vakje 'nee' aangevinkt. De varkens kunnen niet voor onze eigen doeleinden worden herbruikt. Dat betekent uiteraard niet dat zij niet gebruikt kunnen worden voor andere onderzoeken. Om die reden zullen wij en het gemeenschappelijk dierenlaboratorium actief andere onderzoeksgroepen informeren over de gebruikte proefdieren, waarvan mogelijk nog de organen en vaten kunnen worden gebruikt of mogelijk zelfs het totale dier.

- Datum antwoord: 14-08-2015
- Strekking van het (de) antwoord(en):

Bijlage 1

- D. Vervanging, vermindering en verfijning: Voor beide dierproeven kunnen wij geen gebruik maken van surplus dieren. Voor dierproef 1 is de voornaamste reden het primaire eindpunt: veiligheid. Om die reden is het van belang dat het proefdier geen eerdere handelingen heeft ondergaan die van invloed kunnen zijn op de uitkomst (morbiditeit, mortaliteit). Voor de secundaire eindpunten van dierproef 1 geldt hetzelfde als voor dierproef 2. Dat ook voor deze studie geen surplus dieren gebruikt kunnen worden, omdat eerdere verrichtingen de bloeddoorstroming van het pancreas kunnen beïnvloeden en daarmee mogelijk een effect kunnen hebben op de uitkomsten.

- 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, het onderzoek kan bijdragen aan een nieuwe (standaard) behandeling voor patiënten

met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom. Jaarlijks worden in Nederland ca. 900 patiënten gediagnosticeerd met een vorm van alvleesklierkanker die niet kan worden geopereerd. Alternatieve behandelingen zijn beperkt en geven slechts een geringe verlenging van de levensduur. Vanwege de beperkte behandelmogelijkheden en de slechte vooruitzichten voor deze patiënten is er grote behoefte aan een nieuwe behandeling. Door middel van deze translationele studie kan onderzocht worden of het toepassen van de nieuwe behandeling irreversibele electroporatie (IRE) met behulp van metalen [REDACTED] een veilig toepasbare techniek is.

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 geen 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.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. In bijlage 1 is het ongerief ingeschat als matig vanwege meerdere bloedafnames, het onder narcose uitvoeren van de ablatie, het laten overleven van de varkens gedurende twee weken en het opnieuw onder (terminale) narcose ableren van de varkens. In de tweede bijlage worden de varkens eveneens geableerd, maar na de procedure slechts 5 a 6 uur in leven gehouden onder narcose. Omdat de varkens niet bijkomen uit de narcose is hier sprake van terminaal ongerief. 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 de veiligheid van een nieuwe behandeling, het toepassen van irreversibele electroporatie, voor patiënten met een lokaal irresectabel pancreascarcinoom bepaald. Vanwege de risico's is het niet mogelijk dit experiment direct in mensen uit te voeren. Daarnaast is irreversibele electroporatie een proces dat ontstaat door allerlei fysiologische reacties in het lichaam. Het veroorzaakt kleine openingen in de celmembraan van tumorcellen doordat processen in het lichaam worden geactiveerd die celdood bevorderen, wat leidt tot

necrose van de tumorcellen. Dit proces doet zich alleen voor in een levend wezen en werkt bovendien nog enkele uren door. Het verder voortschrijden van de necrose doet zich eveneens alleen voor in levend weefsel. Om deze redenen is het gebruik van proefdieren noodzakelijk.

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. Het aantal benodigde dieren is, in overleg met een biostatisticus, benaderd vanuit een pilotopzet. Daarbij is gebruik gemaakt van ervaringen uit eerdere studies met een vergelijkbare opzet, vraagstelling en eindpunt en is rekening gehouden met een uitvalspercentage van 10%. Voor bijlage 1 geldt nog dat voor de optimalisatie studies de uitkomsten van eerder uitgevoerde studies gebruikt worden om een powerberekening te maken, hetgeen het aantal varkens zou kunnen verminderen. Door de opzet in bijlage 1 kunnen meerdere experimenten in één dier gedaan worden, zodat er minder dieren nodig zijn. Het is niet mogelijk de experimenten in bijlage 1 en 2 te combineren, omdat de effecten van de stent niet eerder zijn onderzocht en de stent de veiligheid van de experimenten (veiligheidsstudies) in bijlage 1 zou kunnen beïnvloeden. Voor beide bijlagen geldt dat in eerdere studies de instellingen voor het creëren van een ablatie zijn vastgesteld en geoptimaliseerd. Er zullen dus geen dieren 'verspild' worden omdat een ablatie niet vervaardigd kan worden. Mocht een ablatie in bijlage 2 toch niet succesvol zijn dan is dat waarschijnlijk te relateren aan de metalen stent. Het is in beide bijlagen helaas niet mogelijk om surplus dieren te gebruiken. Om het effect van de stent op het weefsel, vaten en ducti te onderzoeken is het van belang dat de dieren experimenteel naïef zijn. Bovenstaande maakt dat de DEC van mening is dat het maximale aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en proportioneel is ten opzicht 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. Vanwege de aard van de experimenten in bijlage 1 worden de dieren dagelijks intensief gecontroleerd door ervaren onderzoekers en zal adequate pijnbestrijding worden toegepast. Ook kunnen aan de hand van de bloedmetingen op diverse tijdstippen complicaties makkelijker opgespoord worden. Bij complicaties of bij constatering van mindere conditie van de dieren zal direct actie worden ondernomen. Er wordt gebruik gemaakt van varkens omdat het spijsverteringskanaal van het varken 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 uitkomsten vergeleken kunnen worden.
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 van mening dat het belang van de doelstelling, namelijk het testen van de veiligheid van irreversibele electroporatie (IRE), een nieuwe techniek voor de behandeling van alveesklieerkanker, substantieel is.

Als gevolg van de bloedafnames, ablatie onder anesthesie, het laten overleven van de varkens gedurende 2 weken en het opnieuw ableren onder terminale anesthesie treedt in bijlage 1 weliswaar matig ongerief en in bijlage 2 vanwege ablatie onder terminale anesthesie minimaal 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 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 matige ongerief dat de dieren in dit project zullen ondervinden. Zij acht gebruik van de dieren ethisch aanvaardbaar.

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
AVD115002015221

Bijlagen

2

Datum 18-08-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 18 augustus 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD115002015221. 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: [REDACTED]
KvK-nummer: 30244197
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: mevrouw [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

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 oktober 2015
Geplande einddatum: 30 september 2020
Titel project: Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten
Titel niet-technische samenvatting: Lange en korte termijn effecten van lokale verbranding van de alveoleskliertumor
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: [Redacted Name]

Functie: [Redacted Function]

Plaats: Utrecht

Datum: 17 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
AVD115002015221

Bijlagen

2

Datum 18-08-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 18 augustus 2015

Vervaldatum: 17 september 2015

Factuurnummer: 201570221

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002015221	€ 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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht
t.a.v. Instantie voor dierenwelzijn
Postbus 12007
3501AA 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
AVD115002015221

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 31 augustus 2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 18 augustus 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten" met aanvraagnummer AVD115002015221. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden

1) Wij hebben de indruk dat de bij de CCD ingediende versie van uw projectaanvraag (met bijbehorende documenten) niet de aangepaste versie is na vragen van de DEC. Bijvoorbeeld: de dieraantallen op verschillende plekken in de aanvraag zijn niet consistent (in de NTS, bijlage 1 onder kopje "vermindering" en kopje B van bijlage 1 worden verschillende aantallen genoemd) dieren. In het DEC advies wordt gesproken over 112 (dierproef 1) respectievelijk 98 (dierproef 2) dieren.

2) De onderbouwing van het aantal dieren is niet voldoende navolgbaar gemotiveerd. U verwijst naar literatuur met vergelijkbare studies waarin 4-6 dieren zijn gebruikt. Het is onduidelijk waarom u in dierproef 1 twaalf dieren nodig heeft, terwijl u voor een vergelijkbare vraagstelling in dierproef 2 aan zes dieren per groep voldoende heeft.

3) U noemt kort vervolgstudies ten behoeve van de optimalisatie en verfijning van de techniek. Valt deze optimalisatie ook onder dit project of volgt hier een nieuwe aanvraag voor? Indien deze optimalisatie ook onder dit project valt, graag deze optimalisatie verder uitleggen en de benodigde dieraantallen onderbouwen.

4) Bij zowel bijlage 1 als bijlage 2 is bij vraag L niet aangegeven waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

Datum

31 augustus 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD115002015221

Wij vragen u deze informatie te verduidelijken.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | | |
|----------------|--|------------|--|
| Naam aanvrager | | | |
| Postcode | | Huisnummer | |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | | | |
|----------------|--|--|--|
| Aanvraagnummer | | | |
|----------------|--|--|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| ☐ | |
| ☐ | |
| ☐ | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | | |
|--------------|---|---|----|
| Naam | | | |
| Datum | - | - | 20 |
| Handtekening | | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Betreft: Reactie op brief 'Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven'
Project: Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten
Nummer: AVD115002015221

1 september 2015, Utrecht

Geachte leden van de Centrale Commissie Dierproeven,

Graag reageren wij op de onduidelijkheden die u beschreef in uw brief, die wij op 31 augustus jl hebben mogen ontvangen:

1. De dieren aantallen verschillen per document

Uw vermoeden dat de documenten, die u heeft toegestuurd gekregen, niet de aangepaste versies zijn na de vragen van de DEC, is correct. Bijgevoegd treft u de juiste documenten met daarin de correcte aantallen, die overeenkomen in de verschillende stukken.

2. De onderbouwing van het aantal dieren is niet voldoende navolgbaar

Voor het vaststellen van de aantallen is advies ingewonnen bij een statisticus. Zij gaf aan dat het niet mogelijk was statistiek te bedrijven op dierproef 2, omdat de uitkomstparameter niet te kwantificeren is. Haar advies was het te benaderen als een *pilot study*. Om die reden zullen wij beide proeven (stent centraal en stent perifeer) met ieder 12 varkens uitvoeren, met een uitvalspercentage van 10%. Dit hebben wij als zodanig aangepast in de 'Beschrijving dierproeven 3.4.4.2' onder Kopje A en B. Dit betekent dat wij met het huidige project een maximum van $98 + 28$ (ipv 14) = 126 varkens verwachten nodig te hebben. Door deze verandering komt het dieren aantal dat wordt genoemd op pagina 3 van het document van de DEC met de bestandsnaam '2015.II.512.024. [REDACTED].8juli.pdf' niet meer overeen. Daar wordt nog het oude aantal ($98+14=112$) genoemd.

3. Vallen de optimalisatie en verfijning proeven ook onder het huidige project? Zo ja, dan verder uitleg plus onderbouwing van de dieren aantallen.

De optimalisatie en verfijningsproeven vallen onder het huidige project, maar zullen slechts worden uitgevoerd als de veiligheid is aangetoond. In 'Beschrijving proefdieren 3.4.4.1' hebben wij onder kopje A enkele vraagstellingen beschreven die dan zullen worden onderzocht. Het zijn vraagstellingen die aanpalend zijn aan het huidige project, omdat zij een vertaling naar kliniek en toepassing in klinisch onderzoek mogelijk maken.

4. Aangeven waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef

Dit stond nog opgenomen in een oudere versie, die u heeft ontvangen. Wij hebben dat echter eerder al herzien naar aanleiding van een van de vragen van de DEC. De argumentatie staat beschreven in de laatste alinea van pagina 3 van het document '2015.II.512.024. [REDACTED].8juli.pdf'. Er is dus geen sprake van het doden van de proefdieren als eindpunt.

Wij hopen hiermee u vragen voldoende te hebben beantwoord. Wij zien uw reactie graag tegemoet.

Alvast dank.

Hartelijke groet,

Mede namens onze onderzoeksgroep,

[REDACTED]



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht
t.a.v. Instantie voor dierenwelzijn
Postbus 12007
3501AA 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
AVD115002015221

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 08 september 2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 18 augustus 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten" met aanvraagnummer AVD115002015221. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden

- 1) In Bijlage Beschrijving dierproeven 1 beschrijft u onder A een aantal andere vraagstellingen ten behoeve van de optimalisatie en verfijning van de techniek. Het is ons niet helder of de varkens voor deze vervolgvragen nog andere behandelingen ondergaan dan enkel de IRE. Hoe kunt u de vragen zoals beschreven onder A beantwoorden zonder de dieren bijvoorbeeld een tumor te geven met al dan niet grote vaten in het centrum van de tumor?
- 2) Kunt u de go no-go momenten beschrijven? Op basis waarvan wordt besloten wat de vervolgexperimenten zijn?
- 3) In uw antwoorden op onze brief van 31 augustus 2015, en in uw nieuwe aanvraag, geeft u aan dat de dieren niet gedood zullen worden als onderdeel van of na afloop van het experiment. Echter, in de beschrijving onder A, bij zowel Beschrijving dierproeven 1 als 2, schrijft u dat de dieren zullen worden getermineerd. Kunt u dit consistent maken?

Wij vragen u deze informatie te verduidelijken.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Datum

08 september 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD115002015221

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | | |
|----------------|--|------------|--|
| Naam aanvrager | | | |
| Postcode | | Huisnummer | |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | | | |
|----------------|--|--|--|
| Aanvraagnummer | | | |
|----------------|--|--|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- | | |
|--------------------------|--|
| ☐ | |
| ☐ | |
| ☐ | |
- Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.*

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | | |
|--------------|---|---|----|
| Naam | | | |
| Datum | - | - | 20 |
| Handtekening | | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Betreft: Reactie op brief 'Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven' van 8-9-2015
Project: Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten
Nummer: AVD115002015221

10 september 2015, Utrecht

Geachte leden van de Centrale Commissie Dierproeven,

Graag reageren wij op de onduidelijkheden die u beschreef in uw brief, die wij op 8 september jl hebben mogen ontvangen:

1. Ondergaan de proefdieren voor de vervolgvragen nog andere behandelingen dan enkel de IRE?
Hoe kunt u de vragen beantwoorden zonder de dieren een tumor te geven met al dan niet grote vaten in het centrum van de tumor?

Voor de beantwoording van de vervolgvraagstellingen beschreven in Bijlage Beschrijving dierproeven 1 onder A, zullen de proefdieren enkel worden behandeld met IRE. Er zullen geen aanvullende behandelingen worden uitgevoerd. Dit hebben verduidelijkt met de toevoeging: *Deze vervolgstudies worden op dezelfde manier als bovenstaande proef uitgevoerd, echter zal weefsel dat direct aan het pancreas grenst (bijv duodenum, maag of omliggende vaten) extra worden behandeld met* [REDACTED]

Ook zal er geen tumor in de proefdieren worden geïntroduceerd. Vraagstelling 1 'Is [REDACTED] [REDACTED]?' is daarbij misleidend. Om die reden hebben we de vraagstelling aangepast: *Wat zijn de effecten van* [REDACTED] [REDACTED]?

Wij willen enkel onderzoeken dat als duodenum, maag of andere omliggende organen betrokken zijn in het proces en het om die reden onvermijdelijk is die structuren/organen mee te nemen in de behandeling, of dat weefsel door IRE- [REDACTED] irreversibel beschadigd raken. Een voorbeeld is een pancreaskoptumor, die doorgroeit in het duodenum. In dat geval is het onvermijdelijk ook vitaal duodenum mee te nemen in de behandeling om het doorgegroeide pancreasweefsel volledig te kunnen ableren. Onderzocht zal worden of het mogelijk is het pancreasweefsel irreversibel te beschadigen, terwijl het duodenum onbeschadigd blijft dan wel de schade reversibel is. Voor de vervolgvraagstellingen waarbij de effecten van grote vaten worden onderzocht, geldt hetzelfde. De behandeling blijft hetzelfde, waarbij wij kijken naar de effecten van [REDACTED] op de vaten en andersom. Om de situaties te simuleren zal in het eerste geval de vena porta en andere kleinere vaten worden geableerd met IRE- [REDACTED] en in het tweede geval het pancreasweefsel (een van de lobben) om de vena porta worden 'gevouwen', waarna de ablatie plaatsvindt.

2. Kunt u de go no-go momenten beschrijven? Op basis waarvan wordt besloten wat de vervollexperimenten zijn?

Zoals beschreven staat in het Projectvoorstel onder 3.4.1 en in de eerste zin van de laatste alinea onder A van Bijlage Beschrijving dierproef 1, zal de uitkomst van de veiligheidsstudie bepalend zijn voor de uitvoering van de vervolgvragen. Indien de techniek niet veilig blijkt te zijn dan zullen de vervolgstudies niet worden uitgevoerd. Gezien IRE een levensverlengende behandeling is met vergelijkbare overlevingswinsten als de curatieve behandeling (Whipple/PPPD) van het pancreascarcinoom en de hypothese is dat IR [REDACTED] deze uitkomsten ook oplevert, is een morbiditeit en mortaliteit vergelijkbaar met die van een Whipple/PPPD acceptabel: IRE- [REDACTED] achten wij veilig als de morbiditeit niet hoger is dan 48% en de mortaliteit niet meer is dan 9%. Dit is als zodanig opgenomen onder A van Bijlage Beschrijving dierproeven 1.

3. Maak 'het niet doden van dieren als onderdeel van of na afloop van het experiment' consistent in de documenten.

Wij hebben het aangepast in alle bijgevoegde documenten. Excuses voor de inconsistentie.

Wij hopen hiermee u vragen voldoende te hebben beantwoord. Wij zien uw reactie graag tegemoet.

Alvast dank.

Hartelijke groet,

Mede namens onze onderzoeksgroep,



Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 16 september 2015 22:04
Aan: info@zbo-ccd.nl
CC: dec-utrecht
Onderwerp: Fwd: Aanvraag AVD115002015221

Categorieën: Dossier: [REDACTED]

Geachte [REDACTED] ,

Uw vraag heb ik deze dagen nader besproken met de onderzoekster en met de IvD Utrecht .
In gezamenlijk overleg is men tot de conclusie gekomen dat de uitval in type 1 dierproef kan vervallen omdat hetgeen in het verleden is gebeurt zich niet kan herhalen en dus geen structureel probleem is. Dit betekent in dierproef 1 zeven (groepen) X twee is 14 dieren minder .
Het totaal aantal van 98 in proef 1 wordt dus 84.

In type 2 dierproef worden stents geplaatst hetgeen soms niet het gewenste resultaat oplevert .Compensatie voor uitval is hier derhalve gerechtvaardigd .

U verwijst terloops naar in de literatuur vermelde afwijkende groepsgrootte van 4-6 dieren. Wij weten niet welke literatuur u heeft geraadpleegd maar voor de goede orde zij vermeld dat de onderzoekster overleg heeft gehad met de biostatisticus . Deze kwam tot het advies om 12 dieren per groep in te zetten omdat het een pilot studie betreft . Indien data ontbreken op grond waarvan een power analyse kan worden uitgevoerd is een n is 12 per groep algemeen geaccepteerd . Voorts is de opzet dusdanig dat de dieren hun eigen controle zijn hetgeen dieren spaart .

Dank dat U ons in de gelegenheid stelde nog eens goed naar de extra gevraagde dieren te kijken.
Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Verstuurd vanaf mijn iPad

Begin doorgestuurd bericht:

Van: dec-utrecht <dec-utrecht@umcutrecht.nl>
Datum: 15 september 2015 10:16:10 CEST
Aan: [REDACTED]



Secretaris DEC | Raad van Bestuur, Dierexperimentencommissie

Universitair Medisch Centrum Utrecht | Kamernummer C01.106 | Huispostnummer D01.343 |
Postbus 85500 | 3508 GA UTRECHT

[REDACTED] | www.umcutrecht.nl | Werkdagen: maandag t/m vrijdag

Van: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Verzonden: dinsdag 15 september 2015 8:42
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: Aanvraag AVD115002015221

Beste DEC,

Uw DEC heeft de CCD geadviseerd over aanvraag AVD115002015221, getiteld: irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten.

Wij hebben hierover nog een vraag betreffende de hoeveelheid reservedieren die de aanvrager zegt nodig te hebben.

De onderzoeker zegt 10% reservedieren nodig te hebben. Op 12 varkens zijn dit dus 2 reservedieren.

De onderbouwing hiervoor vinden wij niet erg helder. Voor zover wij kunnen zien, zijn deze reservedieren alleen nodig om dieren te vervangen die, voorafgaand aan de studie (in de acclimatisatieperiode), het humane eindpunt bereiken (wat volgens de aanvrager gaat om maximaal 1 varken). In dat geval vinden wij 2 reservedieren erg veel, zeker gezien de sample size van 4-6 dieren in vergelijkbare studies uit de literatuur. Wat is de mening van de DEC hierover?

Zou de aanvrager met 1 reservedier per studie af kunnen, of mogelijk zelfs zonder reservedieren? Het gaat immers om pilot studies?

Graag willen wij de mening van de DEC over dit punt. Wij zouden dit graag inbrengen in de aankomende CCD vergadering, daarvoor hebben wij uiterlijk donderdag 17 september uw antwoord op deze vraag nodig. Hopelijk kunt u hiervoor zorgen.

Met vriendelijke groet,

[Redacted signature]

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

Denk s.v.p aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.

This message may contain confidential information and is intended exclusively for the addressee. If you receive this message unintentionally, please do not use the contents but notify the sender immediately by return e-mail. University Medical Center Utrecht is a legal person by public law and is registered at the Chamber of Commerce for Midden-Nederland under no. 30244197.

Please consider the environment before printing this e-mail.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht
t.a.v. Instantie voor dierenwelzijn
Postbus 12007
3501AA 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
AVD115002015221

Uw referentie
uw ref

Bijlagen
1

Datum 24 september 2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte heer/mevrouw,

Op 18 augustus 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten" met aanvraagnummer AVD115002015221. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

De CCD heeft gesproken over uw aanvraag, waarbij uit is gegaan van de informatie die wij van DEC Utrecht hebben ontvangen betreffende het aantal reservedieren. Op 16 september hebben wij van DEC Utrecht een e-mail gekregen waarin zij zeggen met de onderzoeker en de IvD over het aantal reservedieren te hebben gesproken.

De CCD kan accoord gaan met de aanvraag, ervan uitgaande dat het aantal dieren is zoals beschreven in deze laatste e-mail van de DEC (n=84 voor dierproef 1 en n=28 voor dierproef 2).

Welke informatie nog nodig

Graag ontvangen wij van u een aangepaste NTS met hierin het correcte aantal dieren vermeld (n=84 voor dierproef 1 en n=28 voor dierproef 2).

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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).

Datum

24 september 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD115002015221

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | | |
|----------------|--|------------|--|
| Naam aanvrager | | | |
| Postcode | | Huisnummer | |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | | | |
|----------------|--|--|--|
| Aanvraagnummer | | | |
|----------------|--|--|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| ☐ | |
| ☐ | |
| ☐ | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | | |
|--------------|---|---|----|
| Naam | | | |
| Datum | - | - | 20 |
| Handtekening | | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: maandag 5 oktober 2015 12:07
Aan: 'Info-zbo'
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: AVD115002015221
Bijlagen: NTS 05-10-2015.docx

Beste [REDACTED],

Mijn excuses voor het ongemak. Zoals eerder beantwoord is het ingeschatte ongerief matig. Dat heb ik als zodanig aangepast in het NTS, zie bijgevoegd.

Ik hoop hiermee uw vraag te hebben beantwoord en zien uw vergunning graag tegemoet.

Hartelijke groet,

[REDACTED]

Van: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Verzonden: maandag 5 oktober 2015 12:01
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: AVD115002015221

Beste [REDACTED]
Bij een laatste controle van de NTS van uw aanvraag AVD115002015221 viel mij op dat het ongerief van de dieren in dierproef 2 in de NTS benoemd is als "terminaal" terwijl u in de aanvraag en de beantwoording van de eerder gestelde vragen heeft aangegeven dat deze dieren aan het eind van de proef in leven worden gehouden. Daarom zou het ongerief van deze dieren als matig moeten worden ingeschat. Bent u het eens met deze ongeriefsinschatting en kunt u op basis daarvan de NTS nog aanpassen?

Omdat ik verzuimd heb deze vraag eerder te stellen, terwijl dit wel eerder was opgemerkt, zal ik wel verder gaan met het aanmaken van de beschikking. Indien mogelijk zou ik wel graag z.s.m. te horen krijgen of u het eens bent met de ongeriefsinschatting, zodat dit correct op de vergunning wordt gezet.

met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

Let op: vanaf nu heeft de CCD een nieuw e-mailadres info@zbo-ccd.nl. Heeft u ons oude e-mail adres in uw adressenboek, dan vragen we u om dat aan te passen.

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.

Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afdrukt.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD115002015221

06 OKT. 2015

Datum

Betreft Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/

Op 18 augustus 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten" met aanvraagnummer AVD115002015221. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 1 september 2015 heeft u uw aanvraag gewijzigd. Op basis van vragen gesteld door het secretariaat heeft u aanvullingen gestuurd en een gewijzigde aanvraag ingediend. Op 11 september 2015, 29 september 2015 en 5 oktober 2015 heeft u uw aanvraag aangevuld/gewijzigd op basis van door het secretariaat gestelde vragen.

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. Hoewel dit buiten de aanvraag valt, wordt geen post-operatieve pijnbestrijding in bijlage 2 beschreven. Ook wordt voor zowel bijlage 1 als bijlage 2 niet beschreven dat/of de dieren extra in de gaten worden gehouden vanwege het verder leven na pancreatectomie. Dit valt buiten de aanvraag, maar het toekomstig gebruik van deze dieren en de termijn waarop deze dieren in leven blijven dient met het IvD te worden besproken.

De overige voorwaarden zijn standaard voorwaarden. U kunt met uw project "Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten" starten. De vergunning wordt afgegeven van 6 oktober 2015 tot en met 31 augustus 2020. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat omdat de aangevraagde begindatum in het verleden ligt.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 14 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 stelt de CCD een aantal algemene voorwaarden. Op 16 september 2015 heeft de DEC, op verzoek van het secretariaat, in overleg met de onderzoeker en de IvD, extra geadviseerd over het aantal reservedieren. Hierdoor is het totaal aantal dieren verminderd ten opzichte van de aanvraag. 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 zijn de grondslag van 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 nummers 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).

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 plaats: 3501 AA UTRECHT
Deelnemersnummer: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 6 oktober 2015 tot en met 31 augustus 2020, voor het project "Irreversibele electroporese van het pancreas: lange en korte termijn uitkomsten" met aanvraagnummer AVD115002015221, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is arts-onderzoeker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 18 augustus 2015
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 11 september 2015;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 5 oktober 2015;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 14 augustus 2015, ontvangen op 18 augustus 2015 en aangevuld op 16 september 2015;
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 1, 11 en 29 september 2015, en 5 oktober 2015.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE- [REDACTED] in het pancreas	Varkens (Sus scrofa domesticus) / geen voorkeur	84	Matig / moderat e	
Varkensstudie: veiligheid en effecten van IRE- [REDACTED] in het pancreas met galgangstent.	Varkens (Sus scrofa domesticus) / geen voorkeur	28	Matig / moderat e	

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wod zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

1) Als de dieren uit bijlage 2 geschikt worden bevonden voor hergebruik krijgen deze dieren na pancreatectomie een geschikte post-operatieve pijnbestrijding. Beoordelen van de gezondheidsstatus van de dieren (van bijlage 1 en bijlage 2) en gebruik in vervolgprouven dient met de IvD te worden afgestemd.

2) Go/no go momenten instemming van de IvD verkrijgen.

3) 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 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 13d 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 13c 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.

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

[REDACTED]
mr. drs. H.M. van der Gaag-Halbertsma
plv Algemeen Secretaris

Bijlagen:

- Projectvoorstel [REDACTED]
- Vergunning [REDACTED]

Hiervan deel uitmakend:

- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving