

	Inventaris Wob-verzoek W16-13S								
		wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2016457								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x	x		x	
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven				x	x		x	
5	DEC-advies				x	x	x	x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Mail verzoek aanvulling 19-4-2016				x		x	x	
8	Reactie verzoek aanvulling				x	x		x	
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x	
11	Mail terugkoppeling DEC 29-4-2016				x		x	x	



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	☒ 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.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Naam instelling of organisatie</td> <td>UMC Utrecht</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>3 0 2 4 4 1 9 7</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	KvK-nummer	3 0 2 4 4 1 9 7									
Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]																
KvK-nummer	3 0 2 4 4 1 9 7																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Straat en huisnummer</td> <td>Bolognalaan 50</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>12007</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>3501AA Utrecht</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL27INGB0000425267</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>Universiteit Utrecht</td> </tr> </table>	Straat en huisnummer	Bolognalaan 50	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht					
Straat en huisnummer	Bolognalaan 50																
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.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[Redacted]</td> <td style="width: 20%;">☒ Dhr. ☐ Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[Redacted]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[Redacted]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[Redacted]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[Redacted]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.	Functie	[Redacted]		Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	☒ Dhr. ☐ Mw.															
Functie	[Redacted]																
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]																
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">(Titel) Naam en voorletters</td> <td></td> <td style="width: 20%;">☐ Dhr. ☒ Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters		☐ Dhr. ☒ Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			E-mailadres		
(Titel) Naam en voorletters		☐ Dhr. ☒ Mw.															
Functie																	
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
E-mailadres																	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters ☐ 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 _ 0 4 _ 2 0 1 6
- Einddatum 0 1 _ 0 6 _ 2 0 1 8
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Feasability study new dural sealant
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van lijm om het hersenvlies te dichten
- 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 € 935,00 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

Datum

Handtekening

Utrecht
07-03-2016



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- ☐ Fundamenteel onderzoek
- ☒ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☐ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek
- ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

De dura mater is een vlies rondom de hersenen en beschermt de hersenen en het ruggenmerg. De dura kan in sommige gevallen niet lekvrij gesloten worden na een operatie. Door de lange tijdsduur bij hersenoperaties kan de dura wat stugger worden, dit bemoeilijkt het dichtmaken van de dura. Vooral bij ouderen is de dura erg dun en is het moeilijker de dura te hechten zonder schade aan te brengen. Als de dura niet goed gehecht kan worden, zal dit tot lekkage van de hersenvloeistof leiden. Lekkage van de hersenvloeistof is een van de meest voorkomende complicaties bij de neurochirurgie en kan leiden tot wondgenezingsproblemen en daaruit voortvloeiende ernstige infecties. Het aantal complicaties door dura sluitings problemen wordt geschat op 10-15% van alle intradurale operaties. Gemiddeld komen er ongeveer 1500-2000 intradurale procedures per jaar bij een neurochirurgische unit, dit komt neer op 150-200 patiënten per jaar per unit. Er zijn 12 neurochirurgische units in Nederland, dat zou neerkomen op 18000 tot 24000 procedures per jaar. Van deze patiënten per unit zullen er ongeveer 30-50 een nieuwe behandeling moeten ondergaan. Dit kan zijn dat ze (ter observatie) voor een langere periode in het ziekenhuis moeten verblijven, een antibiotica behandeling moeten ondergaan, een drainage krijgen met een drain in de rug of zelfs nog een keer geopereerd moeten worden. Dit kan leiden tot ernstige invaliditeit of zelfs de dood.

Deze complicaties kunnen theoretisch worden voorkomen met een lijm/sealant die ervoor zorgt dat er geen lekkage meer kan optreden na de operatie.

Tijdens dit translationele onderzoek wordt er een lijm/sealant getest die door ons in vitro is ontwikkeld, en die in potentie een significant aantal lekkages kan verminderen.

Het gebruik van een lijm tijdens het sluiten van het hersenvlies is tegenwoordig in opkomst, maar is gek genoeg relatief weinig beschreven in de literatuur. Zeker basale studies ontbreken in de literatuur, en het onderzoek naar deze producten is sterk industrie en commercie gedreven. Hier volgen enkele belangrijke voorbeelden van beschikbare studies:

1. Preul et al (Preul MC, Campbell PK, Bichard WD, Spetzler RF. Application of a hydrogel sealant improves watertight closures of duraplasty onlay grafts in a canine craniotomy model. J Neurosurg 2007;107:642-50) beschrijft een hondenmodel (n=12 Coonhound dogs) met een gat van 1.5 cm. De lijm duraseal in combinatie met een donordura (duragen or Durepair) versus the donordura. De hydrogel lijm in combinatie met collageen donordura's verlaagt de CSF lekkage en functioneert als een adhesie barrière.

2. Kacher et al (Kacher DF, Frerichs K, Pettit J, Campbell PK, Meunch T, Norbash AM. DuraSeal magnetic resonance and computed tomography imaging: evaluation in a canine craniotomy model. Neurosurgery 2006;58:ONS140-7; discussion ONS-7) heeft een MRI en histologie studie gedaan over de absorptiegraad van duraseal. De histologie toonde goede genezing van de botlap, volledige absorptie van de lijm en een kleine ontsteking en verdikking van het hersenvlies.

3. Hutchinson et al gebruikte een mongrel dog repair model (n=27) (Hutchinson RW, Mendenhall V, Abutin RM, Muench T, Hart J. Evaluation of fibrin sealants for central nervous system sealing in the mongrel dog durotomy model. Neurosurgery 2011;69:921-8; discussion 9) in zijn studie om een fibrine lijm (Evicel)

te testen bij een durotomy gesloten met 6.0 prolene hechting met een 2 mm opening tussen de hechtingen. Dit was net zo effectief in het voorkomen van CSF lekkage als de lijmen Tisseel en Duraseal.

4. De Almeida et al (de Almeida JR, Ghotme K, Leong I, Drake J, James AL, Witterick IJ. A new porcine skull base model: fibrin glue improves strength of cerebrospinal fluid leak repairs. Otolaryngol Head Neck Surg 2009;141:184-9) gebruikte een varkensmodel om onderzoek te doen naar de beste methode om een lekkage te dichten. Ze hadden een fibrine lijm groep (n=9) en een controle groep (n=9). Naast de adequaatheid van het model toonde de fibrine lijm een verlaging van de CSF lekkage.

5. Ozisik et al (Ozisik PA, Inci S, Soylemezoglu F, Orhan H, Ozgen T. Comparative dural closure techniques: a safety study in rats. Surg Neurol 2006;65:42-7; discussion 7) vergelijkt in een rattenmodel 4 verschillende manieren om het hersenvlies te dichten en vergelijkt deze methoden met een controle groep. De fibrinelijm was het veiligste materiaal ondanks dat het risico op CSF lekkage groter was dan n- butyl cyanoacrylate (25% vs 12.5%). Deze studie toonde geen relatie tussen CSF lekkage en de histopathologische bevindingen van de eigenschappen van weefsellijmen

6. De Vries et al (de Vries J, Menovsky T, van Gulik S, Wesseling P. Histological effects of fibrin glue on nervous tissue: a safety study in rats. Surg Neurol 2002;57:415-22; discussion 22) heeft onderzoek gedaan naar de histologische effecten van fibrinelijm op de hersenen (n=12) en bij de trigeminal zenuw (n=12) in ratten. Het dichten was niet de primaire focus. In deze safety studie in ratten heeft de applicatie van fibrinelijm geen extra beschadiging van de hersenen of zenuwen veroorzaakt of littekenweefselvorming opgetreden.

Ondanks deze veelbelovende studies, is er nog steeds lekkage bij de huidige producten. Het theoretisch beste product () laat de lekkage rate dalen, op zijn best van 17% naar 10% in klinische studies (Hutter et al Risk factors for postoperative CSF leakage after elective craniotomy and the efficacy of fleece-bound tissue sealing against dural suturing alone: a randomized controlled trial; J Neurosurg. 2014 Sep; 121(3):735-44. doi: 10.3171/2014.6.JNS131917. Epub 2014 Jul 18)

Wij hebben ook gekeken naar alternatieve producten die elders in het lichaam reeds gebruikt worden en eventueel voor durasealing in aanmerking komen. () is de enige lijm die nu in Europa gebruikt wordt bij hersenvloeistof lekkage () en die ook gebruikt wordt voor wondherstel in andere gebieden in het lichaam. Dit komt omdat de neurochirurgie een niche markt is voor de meeste fabrikanten, zij zullen niet snel hun producten überhaupt CE en FDA laten keuren specifiek voor neurochirurgie. Wij hebben toch een 3tal veelbelovende hemostatische producten getest in onze in vitro testen () () en () werkte wel, () niet. Verder zijn er geen producten naar onze kennis die in aanmerking komen, zeker niet omdat elders in het lichaam niet in waterige omstandigheden zonder bloed gewerkt dient te worden.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Het doel van deze studie is om een nieuw ontwikkelde lijm dat de lekkage van hersenvloeistof voorkomt op levend weefsel te testen. Deze studie zal antwoord geven op de volgende vragen:

- Hoe ontwikkelt de lijm zich op levend weefsel?
- Treedt er lekkage van de hersenvloeistof op?
- Wat zijn de lange termijn effecten van de lijm op gehecht dura?
- Wat zijn de effecten van de lijm op het brein?

3.3 Belang

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

Het maatschappelijk belang is erg groot, aangezien lekkage van cerebrospinale vloeistof een van de meest voorkomende complicaties na een neurochirurgische ingreep is. Het aantal complicaties wordt geschat op 10-15% van alle intradurale operaties. Gemiddeld worden er zo'n 1500-2000 intradurale procedures per jaar gedaan in een gemiddelde neurochirurgische unit, dit komt neer op 150-200 patiënten per jaar. Van deze patiënten zullen er ongeveer 30-50 patiënten een nieuwe behandeling moeten ondergaan. Dit kan zijn dat ze een verlengde tijd in het ziekenhuis moeten blijven alleen ter observatie, een antibiotica behandeling moeten krijgen, een drainage of zelfs nog een keer geopereerd worden. Dit kan leiden tot ernstige invaliditeit of zelfs de dood. De kans dat je overlijdt aan de gevolgen van een dura lekkage zijn zeer klein gelukkig. In een studie in 2005 van Grotenhuis et al (Costs of postoperative cerebrospinal fluid leakage: 1-year, retrospective analysis of 412 consecutive nontrauma cases; Surg Neurol. 2005 Dec;64(6):490-3, discussion 493-4) is dit in 41 patiënten niet voorgekomen. Er is wel een hoge lijdensdruk (IC opnames, antibiotica, drains in de rug, hetroperatie) in deze 41 patiënten.

Wanneer er lekkage van cerebrospinale vloeistof optreedt zijn er complicaties zoals hoofdpijn door de verminderde CSF en kunnen er ontstekingen plaatsvinden. Voor de patient betekent dit dat er een verlengde tijd in het ziekenhuis is ter observatie en/of een antibiotica behandeling. Soms moet er een drainage worden geplaatst of zelfs opnieuw geopereerd. Wanneer het hersenvlies lekvrij kan worden gedicht is er een veel grotere kans op een snel herstel van de patient.

Het wetenschappelijk belang is ook groot. Er is erg weinig literatuur over het effect van lijmen op de sealing van dura. Er worden inmiddels wel al verschillende lijmen gebruikt. Deze zijn echter niet afdoende wetenschappelijk getest. Door dit nieuwe product wetenschappelijk zeer kritisch te testen zullen wij dit goed kunnen publiceren en dus potentieel de zorg rondom de patient verbeteren doordat we goede data hebben gegenereerd.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Dit project bestaat uit een in vitro en een in vivo gedeelte. Bij dit project werd er eerst in het lab een nieuw sealant ontwikkeld. Binnen ons instituut werd er vervolgens gestart met een drietal in vitro opstellingen om de grenzen van het nieuwe product te testen. De eigenschappen waaraan de lijm onder andere moet voldoen zijn minimale kracht, geen lekkage bij [REDACTED], flexibiliteit bij aanbrengen. De drie opstellingen bootsen elk een eigenschap na waar de lijm aan moet voldoen (minimale kracht, druk, etc.). Dit zorgt ervoor dat er in de in vitro experimenten verschillende prototypes op een kritische wijze zijn getest en er uiteindelijk 1 werkende lijm is overgebleven. Ter vergelijking werden er ook bestaande lijmen in de in vitro opstelling getest. Deze bestaande lijmen voldoen nog niet aan de gewenste eigenschappen, en sommigen bleken in het geheel niet te werken. Deze informatie wordt op dit moment verwerkt in een wetenschappelijk artikel. Alle laboratoriumexpimenten zijn uitgevoerd op hersenvlies van varkens welke gehaald zijn in consumptieslachthuizen.

[REDACTED]:

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

Deel 2 van het project is het in vivo experiment. Dit is noodzakelijk om te kijken hoe het product zich op levend weefsel ontwikkelt. De biotransformatie, namelijk hoe een stof wordt afgebroken, wordt niet weergegeven in een in vitro opstelling. De stap van in vitro naar humaan zal anders te groot zijn. Alle dieren zullen een trepanatie ondergaan (lichten van het bovenste gedeelte van de schedel) en krijgen een [REDACTED] in de dura. Vervolgens wordt de dura weer gehecht en verstevigd met de lijm. Daarna wordt er voor een bepaalde periode (afhankelijk van de overlevingstijd) gekeken naar de fysiologische parameters en de lekkage bij de wond.

Het in vivo experiment zal starten met [REDACTED] varkens, met respectievelijk een overleving van [REDACTED] dagen, [REDACTED] week en [REDACTED] weken. Vervolgens zal aan de hand van de resultaten worden bepaald of de rest van de experimenten zal worden uitgevoerd. De experimenten bestaan in totaal uit [REDACTED] groepen met verschillende overlevingsduur: [REDACTED] dagen, [REDACTED] week, [REDACTED] weken, [REDACTED] maand, [REDACTED] maanden en [REDACTED] maanden. De [REDACTED] groepen bestaan elk uit [REDACTED] varkens wat neerkomt op [REDACTED] varkens geopereerd worden.

De [REDACTED] varkens per overlevingsduur ondergaan de volgende operaties:

- [REDACTED] varkens krijgen een bilaterale lineaire incisie in de dura, de incisie wordt gehecht en daarna wordt de lijm over de incisie geapplied. (testgroep)
- [REDACTED] varkens krijgt een bilaterale lineaire incisie in de dura, de incisie wordt gehecht. (controle)
- [REDACTED] varken krijgt een bilaterale circulaire incisie in de dura en daarna wordt de lijm over de incisie geapplied. (effect van direct contact van de lijm op het brein)

De bovenstaande [REDACTED] varkens worden allemaal getest met het nieuwe product. Uit de in vitro studie is gebleken dat [REDACTED] al bestaande producten zich goed verhouden in de in vitro opstellingen ([REDACTED]). Deze [REDACTED] producten willen we als een controle groep meenemen in de reeks. Van [REDACTED] producten willen we [REDACTED] dieren toevoegen met een overlevingstijd van [REDACTED] dagen, [REDACTED] weken en [REDACTED] maanden. Dit komt uit op [REDACTED] extra varkens voor de al bestaande producten.

Daarnaast willen we [REDACTED] reserve dieren aanvragen, wat het totaal op [REDACTED] brengt.

Deze overlevingstijden zijn gekozen om het verloop van de resorptie van het product en de durale regeneratie te kunnen bekijken. De eerste dagen en weken zijn kortere intervallen omdat de huid nog niet dicht is en het sealant gedrag van het product essentieel is. Het vormen van een liquorpocket epiduraal of subcutaan is hierbij essentieel. De resorptie en eventueel ontstekingsreacties zijn ook zeer belangrijk. Na [REDACTED] weken breiden we de survival groepen langzaam uit. De langere overleving is gekozen omdat we willen weten wat er teruggroeit in de plaats van het resobeerbare product en hoe dit weefsel zich over de tijd handhaaft. Dit zal erg belangrijk zijn ook in de acceptatie van gebruikers en CE/FDA.

De periode na de operatie wordt er op een vooraf bepaald interval (dag 1,3,7 en dan eerste maand om de week, daarna iedere maand, afhankelijk van de overlevingsduur) bloed afgenomen om verschillende parameters te controleren.

Als de overlevingstijd erop zit zal er vlak voor terminatie onder anesthesie een MRI scan worden uitgevoerd ter controle. De MRI wordt gedaan om te kijken of er een liquorpocket onder de botlap of onder de huid aanwezig is. Histologisch is dit niet te analyseren, aangezien het eventuele liquorpocket lek gaat bij openen van het dier en er geen bewijs meer is. Echo is ongeschikt om onder het bot te kijken. Bovendien moeten we weten hoe het product er over tijd uitziet op MRI voordat we het product plaatsen in een patient. Na de MRI wordt er vlak voor termineren na verwijderen van de botlap nog een test gedaan, de druk in het brein wordt verhoogd via een epidurale catheter om te kijken of er enige lekkage ontstaat. Vervolgens wordt het varken geëuthaniseerd en wordt het brein en dura eruit gehaald voor histologisch onderzoek. De dura van een zijde van 3 varkens per subgroep zal nogmaals in de in vitro opstelling worden geplaatst om acute data te verkrijgen.

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

Er wordt 1 soort proefdier gebruikt, het vrouwelijke Landrace varken van 70-80 kg worden gebruikt. Het schedeldak wordt gelift en het hersenvlies komt bloot te liggen. Deze wordt geopend en daarna door middel van een sealant gerepareerd. Voor de studie zijn er ■ subgroepen met ■■ voor het nieuwe product en ■ subgroepen voor de ■ al bestaande lijmen met ■■. Het totaal komt hierbij dus op ■■ varkens.

De ■ subgroepen zijn ingedeeld naar overlevingstijd:

- ■ dagen
- ■ week
- ■ weken
- ■ maand
- ■ maanden
- ■ maanden

De ■ varkens per subgroep ondergaan de volgende operaties:

- ■ krijgen een bilaterale lineaire incisie in het hersenvlies, de incisie wordt gehecht en daarna wordt de lijm over de incisie op de dura geapplianceerd. (testgroep)
- ■ krijgen een bilaterale lineaire incisie in de dura, de incisie wordt gehecht. (negatieve controle)
- ■ krijgt een bilaterale circulaire incisie en daarna wordt de lijm over de incisie geapplianceerd. (effect van direct contact van de lijm op het brein)

De 6 varkens voor de ■ subgroepen (■ dagen, ■ weken en ■ maanden) voor de ■ al bestaande lijmen ondergaan allen een ■■ incisie in het hersenvlies. De incisie wordt gehecht en daarna wordt er lijm over de incisie op de dura geapplianceerd.

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

Er wordt gestart met ■ varkens die respectievelijk ■ dagen, ■ week en ■ weken zullen overleven. Na deze ■ varkens is er een Go/No Go moment. Potentiele No Go redenen zijn: het overlijden van een varken, een lekkage bij meer dan 1 varken, infectie in de vorm van abces/empyeem bij meer dan 1 varken, groter ongerief dan van tevoren ingeschat van de dieren na de operatie. Een onafhankelijk dierenarts zal de dieren controleren na de experimenten en het vooraf ingeschatte ongerief (matig) vergelijken met het daadwerkelijke ongerief. Er zal op het moment van No Go eerst verder in vitro onderzoek moeten volgen. Bij een Go zullen in principe de resterende ■■ dieren worden geopereerd. Echter, indien er zich een ernstige complicatie voordoet (overlijden van een dier of gedwongen euthenasie voor de geplande terminatie door ernstig ongerief of door lekkage uit de wond) zal er een herevaluatie plaatsvinden, mede bepaald door het oordeel van een onafhankelijke dierenarts.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Dura lekkage testen in varkens
2	
3	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		1	Dura lekkage testen in varkens

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.

Het experiment is opgebouwd uit een studie van ■ dieren. We hebben veel ervaring met het varken als proefdier. Het varken is in eerdere studies gebruikt. De manier van het vrijleggen van de dura bij een varken is door de uitvoerende geoefend bij een neurochirurgische training waarbij het trainingsmodel een varken was.

Omdat het onderzoek nog niet eerder is uitgevoerd, wordt er eerst ■ varkens geopereerd. Na deze ■ experimenten zal er een go/no go besluit plaatsvinden.

De primaire uitkomstparameters zijn:

1. postoperatieve CSF lekkage uit de wond

2. liquorpocket op MRI
3. Infectie op MRI
4. Infectie histologisch
5. adherentie histologisch en mogelijke infectie.

Standaard welzijnslogboek wordt ingevuld voor de volgende parameters: temperatuur, gewicht, hartslag, wondinspectie, ademhaling, voedselinname

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

1. Het varken wordt onder anesthesie gebracht.
2. Incisie op de middenlijn van de kop.
3. Er wordt een trepanatie van [REDACTED] gedaan.
4. Twee [REDACTED] in de dura links en rechts van de sinus sagittalis superior. Deze worden gehecht en gelijkmd. Bij het controle dier worden er twee [REDACTED] gemaakt die worden gehecht en niet gelijkmd. De derde groep krijgt een [REDACTED] waarna de lijm over de incisie wordt geapplianceerd. Bij de controlegroep met de al bestaanden producten worden er lineaire incisies in de dura links en rechts van de sinus sagittalis gemaakt, deze worden gehecht en gelijkmd met een al bestaand product.
5. Incisies worden gehecht en eventueel verstevigd met de lijm.
6. De botlap wordt teruggeplaatst en gefixeerd met [REDACTED] hechtingen.
7. De subcutis wordt met losse [REDACTED] hechtingen dichtgemaakt met [REDACTED] mm afstand, de opperhuid met doorlopende [REDACTED]).
8. Het dier wordt op OK wakker gemaakt en indien er geen respiratoire stress is wordt het dier in een verblijf gelegd.
9. Overlevingstijd verschilt per dier ([REDACTED] dagen, [REDACTED] week, [REDACTED] weken, [REDACTED] maand, [REDACTED] maanden, [REDACTED] maanden).
10. Voor terminatie wordt het dier opnieuw onder anesthesie gebracht
11. Er wordt vlak voor terminatie een MRI verricht
12. De druk in het brein wordt verhoogd om te kijken of er enige lekkage ontstaat
13. Het dier wordt op OK van het GDL getermineerd, hersenen worden inclusief dura verwijderd.
14. [REDACTED] en er vindt histologische analyse van het weefsel plaats.

Elke stap wordt eenmalig uitgevoerd, de duur van de operatie wordt geschat op 2 uur, duur van de MRI en daarna terminatie wordt geschat op 4 uur.

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

Eerdere experimenten in vitro door ons toonden burst pressure van de dura gehecht en geseald met lijm van [REDACTED], en van enkel gehechte dura [REDACTED]. Als we dit vergelijken met spaarzame literatuur zijn dit reële getallen. De UBC online sample size calculator (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>), met Alpha 5% en Beta 90% komt op [REDACTED] varkens per subgroep, dus [REDACTED] dieren met gehechte gesealde dura en [REDACTED] dieren met enkele gehechte dura, om dit verschil aan te tonen. We includeerde [REDACTED] extra varken om te corrigeren voor een potentiële overschatting van het verschil. Bovendien dient gecontroleerd te worden wat direct contact van het brein met de lijm oplevert. Hiervoor includeren we [REDACTED] dier per subgroep. Tevens voegen we [REDACTED] dieren toe ter verificatie met al bestaande lijmen. Er worden [REDACTED] al bestaande producten getest met elk [REDACTED] dieren, [REDACTED] per overlevingstijd ([REDACTED] dagen, [REDACTED] weken en [REDACTED] maanden) per bestaand product. Eerdere experimenten met varkens in een ander protocol leerde ons dat varkens gevoelig zijn voor anesthesie en hieraan kunnen overlijden. Indien dit gebeurt excluderen wij dit dier en zullen een nieuw dier opereren. Wij vragen dus [REDACTED] dieren aan, maar

zullen hopelijk slechts ■ dieren hoeven te bestellen en daadwerkelijk te opereren.

B. De dieren

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

Female Dutch Landrace pigs, afkomstig van een Varkensfokkerij in Nederland. Het varken heeft een hersenvlies die sterk gelijkend is aan het hersenvlies van de mens. Voor deze studie zullen ■ varkens worden gebruikt. De afzet van de dieren vindt plaats in het reguliere productiekanaal.

Voor deze studie zijn er ■ tijdsgroepen: ■ dagen, ■ week, ■ weken, ■ maand, ■ maanden en ■ maanden. ■ tijdsgroepen hebben ■ varkens (inclusief controlegroepen) dit zijn: ■ . Drie tijdsgroepen hebben ■ varkens, dit in verband met het testen van de al bestaande lijmen bij de subgroepen ■ dagen, ■ weken en ■ maanden. Daarnaast willen we ■ varkens extra aanvragen indien er iets gebeurt waardoor we een dier moeten excluseren. Er is gekozen voor vrouwtjes omdat die makkelijk samen te huisvesten zijn. De varkens worden geopereerd bij een gewicht van 70-80kg. Dit komt overeen met het gewicht van de slachthuis dieren waarvan de dura gebruikt is. Uit een kleine histologische studie is de dura van mensen vergeleken met de dura's van ■ verschillende dieren. Uit deze studie is gebleken dat de dura van het varken het meest vergelijkbaar is met die van de mens. Deze dura is histologisch geanalyseerd en als model geschikt bevonden. Uiterlijk 2 weken voor start van de procedure worden de varkens besteld, zodat er voldoende tijd is voor acclimatisatie.

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.

Met de in vitro opstellingen is sterk gelet op de vervanging, vermindering en verfijning. Er wordt al rekening gehouden met vervanging omdat we geen proefdieren gebruiken voor de preselectie. Bovendien hebben we de operatie met alle instrumenten die hiervoor gebruikt dienen te worden reeds uitgebreid geoefend op varkenskoppen uit het slachthuis. vermindering aangezien we de dura's voor de eerdere in vitro experimenten bij een slachthuis verkregen en verfijning omdat met deze opstellingen al werd bewezen dat het principe van de te testen lijm werkt. Tijdens de in vivo experimenten wordt er ook rekening gehouden met de drie V's. Vervanging is in dit geval niet mogelijk aangezien het varken het meest lijkende model (qua dura en hersenstructuur) is in verhouding met de mens. Bovendien is deze operatie in kleinere dierenhoofden technisch zeer complex. Voor vermindering is er een statistische berekening uitgevoerd. Er is berekend hoeveel varkens er nodig zijn om variatie uit de sluiten en toch zo min mogelijk dieren nodig te hebben. Ook wordt er gelet op verfijning. De procedure wordt namelijk alleen uitgevoerd door zeer getrainde personen (de operateur is neurochirurg) zodat er zo min mogelijk trauma voor

het dier is.

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.

De dieren krijgen tijdens de gehele procedure anesthesie. Na openen van de huid zal er lidocaine op het periost worden gedruppeld. De pijnstilling begint op dag-1 en deze blijft 5 dagen zitten. Antibiotica zal pre-operatief worden gegeven en de daarna 2 volgende dagen. De dieren zullen postoperatief individueel worden gehuisvest totdat de wond dicht is. Daarna zullen we de dieren in groepen huisvesten in mooie grote verblijven met speeltjes.

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.

Het te testen product is een nieuw ontwikkelde lijm en is dus nog niet eerder uitgevoerd. Andere producten zijn vaak direct op mensen getest, of dierproeven zijn niet gepubliceerd. Naar ons beste weten is dit model enkel voor trainingen gebruikt, niet voor wetenschappelijke doeleinden.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er kan ongerief plaatsvinden doordat er bloedmonsters moeten worden afgenomen, de wond zal moeten worden geïnspecteerd en er zal bekeken worden of er CSF lekkage is opgetreden

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Een oorzaak van deze verschijnselen zullen allen te wijten zijn aan de operatie.

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

Er zullen bloedmonsters worden afgenomen (met reguliere intervallen) om verschillende parameters te controleren (infectie, stolling electrolyten huishouding) In het algemeen zullen temperatuur, hartslag, wondinspectie, ademhaling, voedselinname dagelijks genoteerd worden. Het gewicht zal wekelijks genoteerd worden. Bij twijfel zal een onafhankelijk dienstdoende dierenarts van het GDL geraadpleegd worden die voor start van de experimenten op de hoogte gebracht zal zijn en zijn fiat dient te hebben gegeven.

Tevens wordt de 1.5 Tesla MRI gebruikt om eventuele lekkage of infecties bij de dura te kunnen zien.

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.

- Humane eindpunt wordt bereikt bij optreden van:
- -Ernstige lekkages door operatielitteken; ernstig onwelbevinden/ondraaglijk lijden/slapte/eetlustvermindering
- -Cerebrale complicaties (verlamming); diagnose wordt in de stal gesteld, waarna overleg met dierenarts.
- -Bij postoperatieve ontsteking/infectie/temperatuurstijging: intercurrente infectie in overleg met dierenarts aangepaste antibiotica. Wanneer geen verbetering na 72 uur of ondraaglijk lijden in overleg met dierenarts.
- -Ernstig verminderd beweeggedrag/ teruggetrokken sociaal gedrag
- -Geen eetgedrag na 48 uur
- -Geen drinkgedrag na 36 uur
- -lijden van het dier, dit ter beoordeling aan art. 12 (dierverzorger), proefdier deskundige en veterinaire GDL
-

Bij het bereiken van een humaan eindpunt zal het dier onder anesthesie gebracht worden. Er zal eerst een MRI gemaakt worden, daarna zal het dier getermineerd worden volgens het normale protocol. Indien dit niet mogelijk is zal direct overgegaan worden tot euthanasie m.b.v. euthanasaat.

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

Wij schatten in dat er [] dieren door perioperatieve complicaties kunnen overlijden die niet direct veroorzaakt zijn door de specifieke operatie, maar door algemene narcose (bv intubatie of gevoeligheid voor bepaalde middelen) Derhalve vragen wij [] extra dieren aan. Als er geen extra dieren nodig zijn zullen we deze ook niet bestellen.

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.

Om te onderzoeken wat de werking van de lijm is, is het noodzakelijk om de wond weer te openen en te kijken of de werking van de lijm is zoals verwacht. Verder zijn het brein en de dura nodig voor nader onderzoek. Het brein is nodig voor histologische analyse en de dura met lijm zal opnieuw in een in vitro opstelling worden getest.

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.I.545.018
2. Titel van het project : Feasibility study new dural sealant
3. Titel van de NTS : Veiligheid en effectiviteit van een lijm om het hersenvlies te dichten

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: 26-10-2015
☐ aanvraag compleet:
☒ in vergadering besproken: 04-11-2015 en 02-12-2015
☒ anderszins behandeld: per mail: 06-01-2016 en 27-01-2016
☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 09-11-2015 tot 20-11-2015
09-12-2015 tot 06-01-2016
22-01-2016 tot 27-01-2016
☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
☐ aanpassing aanvraag:
☒ advies aan CCD: 02-03-2016

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: 09-11-2015
- Strekking van de vragen:
Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: De DEC adviseert u om de passage waarin u het te besparen geldbedrag noemt, weg te laten. Uw doel is niet geld te besparen, maar de complicaties bij de patiënten voorkomen. Dat dit ook een besparing oplevert is niet meer dan een welkome bijkomstigheid en nauwelijks relevant voor de vraag of deze dierexperimenten ethisch toelaatbaar zijn.
- 3.2 Doel: De DEC vraagt zich af waarom u een vergelijking met het beste product dat op dit moment al gebruikt wordt achterwege laat en verneemt graag de redenen daarvoor.
- 3.3 Belang: Ook hier adviseert de DEC u om, net als in 3.1, de verwijzing naar de kostenbesparing die bereikt kan worden achterwege te laten of in elk geval veel minder te benadrukken.

Bijlage 1:

- Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC vraagt zich af wat het doel van de pilot is. Wat wordt er met de uitkomsten van de pilot gedaan en wat zouden die uitkomsten nog kunnen veranderen aan de opzet van de proef? De DEC ziet het als een zwak punt dat er geen vergelijking wordt gemaakt tussen uw nieuwe lijm en een reeds op de markt zijnde lijm die ook vaak voor dit doel wordt gebruikt. De DEC ziet geen goede redenen om dat pas te doen in een klinische trial bij mensen.
- J. Humane eindpunten: De DEC vindt ondraaglijk lijden als criterium voor een humaan eindpunt niet aanvaardbaar. Humane eindpunten zijn er om te voorkomen dat de dieren ondraaglijk lijden. De DEC verzoekt u dit weg te laten of een andere formulering te kiezen.

Niet Technische Samenvatting

- 3.1 Beschrijving doelstellingen: De DEC adviseert u om het kostenaspect ("bovendien duur voor het ziekenhuis") niet in één adem noemen met de complicaties bij de patiënt (bij voorkeur weglaten). Uw primaire doel is niet geld te besparen, maar de complicaties te voorkomen. Dat dat ook een besparing oplevert is niet meer dan een welkome bijkomstigheid.
- Datum antwoord: 20-11-2015
- Strekking van de antwoorden:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: De onderzoekers zien de besparing die dit product kan voorkomen als een bijkomstig voordeel voor het financiële en politieke klimaat waar Nederland zich tegenwoordig in bevindt. Uiteraard zullen de onderzoekers de kostenbesparing minder benadrukken en alleen vermelden als bijkomstig voordeel. Alle passages waarin de kostenbesparing wordt vermeld zullen worden aangepast in het projectvoorstel en de niet technische samenvatting.
- 3.2 Doel: 1. Geen van de reeds op de markt zijnde producten voldoen in onze in vitro resultaten volledig. Indien u dat wenst zijn de data beschikbaar ter inzage.

3. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

- 3.3 Belang: Zie antwoord welke gegeven is bij 3.1 achtergrond

Bijlage 1:

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Naar aanleiding van de opmerkingen van de IVD is er een pilot groep toegevoegd aan het protocol. In eerste instantie was het protocol zo geschreven dat er na de eerste [REDACTED] dieren een go/no go moment zou zijn om te besluiten over het verdere verloop van de studie. Er zijn [REDACTED] extra dieren toegevoegd omdat een pilot niet mag worden geïncorporeerd in de testgroep. Deze toevoeging kunnen we indien u wenst herzien. We willen dan dus na de eerste [REDACTED] dieren een go/no go moment inlassen en aan de hand van de resultaten bepalen of de testgroep verder zal gaan. Het woord 'pilot' is hier ook niet echt van toepassing.
- J. Humane eindpunten: Het ondraaglijk lijden als criterium voor een humaan eindpunt zal worden verwijderd uit het DEC verzoek.

Niet Technische Samenvatting:

- 3.1 Beschrijving doelstellingen: Zie antwoord welke gegeven is bij 3.1 achtergrond

- Datum: 09-12-2015
- Strekking van de vraag:

Projectvoorstel

- 3.2, doel: De DEC verzoekt u een korte samenvatting te geven van de methodes en resultaten van de door u genoemde in vitro-proeven, waaruit blijkt dat het geen zin heeft om een vergelijking uit te voeren met een reeds bestaande stof. Mocht dit niet blijken uit uw resultaten, dan ziet de DEC toch graag een controlegroep voor een beperkte vergelijking met de reeds bestaande best werkende lijn, waarbij bijvoorbeeld [REDACTED] maanden lang [REDACTED] varkens gevolgd zullen worden.

- Datum antwoord: 06-01-2016
- Strekking van het antwoord:

De onderzoeker beoogt een gunstig effect te zien bij een vergelijking met een bestaand product. Mede om het bestaande product als verificatie groep te kunnen gebruiken. De resultaten zijn in vitro gehaald [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Daarna hebben we een lange termijn test gedaan waarbij producten 3 dagen werd geapliceerd op verse varkens dura met een gestandaardiseerde opening en daaronder een fysiologische druk curve van het brein. Enkel het nieuw te testen product weerstond deze test condities. Dit is zorgwekkend, maar het blijft uiteraard een in vitro omgeving. Daarom hebben na enkele overwegingen mede op uw terecht advies toch besloten de relatief beste en meest gebruikte producten te includeren in deze studie. ■■■■■s wordt weinig gebruikt, met name in trial verband en experimenteel. Daarom zien we geen noodzaak dit product te includeren. ■■■■■ wordt veelal gebruikt ■■■■■ ziekenhuizen en ■■■■■ wordt vooral op de ■■■■■ markt gebruikt. Dit zijn de ■■■■ producten die het best presteren. Om deze redenen willen we deze ■■■■ typen producten graag toevoegen aan de te testen groepen. We willen per product ■■■■ dieren toevoegen met een overlevingstijd van ■■■■ dagen, ■■■■ weken en ■■■■ maanden.

- Datum: 22-01-2016
- Strekking van de vragen:
 - Onder 3.2 beschrijft u "toxicologische proeven" door derden, in de aanvraag wordt hier verder geen vervolg aan gegeven. De DEC vraagt zich af of deze zin komt te vervallen.
 - Verder geeft u aan dat een onafhankelijke dierenarts het ongerief gaat beoordelen, de DEC vraagt zich af wie de onafhankelijke dierenarts is.
- Datum antwoord: 27-01-2016
- Strekking van de antwoorden:
 - Deze zin komt te vervallen.
 - De onafhankelijke dierenarts zal de dienstdoende dierenarts van het GDL zijn
- 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 doelcategorieën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het wordt ingeschat als een substantieel belang. Het doel van dit project is om de werking van een nieuw *in vitro* ontwikkeld product *in vivo* te toetsen. Het product is een lijm die gebruikt zou kunnen worden bij het dichten van de dura mater (het buitenste vlies van de hersenen en ruggenmerg) na een neurochirurgische ingreep. Daarnaast wordt getoetst of eventuele (lange termijn) effecten van de lijm op de hersenen en de dura mater waarneembaar zijn. Dit onderzoek is van belang, omdat in sommige gevallen, zoals een langdurige operatie of een hoge leeftijd van de patiënt, de dura mater niet volledig gesloten kan worden na een operatie. Het niet volledig dichten van de dura mater, wat leidt tot lekkage van het cerebrospinale vloeistof, is een van de meest voorkomende complicaties na een neurochirurgische ingreep. Deze complicatie kan ernstig van aard zijn wanneer er bijvoorbeeld een ontsteking optreedt, een drainage moet worden geplaatst, of de patiënt nogmaals geopereerd moet worden. Door het dichten van de dura mater met deze lijm zouden in de toekomst complicaties kunnen worden voorkomen. Er bestaat hiervoor nog geen geregistreerd product. Desondanks worden enkele producten, in de hoop om complicaties te voorkomen, al wel in de praktijk gebruikt. Uit enkele wetenschappelijke studies naar de werkzaamheid van de nu gebruikte producten blijkt dat er nog steeds lekkage optreedt. De DEC acht het van belang dat er een bewezen werkzaam product, dat speciaal voor deze toepassing is ontwikkeld, beschikbaar komt.

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De opzet van het project is logisch en helder beschreven. Om het verloop van de resorptie van het product, de regeneratie van de dura mater en eventuele infecties te onderzoeken, wordt de locatie van de incisie op [REDACTED] verschillende tijdstippen na de operatie onderzocht (van enkele dagen tot maanden). Dit wordt gedaan door middel van een MRI scan onder anesthesie en histologisch onderzoek. Het onderzoek wordt gestart met [REDACTED], waarna er een Go/No Go moment plaatsvindt. Potentiele No Go redenen zijn: het overlijden van een varken, een lekkage van de wond bij meer dan één varken, infectie in de vorm van abces/emfyseem bij meer dan één varken of een groter ongerief dan van tevoren ingeschat als gevolg van de anesthesie en operatie. Bij een Go zullen de resterende dieren worden geopereerd waarbij tussentijds herevaluaties zullen plaatsvinden indien zich een ernstige complicatie voordoet bij een dier.

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. Dit onderzoek is een vervolg op eerder uitgevoerd *ex vivo* onderzoek door dezelfde onderzoeksgroep. Tijdens het *ex vivo* onderzoek is uitvoerig gewerkt met de dura mater van het varken uit slachthuismateriaal en is de manier van het vrij leggen van de dura mater geoefend bij een neurochirurgische training waarbij het trainingsmodel een varken was. Het *ex vivo* onderzoek heeft geleid tot een nieuw product, wat de onderzoekers in de huidige projectaanvraag *in vivo* willen toetsen. Daarnaast hebben de onderzoekers tijdens het *ex vivo* onderzoek ook twee andere producten getoetst, die al in de praktijk worden gebruikt (). De onderzoekers zullen in de *in vivo* experimenten het nieuwe product vergelijken met deze twee bestaande producten.

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)

6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief wordt door de onderzoekers als matig ingeschat. Dit ongerief is het gevolg van een eenmalige twee uur durende hersenoperatie onder anesthesie. Afhankelijk van de experimentele groep zal het dier na een aantal dagen, weken of maanden opnieuw onder anesthesie worden gebracht om een MRI-scan van de kop te maken. Vervolgens wordt het dier gedood en worden de hersenen inclusief dura mater verwijderd. De duur van de MRI-scan wordt geschat op vier uur. Na de scan worden de dieren gedood zonder nog bij te komen uit de anesthesie. Het totale ongerief van alle dieren (100%) wordt door de DEC als matig geclassificeerd. De humane eindpunten zijn duidelijk beschreven. De onderzoekers geven aan dat mogelijk (2-5%) door perioperatieve complicaties die niet direct veroorzaakt zijn door de specifieke operatie, maar door algemene narcose, kunnen overlijden. De DEC is van mening dat dit soort complicaties voorkomen kan worden en adviseert de onderzoekers dan ook dringend om contact op te nemen met een expert op het gebied van anesthesie.

7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. In het huidige project wordt onderzocht of de lijm werkzaam is op levend weefsel en hoe de levende hersenen en hersenvliezen op de lijm reageren. Daarnaast moet worden

getoetst wat de eventuele lange termijn effecten van de lijm op de weefsels zijn. Hoe de lijm functioneert, en hoe de hersenen en hersenvliezen reageren op de lijm kan niet worden onderzocht in een *in vitro* opstelling, cel systeem of met een wiskundig computermodel. De onderzoekers hebben de hersenvliezen van verschillende diersoorten met elkaar vergeleken. Deze bleken qua samenstelling behoorlijk verschillend. Voor dit onderzoek wordt het varken als proefdier gebruikt omdat de dura mater van het varken goed vergelijkbaar is met de dura mater van de mens. De onderzoeker heeft de operatie met alle instrumenten die hiervoor gebruikt dienen te worden reeds uitgebreid geoefend op materiaal uit het slachthuis.

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. Door te werken met slachthuismateriaal hebben de onderzoekers in voorafgaande experimenten substantieel bijgedragen aan de vermindering van het aantal proefdieren. Tijdens deze *ex vivo* experimenten hebben de onderzoekers meerdere lijmen getest en hieruit is een selectie gemaakt voor de *in vivo* experimenten. De ervaringen en datapunten verkregen uit deze *ex vivo* experimenten zijn vergeleken met andere wetenschappelijke studies en blijken volgens verwachting te zijn. De onderzoekers hebben de data uit de *ex vivo* experimenten gebruikt om het aantal benodigde dieren te berekenen voor het huidige *in vivo* project. In aanvulling op het hieruit berekende aantal dieren willen de onderzoekers controleren wat het effect is van de lijm op de hersenen wanneer geen hechtingen worden gebruikt om de dura mater te dichten. Hiervoor wordt één dier per subgroep (de levensduur) gebruikt. Het gebruik van uitsluitend vrouwelijke dieren leidt in dit geval niet tot een fokoverschot, omdat de varkens worden aangekocht van reguliere varkensfokkers. De DEC is van mening dat het maximaal aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en proportioneel is ten opzichte van de gekozen strategie en looptijd.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De varkens worden uiterlijk twee weken voor start van de procedure besteld, zodat er voldoende tijd is voor acclimatisatie. De onderzoekers gebruiken vrouwelijke varkens uit de reguliere productie, omdat deze goed in groepsverband gehuisvest kunnen worden. Ongerief ten gevolge van pijn na de operatie wordt door middel van pijnbestrijding voorkomen of verlicht. De operatie zal worden uitgevoerd door een neurochirurg zodat de duur van de operatie en de trauma van de wond worden geminimaliseerd. De onderzoekers hebben door eerder uitgevoerde studies veel ervaring met experimenten met varkens en nemen adequate voorzorgsmaatregelen voor eventuele problemen. Daarnaast worden de dieren dagelijks gemonitord en worden ze in groepen gehuisvest in hokken met omgevingsverrijking. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

Op grond van de onder C genoemde overwegingen komt de DEC tot de volgende afweging. Het beschreven project is een toegepast onderzoek met als doelstelling het ontwikkelen van een lijm waarmee de dura mater kan worden gedicht na een neurochirurgische ingreep. Een lekkage van de dura mater is een van de meest voorkomende complicaties in de neurochirurgie en kan ernstige gevolgen hebben voor de patiënt. De uitkomsten van dit onderzoek dragen substantieel bij aan de ontwikkeling van een werkzame en veilige lijm. De DEC is van mening dat het projectvoorstel vanuit wetenschappelijk oogpunt verantwoord is. Bovendien wordt de vertaling van de onderzoeksresultaten naar de mens mogelijk geacht, waardoor in de toekomst complicaties kunnen worden voorkomen. De gestelde doeleinden kunnen worden gehaald binnen de gevraagde termijn. De onderzoeksgroep heeft ervaring met de beschreven diermodellen. De DEC acht, alles overziend, het belang van dit onderzoek daarom substantieel.

Tegenover dit substantiële belang staat het gegeven dat alle dieren (100%) matig ongerief zullen ondervinden als gevolg van de anesthesie en operatie, de dagelijkse controles en het herhaaldelijk afnemen van bloed. De DEC is er van overtuigd dat bij de dierproeven adequaat invulling gegeven zal worden aan de vereisten op het gebied van dierenwelzijn en vermindering van ongerief. Het gebruik van de dieren en het daarbij optredende ongerief is onvermijdelijk, wil men de doelstellingen kunnen realiseren.

Het onderzoek is gebaseerd op een eerdere validatie van de testproducten (lijm) in in vitro proeven. De bestijging van deze bevinding in een dierproef is een noodzakelijke stap om elk risico voor de toepassing bij mensen (patiënten) zeker uit te sluiten. De projectaanvraag voldoet aan de eisen op het gebied van vervanging vermindering en verfijning van dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het hier boven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn of stress, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten op dient te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, is voldaan.

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
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD115002016457

Bijlagen

2

Datum 9 maart 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte ,

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 7 maart 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD115002016457. 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. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. 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 kan uw aanvraag buiten behandeling worden 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.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.

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
Straat en huisnummer: Bolognalaan 50
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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

Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

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

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u? ☒ [x] 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 april 2016
Geplande einddatum: 1 juni 2018
Titel project: Feasability study new dural sealant
Titel niet-technische samenvatting: Onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van lijm om het hersenvlies te dichten
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 935,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: ☒ [x] Projectvoorstel
☒ [x] Beschrijving Dierproeven
☒ [x] Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: ☒ [x] DEC-advies

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Utrecht
Datum: 3 maart 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UU -ASC
Postbus 80.011
3508 TA 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
AVD115002016457
Bijlagen
2

Datum 9 maart 2016
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 9 maart 2016
Vervaldatum: 8 april 2016
Factuurnummer: 16700457
Ordernummer: CB.841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002016457	€ 935,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 19 april 2016 15:51
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: Aanvulling AVD115002016457

Geachte meneer, mevrouw,

Op 7 maart 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Feasability study new dural sealant" met aanvraagnummer AVD115002016457. Over deze aanvraag hebben wij een vraag.

In het projectvoorstel en de Bijlage Dierproeven staan berekeningen voor het benodigde aantal dieren. Deze berekeningen zijn echter niet eenduidig te volgen. Kunt u een duidelijke berekening maken voor het aantal aan te vragen dieren?

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. U kunt dit aanleveren via e-mail.

Als u de informatie uiterlijk 21 april aanlevert, kan uw aanvraag de aankomende vergadering van de CCD behandeld worden.

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.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Toelichting groepsgrootte berekening bij aanvraag AVD115002016457

Originele tekst: *Eerdere experimenten in vitro door ons toonden burst pressure van de dura gehecht en geseald met lijm van [REDACTED], en van enkel gehechte dura [REDACTED]. Als we dit vergelijken met spaarzame literatuur zijn dit reële getallen. De UBC online sample size calculator (<http://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>), met Alpha 5% en Beta 90% komt op [REDACTED] varkens per subgroep, dus [REDACTED] dieren met gehechte gesealde dura en [REDACTED] dieren met enkele gehechte dura, om dit verschil aan te tonen. We includeerde [REDACTED] extra varken om te corrigeren voor een potentiële overschatting van het verschil. Bovendien dient gecontroleerd te worden wat direct contact van het brein met de lijm oplevert. Hiervoor includeren we [REDACTED] dier per subgroep. Tevens voegen we [REDACTED] dieren toe ter verificatie met al bestaande lijmen. Er worden [REDACTED] al bestaande producten getest met elk [REDACTED] dieren, [REDACTED] per overlevingstijd [REDACTED] dagen, [REDACTED] weken en [REDACTED] maanden) per bestaand product. Eerdere experimenten met varkens in een ander protocol leerde ons dat varkens gevoelig zijn voor anesthesie en hieraan kunnen overlijden. Indien dit gebeurt excluderen wij dit dier en zullen een nieuw dier opereren. Wij vragen dus [REDACTED] dieren aan, maar zullen hopelijk slechts [REDACTED] dieren hoeven te bestellen en daadwerkelijk te opereren.*

Toelichting:

Er zijn geen eerdere dierproeven gedaan met varkens en dural sealants naar ons beste weten. Wij verrichtten ter voorbereiding en ontwikkeling reeds veel metingen (n=783) in het lab op verse kadaver dura van varkens met verschillende sealants. Wij maakten hiervoor een speciale setup. [REDACTED] Een dura die gestandaardiseerd geopend werd en geseald met de nieuwe sealant toonde een weerstand tegen vloeistofdruk van gemiddeld [REDACTED]. De maximale vloeistofdruk van geopende, gehechte, en niet gesealde dura is in vitro lager, [REDACTED].

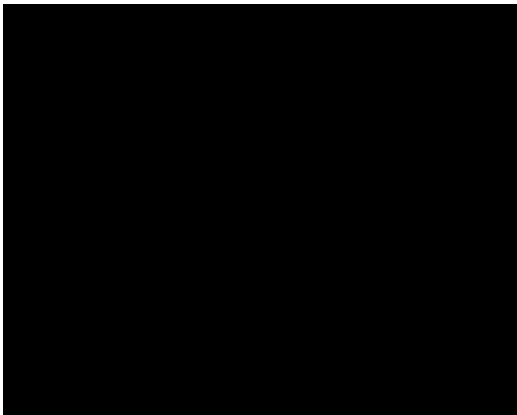
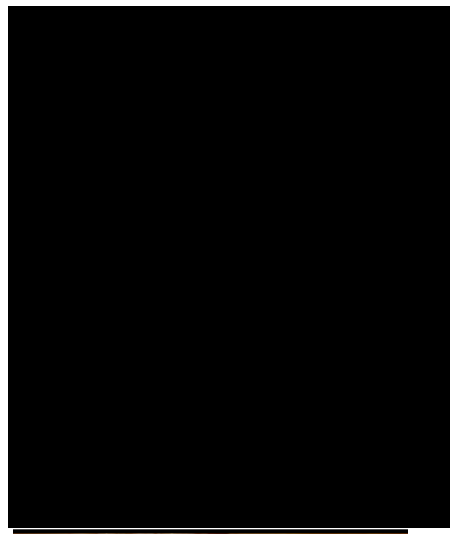
Wij zijn van plan een druktest uit te voeren in het varken vlak voor terminatie, vlak na de controle MRI. Praktisch gezien wordt dus het varken bij terminatie onder anesthesie gebracht in de stal, vervoerd naar de MRI, daarna vervoerd naar de OK alwaar we een canule cervicaal intraduraal brengen na anesthesie, en zal de druk opgevoerd worden. Er wordt dan gekeken wanneer een lekkage optreedt. De sample size om het verschil aan te tonen tussen een verwachte maximale druk van [REDACTED] mmHg versus [REDACTED] mmHg is laag. Als we de sample size uitrekenen geeft dit [REDACTED] varkens, met Alpha 2,5% en Beta 90%. Dat wil dus zeggen dat we per survival groep [REDACTED] varken zouden moeten opereren zonder lijm [REDACTED] en [REDACTED] varkens geseald ([REDACTED]). Na overleg besloten we een [REDACTED] geseald varken per subgroep toe te voegen. Dit compenseert voor een potentiële onderschatting van het verschil tussen de gesealde en niet gesealde dieren. Bovendien is het wetenschappelijk gezien betrouwbaarder om [REDACTED] gesealde dieren te hebben. Als [REDACTED] dieren [REDACTED] verschillende objectieve waarnemingen betreffende de sealant bieden op MRI of histologisch, zal een [REDACTED] van grote toegevoegde waarde zijn. Er zal daarnaast nog een [REDACTED] dier per overlevingsgroep geïncludeerd worden waarbij de dura cirkelvormig in plaats van lineair geopend wordt ([REDACTED] en de sealant direct op het brein gelegd wordt. ([REDACTED] Het is

belangrijk dat dit dier geïncubeerd wordt omdat we de reactie van cerebrale cortex op de sealant willen zien in de tijd. In totaal zullen dus [] dieren per survival groep geopereerd worden. We zullen groepen met overlevers van [] dagen, [] dagen, [] weken, [] maand, [] maanden en [] maanden opereren, dit zijn in totaal dus [] subgroepen met in totaal [] dieren. Voorts zullen we aan [] subgroepen controle lijmen toevoegen, dat wil zeggen dat aan ieder van de [] dagen, [] dagen en [] maanden groep [] varken toegevoegd wordt geseald met [] en [] varken met [] ([]) Dit zijn dus [] extra dieren. Het totaal komt dan op [] dieren. [] Dieren vragen we extra aan in het geval er perioperatieve complicaties zijn die niets van doen hebben met de sealant. We denken dan vooral aan luchtembolie of extubatieproblemen met laryngospasmen (naar aanleiding van onze eerdere ervaring met varkens in buikligging opereren). We vragen dus [] dieren aan, maar hopen [] dieren te opereren.

[]

[]

[]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

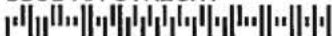


> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

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

AVD115002016457

Bijlagen

1

Datum 26-4-2016

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [redacted]

Op 9 maart 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Feasability study new dural sealant" met aanvraagnummer AVD115002016457. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 20 april 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Op ons verzoek

heeft u het aantal benodigde dieren verhelderd. Dit is ons nu duidelijk.

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. De voorwaarde betreffende afstemming van het go / no go moment met de IvD wordt gesteld om onnodig inzet van dieren in proeven te voorkomen. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Feasability study new dural sealant" starten. De vergunning wordt afgegeven van 26 april 2016 tot en met 1 juni 2018.

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 2 maart 2016. 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. Dit advies van de commissie, nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Het DEC-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).

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:


Ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: UMC Utrecht

Adres: Postbus 12007

Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT

Deelnemersnummer: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 26 april 2016 tot en met 1 juni 2018, voor het project "Feasability study new dural sealant" met aanvraagnummer AVD115002016457, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is

■■■■■■■■■■ Voor de uitvoering van het project is ■■■■■■■■■■ verantwoordelijk.

De aanvraag omvat de volgende beschelden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 9 maart 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 9 maart 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 9 maart 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 2 maart 2016, ontvangen op 9 maart 2016.
 - d Uw aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 20 april 2016.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Dura lekkage testen in varkens	Varkens (Sus scrofa domesticus) / Dutch Landrace	45	Matig	

Voorwaarden

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

-De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat de go/no go momenten na de eerste drie varkens en eventueel na complicaties naderhand, worden afgestemd met de IvD.

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

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

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

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

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: vrijdag 29 april 2016 11:41
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningsaanvraag AVD115002016457

Geachte DEC Utrecht ,

Op 07-03-2016 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Feasability study new dural sealant' met aanvraagnummer AVD115002016457.

De CCD heeft de aanvrager gevraagd het aantal benodigde dieren te verduidelijken.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat de go/no go momenten na de eerste drie varkens en eventueel na complicaties naderhand, worden afgestemd met de IvD.

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

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl