

|            |                                      |                        |             |               |              |                          |               |               |             |
|------------|--------------------------------------|------------------------|-------------|---------------|--------------|--------------------------|---------------|---------------|-------------|
|            | <b>Inventaris Wob-verzoek W17-12</b> |                        |             |               |              |                          |               |               |             |
|            |                                      | <b>wordt verstrekt</b> |             |               |              | <b>weigeringsgronden</b> |               |               |             |
| <b>nr.</b> | <b>documenten NTS20172245</b>        | <b>reeds openbaar</b>  | <b>niet</b> | <b>geheel</b> | <b>deels</b> | <b>10.1.c</b>            | <b>10.2.e</b> | <b>10.2.g</b> | <b>11.1</b> |
| 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             |             |
| 6          | Ontvangstbevestiging                 |                        |             |               | x            |                          | x             | x             |             |
| 7          | Advies CCD                           |                        | x           |               |              |                          |               |               | x           |
| 8          | Beschikking en vergunning            |                        |             |               | x            | x                        | x             | x             |             |



## Centrale Commissie Dierproeven

## 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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.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

KvK-nummer 30244197

Straat en huisnummer Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht

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

☒ Dhr. ☐ Mw.

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

E-mailadres

- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(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

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

E-mailadres

☐ Dhr. ☒ Mw.

- 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 1 - 8 - 2017

Einddatum 31 - 12 - 2018

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm

- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?

Onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor kleinere bloedvaten

- 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 € 1035 Lege  
☐ Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  
☐ Via een eenmalige incasso  
☒ Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

## 5 Checklist bijlagen

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

## 6 Ondertekening

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

Centrale Commissie  
 Dierproeven  
 Postbus 20401  
 2500 EK Den Haag

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

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden 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



## 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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.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.



Dit project vormt een belangrijk onderdeel van ons onderzoek naar de ontwikkeling van een simpelere, veiligere en makkelijkere versie van de huidige ELANA techniek. De ELANA techniek is een techniek die speciaal ontwikkeld is voor afwijkingen van de bloedvaten in het hoofd. ELANA staat voor Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis. De ELANA anastomose techniek is bedacht en ontworpen door het team van de afdeling Neurochirurgie aan het UMC Utrecht.

De ELANA techniek is een bypass techniek in het hoofd waarbij het ontvangende vat niet afgesloten hoeft te worden tijdens het maken van de ELANA anastomose. Dit is een unieke methode. Bij deze methode wordt er een donorvat uit het been gehaald. In het oorspronkelijke ontwerp wordt dit donorvat vervolgens met 8 hechtingen aan de ELANA ring gemaakt. Deze ring met daaraan het donorvat wordt met 8 hechtingen op het ontvangende vat in het hoofd vastgemaakt. Daarna komt er een laser die door het donorvat wordt geschoven en een gat maakt in het ontvangende vat. Dit wordt gedaan terwijl de bloedstroom niet wordt onderbroken. Deze techniek wordt toegepast op bloedvaten in het hoofd die soms wel 9 cm diep liggen. Deze techniek is echter alleen toepasbaar bij bloedvaten met een diameter van 2.6 tot 3 mm (dit zijn de grootste diameters bloedvaten in het hoofd). Om een duidelijker beeld te krijgen zie de extra bijgevoegde bijlage en het filmpje op de website <http://www.elana.com>.

Sommige mensen hebben een afwijking aan de bloedvaten. Dit kan bijvoorbeeld voorkomen in het hoofd. Zo'n afwijking kan bijvoorbeeld een aneurysma, dat wil zeggen een uitstulping in de wand van een slagader, zijn.

Van alle volwassenen heeft 3% een hersenaneurysma, wat neerkomt op 300.000 mensen in Nederland (Bron: <https://www.vriendenumcutrecht.nl/Projecten/hersenen/hersenenbloeding/?gclid=CPbf-Yqv5s8CFeXbcgdcml2A>). Wereldwijd sterven er bijna 500.000 mensen aan een aneurysma (Bron: <http://www.brainaneurysm.com/TopStories/exec/didyouknow>).

Ook kan er door verschillende andere oorzaken een beschadiging van de vaatwand optreden (verkalking, ophoping van cholesterol, stolselvorming, etc.) wat een slechte doorbloeding of zelfs afsluiting tot gevolg heeft (ischemie: onvoldoende doorbloeding). In 2014 overleden in Nederland 9.383 personen als gevolg van een beroerte (verstoring van doorbloeding van de hersenen) (Bron: <https://www.volksgezondheinzorg.info/onderwerp/beroerte/cijfers-context/sterfte#!node-sterfte-beroerte-naar-type>). De bloedvaten in het hoofd zijn zeer moeilijk te bereiken. Bij een dergelijke operatie kunnen de hersenen beschadigd raken en kan er uitval van een of meer gebieden plaatsvinden. Door deze complicerende factoren zijn niet alle patiënten te behandelen.

Een aneurysma in de hersenen bevindt zich meestal op de splitsing van twee slagaders, meestal aan de onderkant van de hersenen of hersenstam. Als een aneurysma te groot wordt kan deze gaan scheuren en zal er een hersenbloeding ontstaan. Een aneurysma wordt vaak pas vastgesteld na het ontstaan van verschillende symptomen. Een groot aneurysma kan neurologische uitval- of prikkelingsverschijnselen veroorzaken zonder te bloeden, doordat het aneurysma als een gezwel tegen de hersenen, de hersenstam of de hersenzenuwen aandrukt. Een aneurysma kan worden verholpen met clipping of coiling. Bij clipping wordt er een klemmetje op de hals van het aneurysma geplaatst, zodat de bloedtoevoer naar de uitstulping is afgesloten. Als dat gebeurt, kan er geen bloeding van het aneurysma meer optreden (Bron: The effect of coiling versus clipping of ruptured and unruptured cerebral aneurysms on length of stay, hospital cost, hospital reimbursement, and surgeon reimbursement at the shands healthcare neurovascular center at the university of florida; Hoh B.L.; Neurosurgery, feb 2009). Bij coiling wordt een vaatkatheter via de liesslagader naar de monding van het aneurysma gebracht. Via deze katheter worden spiraaltjes van platinum in het aneurysma gebracht, die daarin opkrullen en de holte van het aneurysma geheel opvullen, waardoor deze afgesloten is van de bloedtoevoer en niet meer opnieuw kan gaan bloeden. De platinum draad vult het aneurysma. Hierdoor verandert de bloedstroom, waardoor het aneurysma tromboseert (Bron: Surgery following endovascular coiling of intracranial aneurysms; Thornton J.; Surg. Neurol. 54: 352-60, 2000).

In 1-3 % van de gevallen kan een aneurysma niet met clipping of coiling behandeld worden. Redenen hiervoor zijn bijvoorbeeld: 1. een te groot aneurysma (groter dan 2.5 cm), 2. een aneurysma dat te diep in de hersenen ligt, 3. de hals van het aneurysma te breed is, 4. er komen zijtakjes uit het aneurysma of 5. het aneurysma te kwetsbaar is. Bij 1-3% van de patiënten is clipping of coiling niet mogelijk en is een

bypass het laatste redmiddel. Bij een bypass wordt langs het aneurysma een vaatomleiding aangebracht, waarlangs de aanvoer van zuurstofrijk bloed plaats kan vinden. Clipping en coiling zijn goede behandelopties voor oppervlakkige vaten, maar niet toe te passen bij dieper gelegen vaten. De conventionele bypass is een goed alternatief, maar hierbij moet het vat tijdelijk worden afgesloten, waardoor onder andere zuurstoftekort kan ontstaan. De beste methode is om een bypass te maken, zonder dat het bloedvat wordt afgesloten maar waarbij het aneurysma wel kan worden verwijderd. Deze eigenschappen heeft de ELANA techniek.

De huidige ELANA techniek vereist een perfecte hechttechniek van de uitvoerder. Toch kan de ELANA techniek niet altijd worden toegepast. Er zijn dus nog steeds patiënten onbehandelbaar. Er is dus nog verbetering van de ELANA techniek mogelijk. De toekomst van de ELANA techniek is vooral gericht op het creëren van een veiligere en makkelijkere manier om een anastomose te plaatsen. Tevens moet de techniek sneller zijn en de toepasbaarheid vergroot worden met ook geschiktheid voor andere gebieden (en daarmee grotere bloedvatdiameter range) in de hersenen.

Een van de ideeën om op een veiligere en makkelijkere manier een bypass te maken is de ELANA techniek te versimpelen, bijvoorbeeld door de hechtingen die in het hoofd worden geplaatst te vervangen door iets anders. Door deze manier van denken is de ELANA Clip ontstaan, dit is een ring met daaronder 2 pootjes. Deze pootjes worden in het ontvangende vat geschoven en vervangen dus de 8 zeer moeilijke microscopische hechtingen in het hoofd. De ELANA Clip is een vervanger van de ELANA ring. Om de ELANA Clip techniek meer toepasbaar te maken op meerdere vaten (met allen een verschillende diameter) in het hoofd, willen we uiteindelijk een device voor meerdere diameters bloedvaten in het hoofd ontwikkelen.

Om een duidelijker beeld te krijgen van de bestaande en de vernieuwde ELANA Clip techniek zie bijgevoegde bijlage.

Met de ELANA Clip techniek zijn er geen hechtingen nodig wat de aansluiting van het donorvat op het ontvangende vat een stuk makkelijker en veiliger maakt en minder (kostbare) tijd kost. Het device wordt afgeschaald (downsizen) waardoor er een grotere range aan diameters bloedvaten kan worden behandeld. Hierdoor zijn er meer patiënten te behandelen want de toepasbaarheid is groter.

In dit onderzoek zullen we ons aanvankelijk richten op de kleinere bloedvat diameter range van 1.8mm tot 2.5mm, omdat dit aansluit op de huidige afmeting.

Het maken van een bypass op deze kleinere diameter vaten wordt gecompliceerd doordat een verkleining van het dwarsdoorsnede oppervlakte in een vat tot gevolg heeft dat de doorstromingssnelheid (flow) door het vat lager wordt. Bij een lagere flow kan gemakkelijker een bloedpropje ontstaan (met occlusie van de bypass tot gevolg). Om deze reden is er speciaal voor dit kleinere kaliber bloedvatdiameter een ovale Clip en laser Catheter ontwikkeld (in plaats van de ronde catheter). De nieuwe ovale vorm (ten opzichte van de eerdere ronde vorm) zorgt voor een vergroting van het dwarsdoorsnede oppervlakte van de anastomose. Door deze vernieuwing is het mogelijk om met de ELANA techniek ook een anastomose voor kleinere bloedvaten te creëren waarbij het oppervlak van (en daarmee de flow door) de anastomose gelijk blijft aan dat van de in de kliniek succesvolle grotere, ronde bypass. Deze speciaal ontwikkelde ovale Clip en laser Catheter zijn eerder al uitvoerig getest in een in vitro en ex vivo model en een acuut-dier model in konijnen op werkzaamheid en uitvoerbaarheid.

In de aan deze studie voorafgaande 'acute termijn' studie in konijnen onderzoeken we de hele reeks van Clip devices per bloedvatdiameter range, waarbij als eerste gestart is met de op de huidige techniek aansluitende bloedvat diameter range van [REDACTED]. Om dit nieuwe Clip device echter toepasbaar te maken voor de kliniek en op de markt te kunnen brengen, is het noodzakelijk eerst een dierenstudie naar de lange termijn effecten (in een met humaan overeenkomstig vasculair systeem) uit te voeren. In dit onderzoek zullen we ons dan ook richten op het nieuwe ovale Clip device geschikt voor kleinere bloedvat diameters van [REDACTED]. De acute termijnstudie zal 3 maanden voor de lange termijnstudie afgerond worden zodat de resultaten alvorens start aan de lange termijnstudie bekend en verwerkt zullen zijn.

### 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 dit onderzoek is om patiënten met een afwijking in de bloedvaten in de hersenen, waarvoor geen behandelmethode beschikbaar is te kunnen behandelen. Dit willen we doen door de huidige ELANA techniek te verbeteren en toepasbaar te maken op bloedvaten met verschillende diameter in het hoofd. Deze studie, gericht op de toepassing voor de kleinere bloedvaten in de hersenen, zal antwoord geven op de volgende vragen:

- Blijft de anastomose open (patency)?
- Wat is de flow in de bypass, en het verloop hiervan op de langere termijn?
- Wat zijn de lange termijn effecten van bloed op het nieuwe ELANA Clip device?
- Hoe herstelt de bloedvatwand/ treedt er endotheel herstel op, en zoja na hoeveel tijd?
- Prikt het clipje het bloedvat goed aan?
- Sluiten het device en bloedvat goed op elkaar aan?
- Kwaliteit en aspect bloedvatwand flapje
- Lekkage peroperatief?
- Zal het nieuwe ELANA device ook op de lange termijn lekvrij zijn en hoe ziet de gemaakte opening er op lange termijn eruit?

Aanwijzingen voor lekkage op de langere termijn zijn of er bloed tussen het device en het bloedvat zit (indien ja: hoeveel bloed, en tussen clip en bloedvat en/of catheter en bloedvat). De kans dat de studie binnen het aangegeven tijdspad slaagt, is groot aangezien we bij de ontwikkeling en het uitvoeren van de testen niet afhankelijk zijn van externe partijen.

Dit project wordt uitgevoerd door de onderzoeksgroep die zelf ook de ELANA techniek (mede) heeft ontwikkeld. De techniek en de gehele operatie (inclusief de beste benadering van de vaten met intact houden van spieren en pezen) zijn vervolgens geoefend op kadaver varkens en een humaan kadavermodel om het gebruik van proefdieren te minimaliseren. Op deze manier is de learning curve doorlopen en hebben wij een bewezen werkend model opgesteld dat het mogelijk maakt een (technisch gemakkelijker uitvoerbare) slagaderlijke omleiding te maken, die ook geschikt is voor de kleinere bloedvaten in het brein.

Door de door onze onderzoeksgroep ontwikkelde in vitro, ex vivo en in vivo modellen en de duizenden experimenten die we hiermee uitgevoerd hebben, beschikken we al over zeer uitgebreide ervaring met het uitvoeren van deze techniek voor start met deze lange termijn varkensstudie.

### 3.3 Belang

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

Het maatschappelijk belang is zeer groot omdat er patiënten die voorheen niet te behandelen waren nu wel een behandeling kunnen krijgen. Zoals in 3.1 te lezen is, is het sterftecijfer door (gebarsten) aneurysmata in de hersenen wereldwijd bijna een half miljoen per jaar. Door de techniek meer toepasbaar te maken op verschillende diameters bloedvaten kunnen er dus veel meer patiënten behandeld worden. Zodra er meer patiënten zijn waar een behandeling voor is, zullen er meer chirurgen zich deze techniek eigen willen maken. Wat een gunstig effect heeft op het sterftecijfer wereldwijd.

Het wetenschappelijk belang is zeer groot. Er zijn niet alleen vaatafwijkingen, zoals aneurysmata (verwijdingen) in het hoofd maar dit soort afwijkingen zijn op meerdere plaatsen in het lichaam te vinden. Zo zijn er vaker vaatafwijkingen op en rondom het hart en in de buikholte. Met de inzichten die wij krijgen door onderzoek te doen naar de verschillende diameters bloedvaten in het hoofd kunnen we andere disciplines ondersteunen met hun onderzoek. De resultaten zullen worden gedeeld en er zou een



samenwerking kunnen ontstaan met een andere afdeling dan de neurochirurgie.

In deze studie onderzoeken we de lange termijn effecten en daarmee de toepasbaarheid van het device en de hiermee gemaakte bypass in de kliniek. Hiervoor wordt onder meer de doorgankelijkheid (patency) van en de flow door de bypass geëvalueerd, alsook het herstel van de binnenwandbekleding (re-endothelialisatie) van het donorvat en het acceptierend bloedvat van de omleiding. Het wetenschappelijk belang van deze studie is groot omdat het nodig is alvorens de stap naar de kliniek te kunnen maken.

### 3.4 Onderzoeksstrategie

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

Dit project is in het kader van een groter ontwikkelingstraject, om het vernieuwde ELANA device toepasbaar te maken voor een grotere range aan bloedvatdiameters dan de huidige techniek. Dit vernieuwde ELANA device met de ELANA Clip techniek vereist geen hechtingen, wat de aansluiting van het donorvat op het ontvangende vat technisch een stuk makkelijker en sneller uitvoerbaar maakt (met minder risico's tot gevolg).

In dit onderzoek richten we ons op de bloedvatdiameter met een range van [REDACTED] aangezien deze qua maatvoering aansluit op de al bestaande en in de kliniek gebruikte ELANA hechttechniek. De hiervoor ontwikkelde ovale vorm, ten opzichte van een ronde vorm, zorgt voor een vergroting van het dwarsdoorsnede oppervlakte van de anastomose. Door deze vernieuwing is het mogelijk om een anastomose voor kleinere bloedvaten te creëren waarbij het oppervlak van (en daarmee de flow door) de anastomose gelijk blijft aan dat van de in de kliniek succesvolle grotere, ronde bypass.

Voorafgaand aan deze lange termijnstudie is de nieuwe ovale ELANA Clip techniek al zeer uitgebreid in vitro, ex vivo en in vivo experimenten uitgevoerd om de toepasbaarheid te testen en ter optimalisatie van de techniek.

De ELANA Clip techniek bestaat uit 3 onderdelen, de Clip, de Laser Catheter en een manier om de clip en de catheter tijdelijk aan elkaar te bevestigen. Deze onderdelen worden elk afzonderlijk uitvoerig getest m.b.v. in vitro en ex vivo experimenten. Om de techniek en het device te optimaliseren worden verschillende configuraties van de catheter met elkaar vergeleken. Vervolgens worden de beste catheters verder met elkaar vergeleken. Dit komt neer op meer dan 700 experimenten.

Daarna wordt er in het lab een combinatie van de 3 onderdelen samen getest. Per groep gaat dit om honderden experimenten. De combinatie, het device, wordt uitvoerig getest op verschillende eigenschappen, zoals de verhouding bloedvat en device, lekkage van het device, lekkage van de anastomose en hoe ziet de opening eruit (rafelig, glad, open, dicht). Er wordt op het ontvangende vat een opening gelaserd. Er wordt gecontroleerd of het flapje (rondje van de bloedvatwand wat eruit gelaserd is) helemaal los is of nog voor een gedeelte vast is en hoe dit zogenoemde flapje eruit ziet. In de ex vivo experimenten wordt het device, de 3 onderdelen, getest op konijnenvaten die gehaald zijn in een consumptieslachterij. In de testopstelling staat op deze bloedvaten een standaard druk van 100 mmHg. Deze druk is vergelijkbaar met de druk in het hoofd, echter simuleren we dit met water. Tijdens de ex vivo experimenten kunnen we alle facetten van het device al testen, alleen niet hoe het device zich verhoudt in combinatie met bloed en de werkzaamheid in een levend model. Het gaat om hele kleine onderdeeljes waar bloed in/tussen kan gaan zitten en de techniek toepassen in een levend dier is anders dan op een statisch model. Dit kan een dusdanig ander resultaat geven dat er een verificatie met bloed nodig is.

Hiervoor zijn in vivo experimenten noodzakelijk om te kijken hoe het product zich op levend weefsel ontwikkelt. Het effect van het omringende milieu en omstandigheden in het lichaam, met bloed door de vaten met wisselende bloeddruk en flow, kan niet worden onderzocht in een in vitro opstelling. De stap van in vitro en ex vivo naar de kliniek (patiënten) zal anders te groot zijn.

Het in vivo gedeelte bestaat uit twee onderdelen: een acuut termijn model en een lange termijn studie. Voorafgaand aan deze lange termijn studie is in een acute termijn konijnenstudie de directe werkzaamheid van ons device in een levend proefdiermodel geanalyseerd. Alvorens de stap naar de kliniek (patiënten) mogelijk is, moet echter ook de werkzaamheid en de mogelijke effecten van het

device op de langere termijn worden geverifieerd.

Dit tweede in vivo gedeelte van het onderzoeksproject bestaat uit een studie om de doorgankelijkheid (patency) en werkzaamheid (geen lekkage, flow door de omleiding) van de omleidingen op de langere termijn te verifiëren. Hiervoor zal de speciaal ontwikkelde ovale ELANA Clip techniek voor bloedvaten in de afmetingsrange van [REDACTED] getest worden.

Uit uitgebreid ex vivo onderzoek is gebleken dat de [REDACTED] in de [REDACTED] n van het varken [REDACTED] een geschikte afmeting hebben. Er kan [REDACTED] één bypass gemaakt worden. Als donorvat zal de [REDACTED] gebruikt worden. Derhalve kunnen er per varken [REDACTED] bypasses en dus [REDACTED] anastomoses/verbindingen) worden gemaakt: in de [REDACTED] en [REDACTED]

[REDACTED] De conventionele handgehechte anastomose fungeert nog steeds als gouden standaard in de kliniek en vormt daarmee de ultieme controlegroep. De toevoeging van een dergelijke controlegroep maakt een goede evaluatie van de toepasbaarheid van het device in de kliniek, ten opzichte van de huidige gouden standaard mogelijk.

Het in vivo experiment zal starten met een pilot van [REDACTED] varkens met een overleving van 10 dagen. Hierna zal aan de hand van de resultaten en mogelijke complicaties volgens het 'go or no-go' principe worden bepaald of de rest van de experimenten zal worden uitgevoerd. Indien er complicaties, zoals wondgenezingsproblemen, optreden bij de varkens zal in overleg met de GDL dierenarts besloten wat de te nemen maatregelen moeten zijn.

De experimenten bestaan in totaal uit [REDACTED] varkens. Deze worden onderverdeeld in [REDACTED] subgroepen van elk [REDACTED] varkens met een levensduur van [REDACTED] respectievelijk. Dit is inclusief de eerste drie varkens.

Elk varken ontvangt twee bypasses: [REDACTED] (één bypass met ons ontwikkeld device en één handgehechte bypass (controle) ).

De overlevingstijden zijn gekozen om de doorgankelijkheid (patency) van de anastomoses en het verloop van het herstel van de binnenwand bekleding (re-endothelialisatie) over de tijd te kunnen bekijken. Aangezien enerzijds een angiogram de gouden standaard is en de enige techniek om de doorgankelijkheid van het bloedvat te quantificeren (in percentage te kunnen uitdrukken), maar we anderzijds de dieren minimaal ongerief willen aandoen, is ervoor gekozen het uitvoeren van een angiogram tot het absolute minimum te beperken. Met behulp van een angiogram is de doorgankelijkheid dus percentueel meetbaar wat vergelijking over de tijd en tussen de dieren mogelijk maakt. Een echo-doppler geeft enkel aan of er wel of geen bloed door de bypass stroomt, waarbij vergelijking en analyse over de tijd dus niet mogelijk zijn.

Tijdens het experiment zal er per varken postoperatief bij 3 weken een angiogram worden uitgevoerd. Indien de anastomose dicht zit/ niet meer doorgankelijk is, zal het dier vroegtijdig getermineerd worden en de vaten verder onderzocht worden.

Daarnaast wordt er op het vooraf bepaald interval op week 1 en week 6 na de operatie onder een roesje met behulp van een niet-invasieve echo-doppler de doorgankelijkheid van de anastomoses in de voorpoten gecontroleerd. Hiermee wordt een indruk verkregen van het wel of niet doorgankelijk zijn van de anastomose. De echo-doppler onder een roesje wordt gecombineerd met bloedafname om verschillende parameters te controleren. Deze bloedafname op een aantal vaste tijdstippen in de overleving zijn ook erg belangrijk in de acceptatie van gebruikers en de beoordelende instanties Conformité Européenne (CE)/ Food and Drug Administration (FDA).

Als de overlevingstijd erop zit, zal er vlak voor terminatie bij de dieren van alle overlevingsgroepen onder anesthesie nogmaals een angiogram worden uitgevoerd ter controle en vergelijk met de angiogram op 3 weken.

Vervolgens wordt het varken geëuthanaseerd met een overdosis euthasaat en worden de bypasses [REDACTED] verwijderd voor histologisch onderzoek. De bloedvaten zullen hierbij ook onder een elektronen microscoop bekeken worden om iets te kunnen zeggen over het herstel van de binnenwandbekleding (re-

endothelialisatie) op de langere termijn.

---

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 Dutch Landrace varken (big) van 25-30 kg. Uit [REDACTED] wordt een vene gehaald, die vervolgens als donorvat wordt gebruikt om in beide voorpoten een bypass te maken; één middels de ovale ELANA clip techniek en één middels de conventionele handtechniek. Voor de studie worden in totaal [REDACTED] varkens gebruikt. Er zijn drie overlevingsgroepen elk bestaande uit [REDACTED] varkens: [REDACTED]

De 9 varkens ondergaan de volgende operaties:

- Een laterale incisie in [REDACTED], waarna vrijprepareren en oogsten van de [REDACTED] waarna de incisie na hemostase gesloten wordt.
- Een mediale incisie in de [REDACTED], vrijleggen van de [REDACTED], bypass aanleggen met behulp van het ELANA device en het verkregen donorvat, sluiten van de wond.
- Een mediale incisie in de rechter voorpoot, vrijleggen van de arterie brachialis, hangehechte bypass aanleggen met het donorvat, sluiten van de wond (controle). Peroperatief zal een angiogram worden uitgevoerd om de doorgankelijkheid van de bypasses te evalueren.

Tijdens de follow-up wordt op week 1 en week 6 de doorgankelijkheid van de omleiding gecontroleerd met een niet-invasieve echo-doppler. Gezien de bewegelijkheid van de varkens zal dit onder een roesje plaats vinden. Dit zal gecombineerd worden met bloedafname. De bloedafname is nodig ter controle van het effect van het metalen clipje op het lichaam en samenstelling in het bloed.

Tevens zal voor de langere overlevingsgroepen varkens bij 3 weken nog eenmalig een angiogram plaatsvinden onder anesthesie door de GDL.

Vlak voor terminatie zal bij alle overlevingsgroepen een laatste angiogram plaatsvinden. Een angiogram is de gouden standaard bij onderzoek van vaatdoorgankelijkheid en maakt kwantitatieve analyse van de bloeddoorstroming (flow) mogelijk.

Met behulp van een angiogram is de doorgankelijkheid dus percentueel meetbaar en zowel onderling als over de tijd te vergelijken. Een echo-doppler geeft enkel aan of er nog bloed door het vat stroomt, waarbij vergelijking en analyse van geleidelijke veranderingen over de tijd dus niet mogelijk zijn.

---

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.

---

Het is vanuit de kliniek gewenst om een zo breed mogelijk spectrum aan diameter bloedvaten te kunnen behandelen met een bypass. In deze studie richten we ons op de nieuw ontwikkelde device voor kleinere bloedvaten in de hersenen van [REDACTED].

Hoe groter de opening van de anastomose is, hoe groter de kans is dat deze open blijft. Het open blijven van de anastomose, het lekvrij zijn en hoe de opening eruit ziet, worden al uitgebreid getest tijdens de ex vivo experimenten en voor deze in vivo experimenten zal het go/no go moment met betrekking tot het functioneren van het device al bij de ex vivo experimenten zijn. Tevens is er nog een go/ no go moment ingebouwd in de studie. De resultaten in de [REDACTED], respectievelijk [REDACTED] overlevingsgroepen zijn bepalend of en zo ja op welke wijze de experimenten worden voortgezet. Indien er sprake blijkt van wondgenezingsproblemen of circulatieproblemen [REDACTED] zal hier eerst een passend alternatief voor gevonden moeten worden in overleg met het GDL en de dierenarts alvorens gecontinueerd zal worden met de studie.

De acute-termijn in vivo experimenten in konijnen zullen als verificatie functioneren van de ex vivo experimenten, waarbij de techniek in combinatie met bloed bekeken wordt. Hierna worden in deze studie ook de effecten en werkzaamheid op langere termijn bekeken.

---

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

| Volgnummer | Type dierproef                                                                                                             |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1          | Dutch landrace – varken, Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm |
| 2          |                                                                                                                            |
| 3          |                                                                                                                            |
| 4          |                                                                                                                            |
| 5          |                                                                                                                            |
| 6          |                                                                                                                            |
| 7          |                                                                                                                            |
| 8          |                                                                                                                            |
| 9          |                                                                                                                            |
| 10         |                                                                                                                            |



## Bijlage

### Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.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                                                                                                            |
|     | <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i> | 1           | Dutch Landrace –varken, Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm |

### 2 Beschrijving dierproeven

#### A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Dit project vormt een belangrijk onderdeel van ons onderzoek naar de ontwikkeling van een simpelere, veiligere en makkelijkere versie van de huidige ELANA techniek. De ELANA techniek is een techniek die speciaal ontwikkeld is voor afwijkingen van de bloedvaten in het hoofd.

Om de bestaande techniek te versimpelen en sneller te maken en de toepasbaarheid van de techniek te vergroten is het device verder ontwikkeld. Zo is ook de ELANA clip techniek ontwikkeld, die de ELANA ring en de microscopische hechtingen vervangt. Om de ELANA Clip techniek toepasbaar te maken op een grotere bloedvatdiameter range is het nodig om een device voor meerdere diameters bloedvaten in het hoofd te ontwikkelen.

Om niet voor elke diameter bloedvat een apart device te maken, willen we devices ontwikkelen die te gebruiken zijn in bloedvaten die binnen een range vallen. In dit onderzoek zullen we ons richten op de bloedvat range van [REDACTED] omdat deze qua maatvoering aansluit op de al bestaande Elana hechttechniek.

Het in vivo gedeelte bestaat uit twee onderdelen. Eerst is in een acuut dierenmodel in konijnen de technische uitvoerbaarheid van het nieuwe device getest, waarbij vooral gekeken wordt naar het mogelijk lekken van de anastomose en de kwaliteit van de opening in het ontvangende vat.

Alvorens deze techniek in de kliniek te kunnen toepassen hebben wij een groot diermodel nodig om de lange termijn effecten, de genezingstendens en kwaliteit van de techniek in het levende organisme te testen op een met de mens vergelijkbaar vasculair systeem. Het experiment is opgebouwd uit een studie van [REDACTED] dieren, waarin in elk dier een bypass met het device gemaakt wordt [REDACTED] en een controle

conventionele handgehechte bypass [REDACTED]. Gebaseerd op onze uitgebreide ervaring is gekozen voor een varkensmodel. Omdat het onderzoek naar dit nieuwe device en de locatie van het accepterende vat [REDACTED] niet eerder is uitgevoerd, worden eerst [REDACTED] varkens geopereerd. Aangezien complicaties gebonden aan de operatie en wondgenezingsproblemen vaak binnen de eerste week zichtbaar worden, is besloten voor deze 'pilot' de [REDACTED] varkens in de overlevingsgroep van [REDACTED] te evalueren. Na afloop van de [REDACTED], ten tijde van terminatie van deze [REDACTED] experimenten zal er een go/ no go besluit plaatsvinden. De beslissing voor 'go or no go' zal gemaakt worden in overleg met de dierenarts en de IvD. Belangrijke criteria waar bij deze afweging op gelet wordt, zijn de wondgenezing [REDACTED], en eventuele hinder van de operatiewond [REDACTED] evidente lekkage van het device, de vitaliteit en doorbloeding van [REDACTED] (met behulp van echo-doppler op week 1), en het optreden van wondinfectie. Indien de wond infecteert of slecht geneest door tractie op de wond moet bij de volgende dieren de anastomoses meer distaal [REDACTED] worden aangelegd. Ook bij onvoorziene andere aan de operatie gerelateerde complicaties wordt er na de [REDACTED] varkens niet verder gegaan met het dieronderzoek. Na uitvoerig onderzoek over de oorzaak van de behaalde resultaten zal er een verbeterplan worden opgesteld. Standaard welzijnslogboek wordt ingevuld voor de volgende parameters: temperatuur, gewicht, hartslag, wondinspectie, ademhaling, voedselinname en mobiliteit. Om de doorgankelijkheid van de bypass te testen wordt op postoperatief op week 1 en week 6 onder een roesje een niet-invasieve echo-doppler van de [REDACTED] verricht. Ter vermindering van ongerief aan het dier wordt er gelijktijdig bloed afgenomen voor onderzoek (controle op ontstekingswaarden).

De primaire uitkomstparameters van deze lange termijnstudie zijn:

- Doorgankelijkheid van de anastomose op langere termijn (tot [REDACTED] maanden).
- Flow door de bypass (quantificeerbaar met angiogram peroperatief, op week 3 en bij terminatie en vergelijking schatting/ indicatie over doorgankelijkheid verkregen met echo-doppler direct peroperatief en postoperatief op vier meetmomenten; week 1, week 3, week 6, en bij terminatie.)
- Langdurige re-endothelialisatie (herstel binnenwand bekleding bloedvat) van de anastomose
- Prikt het clipje het bloedvat goed aan
- Sluiten het device en bloedvat goed op elkaar aan
- Kwaliteit bloedvatwand flapje
- Lekkage peroperatief?
- Aanwijzingen voor lekkage op langere termijn: zit er bloed tussen het device en het bloedvat (zoja hoeveel bloed, en tussen clip en bloedvat en/of catheter en bloedvat).

Alle bovengenoemde parameters worden zover mogelijk eerst in de in vitro en ex vivo experimenten uitvoerig getest. Voor de werking van het device op langere termijn en de bloedvatwand genezing is echter een levend dier nodig.

Deze lange termijn studie is geslaagd als er uit de resultaten blijkt dat de anastomosen bij follow-up een gelijkwaardige of betere doorgankelijk (patency) tonen dan de controle handgehechte bypass en de door ons in eerder onderzoek aangetoonde patency van de ELANA techniek.

Ook wordt de flow over de bypass op de lange termijn geëvalueerd. Tevens wordt er op 3 eindpunten (10 [REDACTED] gekeken naar het herstel (re-endothelialisatie patroon) van de binnenbekleding van de bloedvatwand. Bij eerdere studies van de ELANA techniek in varkens trad volledig herstel van de bloedvatwand altijd binnen 3 weken op. In deze studie wordt geëvalueerd of het herstel van de bloedvatwand voor het nieuwe device gelijk is.

Ook wordt in deze in vivo studie nogmaals de kwaliteit van de gemaakte opening in het ontvangende vat en de aansluiting van het device op het bloedvat (lekkage) geëvalueerd in een diermodel met een bloedvatwanddikte gelijkend op dat van de mens.



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.

Het experiment is opgebouwd uit een studie van [REDACTED] varkens.

1. Het varken wordt onder anesthesie gebracht.
  2. De [REDACTED] worden voor benadering van respectievelijk de [REDACTED] (ontvangend vat) en [REDACTED] (donorvat) opengelegd.
  3. Het donorvat [REDACTED] in [REDACTED] wordt vrijgeprepareerd en geoogst als donorvat.
  4. In [REDACTED] wordt een bypass aangelegd op [REDACTED]; links een ELANA Clip bypass, rechts een handgehechte bypass (controle).
  5. De 2 ovale sutureless Elana Clips worden in het ontvangende vat geschoven en de opening wordt gemaakt. De beide anastomoses worden end tot end aan elkaar gemaakt.
  6. Na het plaatsen van de 2 bypasses (en dus 4 anastomoses) wordt de flow door de bypass gemeten met een angiogram.
  7. Hierna wordt de subcutis en opperhuid gesloten
  8. Het dier wordt op OK wakker gemaakt en als er geen respiratoire stress is, wordt het dier in een verblijf gelegd.
- Indien er sprake is van respiratoire stress zal het dier langer op de OK verblijven totdat de vitale parameters (saturatie, CO<sub>2</sub>, bloeddruk) gestabiliseerd zijn en het dier naar een verblijf kan worden overgeplaatst.
9. Overlevingstijd verschilt per dier ([REDACTED]).
  10. Bij de [REDACTED] lange termijn varkens wordt op week 3 onder narcose een angiogram uitgevoerd.
  11. Op week 1 en 6 worden onder een roesje met een niet-invasieve echo-doppler de doorgankelijkheid (patency) van beide anastomoses in de voorpoten beoordeeld. Gelijktijdig zal er bloed worden afgenomen om de belasting voor het dier te beperken.
  12. Voor terminatie wordt het dier opnieuw onder anesthesie gebracht.
  13. Er wordt vlak voor terminatie een angiogram van beide bypasses verricht.
  14. Het dier wordt op OK van het GDL getermineerd. De [REDACTED] worden verwijderd voor histologisch onderzoek.

Behoudens stap 11 die in week 1 en week 6 wordt uitgevoerd, wordt elke stap eenmalig uitgevoerd. De duur van de operatie (inclusief 1 uur voorbereiding met anesthesie) wordt geschat op 5 uur, de duur van de angiogram 1,5 uur en de duur van de terminatie 2 uur.

Indien de angiogram bij week 3 afwijkend is en/of de echo-doppler bij 6 weken een dubieus resultaat oplevert over de doorgankelijkheid van de anastomose, wordt er bij 6 weken alsnog een angiogram uitgevoerd.

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

Gezien de grote eerdere ervaring met ELANA techniek op varkens is een beperkt aantal proefdieren nodig om de lange termijn resultaten van het verbeterde device te verifiëren.

Eerder onderzoek van de ELANA techniek op high-flow vaten in 28 varkens (28 bypasses, 56 anastomoses waarvan de helft met behulp van de ELANA techniek en helft controle groep) met 4 overlevingsgroepen toonden een patency van 86% aan op 6 maanden en een volledige re-endothelialisatie na 2 weken (*Bron Long-term reendothelialization of excimer laser-assisted nonocclusive anastomoses compared with conventionally sutured anastomoses in pigs; Streefkerk HJ et al; J Neurosurg. 2005 Aug;103(2):328-36*).

Hierop volgend onderzoek naar de sutureless Clip techniek (SELANA) in high flow vaten in 38 varkens (38 bypasses, 76 anastomosis, allen SELANA) liet een patency van 87%, waarbij alle occlusies binnen de eerste 3 weken optraden. Tussen de twee lange termijn overlevingsgroepen van 3 maanden en 6 maanden werden geen verschillen gezien. (*Bron: Patency, flow, and endothelialization of the sutureless Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis (ELANA) technique in a pig model; van Doormaal TP et al.; J Neurosurg. 2011 Dec;115(6):1221-30. doi: 10.3171/2011.6.JNS101491*). Doordat occlusie van de bypasses altijd voor 3 weken optreedt en er geen veranderingen in doorgankelijkheid optreden na 3 maanden is

besloten de maximale overlevingsgroep op 3 maanden te stellen.

Tevens werd bij dit onderzoek bij alle dieren een volledige re-endothelialisatie bij 3 weken gevonden (gelijk aan het histologisch beeld bij 3 en 6 maanden). Deze studies zijn uitgevoerd bij bloedvatdiameters van 2.6 tot 3.0mm.

Tevens zijn er ook meerdere lange termijn data beschikbaar (totaal 79 varkens) naar een ontwikkelde ELANA techniek toepasbaar voor kleinere en zogenoemde Low-flow coronaire bloedvaten met overeenkomstige resultaten in patency en re-endothelialisatie. In de laatste studie met 58 varkens wordt hierbij ook gebruik gemaakt van een ovale clip device om te compenseren voor een afname in bloedvatdiameter. Door deze aanpassing kan in deze studie de flow en daarmee de doorgankelijkheid door de bypass gewaarborgd worden (93%) ondanks de kleinere bloedvat- en anastomose diameter (1.4-1.6mm) en de low flow karakteristieken van deze bloedvaten (Bron: D. Stecher (2015), *Laser-assisted coronary anastomotic connector: a journey into the development and preclinical evaluation*, PhD thesis (Trinity Clip), Utrecht).

In de huidige studie willen we de lange termijn effecten beoordelen van een verder ontwikkelde ovale Clip device voor bloedvaten in de hersenen met een diameter van [REDACTED]. Deze vaten vallen qua flow/ bloedstroomsnelheid karakteristieken tussen de eerder onderzochte 'grotere' high-flow bloedvaten in de hersenen en de low-flow coronaire bloedvaten, en kunnen beschouwd worden als 'medium flow' bloedvaten. Zowel de afmeting van de bloedvaten ([REDACTED] i.p.v. 1.4-1.6mm) alsook de flow karakteristieken ('medium flow' i.p.v. low-flow) in dit huidige onderzoek zijn gunstiger voor de patency van de bypass dan in de studie van Stecher et al (Bron: D. Stecher (2015), *Laser-assisted coronary anastomotic connector: a journey into the development and preclinical evaluation*, PhD thesis (Trinity Clip), Utrecht).

Aan de hand van bovenstaande resultaten uit onze eerdere onderzoeken kunnen we het aantal benodigde dieren voor deze studie naar de lange termijn effecten en toepasbaarheid van ons ontwikkeld device tot een minimum beperken.

Aan de hand van de statistische non-inferiority sample size calculation bij een aangenomen patency van 93% in de experimentele groep (zie hierboven vermelde data D. Stecher), met alpha van 0.05, power (beta) van 0.80 en een non-inferiority limit van 10% komt je uit op een sample size van 26 dieren per groep. Aangezien we binnen elk varken zowel een experimentele als ook een controle bypass maken, zou dit ook in totaal neerkomen op 26 varkens.

Aangezien de uitgebreide beschikbare eerdere data van de ELANA techniek op de lange termijn zijn de volgens de non-inferiority test berekende 26 dieren niet nodig. Om deze reden willen wij de lange termijn studie uitvoeren met [REDACTED] varkens (wat neerkomt op [REDACTED] bypasses en [REDACTED] anastomoses, waarvan [REDACTED] SELANA Clip bypasses en dus [REDACTED] SELANA anastomoses).

Gezien de uitgebreide beschikbare data over de lange termijn effecten van de eerdere ELANA technieken (zie hierboven) zullen de [REDACTED] varkens voldoende zijn om de verificatie van dit device aan te kunnen tonen. Afhankelijk van deze resultaten zal verder onderzoek naar de toepasbaarheid van dit device in de kliniek plaats vinden.

Om onvoorziene zaken uit te sluiten willen we [REDACTED] reserve dieren aanvragen. Deze zullen alleen gebruikt worden indien er een varken zal worden uitgesloten van de studie. In totaal worden dus [REDACTED] varkens aangevraagd.

---

## B. De dieren

---

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

Female Dutch Landrace pigs biggen van 25-30 kg afkomstig van een varkensfokkerij in Nederland. Het varken heeft een vasculair systeem lijkend op dat van de mens. Voor deze studie zullen 9 varkens worden gebruikt.

Voor deze studie zijn er [REDACTED] varkens nodig en vragen we [REDACTED] reserve dieren aan indien er onverhoopt een varken uitgesloten moet worden van de studie. In totaal vragen we dus [REDACTED] varkens aan.

Voor deze studie zijn er 3 tijdsgroepen: [REDACTED], waarbij elke tijdsgroep [REDACTED] varkens bevat. Daarnaast willen we [REDACTED] varkens extra aanvragen indien er iets gebeurt waarvoor we een dier moeten excluderen.

Er is gekozen voor vrouwtjes omdat die makkelijker samen te huisvesten zijn. De varkens worden geopereerd bij een gewicht van 25-30kg. Dit komt overeen met het gewicht van de slachthuisvarkens (voor

---

het ex vivo deel) waarvan de [REDACTED] de benodigde diameter heeft van [REDACTED]; overeenkomend met de bloedvatgrootte waarvoor dit device ontwikkeld is.

Uiterlijk twee 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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

Bij de in vitro opstellingen is sterk gelet op de vervanging, vermindering en verfijning.

De verschillende onderdelen van de ELANA clip techniek worden afzonderlijk uitvoerig getest met meer dan 700 ex vivo experimenten (600 + 3x60, zie eerdere toelichting). Vervolgens worden verschillende onderdelen, het device, samen gevoegd met nogmaals zo'n 240 ex vivo experimenten. Dit brengt een totaal van ruim 1000 experimenten die worden uitgevoerd met een in vitro opstelling. Er is in totaal dus een hele grote vermindering van het aantal dieren dat nodig is.

De in vitro experimenten worden uitgevoerd op konijnen aorta's die we verkrijgen uit een consumptie slachthuis. We kunnen de situatie op deze manier nabootsen door water onder druk door het bloedvat te laten stromen in plaats van bloed in het konijn. Dit levert ons al heel veel resultaten op en aan de hand van deze bevindingen kunnen we de devices verder optimaliseren. Echter is de overgang van in vitro opstelling naar de mens te groot. Om de overgang te verkleinen is in een acuut-diermodel een verificatie van de veiligheid en kwaliteit van het device in een levend dier uitgevoerd. Daarnaast is een lange termijn studie naar de effecten en werkzaamheid in een groot diermodel met een vasculair systeem lijkend op dat van de mens cruciaal. Deze tussenstap is nodig om de vertaalslag te kunnen maken naar de mens en het product op de markt te kunnen brengen.

Tijdens de in vivo studie is er ook rekening gehouden met vermindering, daarom worden er per varken [REDACTED] bypasses gemaakt [REDACTED]. Dit houdt in per varken [REDACTED] anastomoses (verbindingen): twee met behulp van de nieuwe ELANA Clip techniek en twee conventionele handgehechte anastomoses.

Tevens kan als gevolg van onze opgedane ervaringen in de voorgaande in vitro, ex vivo en in vivo experimenten (zoals hierboven ook vermeld bij vervanging) het aantal dieren in dit experiment beperkt blijven.

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 worden ter acclimatisatie een week voor de procedure in groepen gehuisvest bij de GDL. De dieren krijgen tijdens de gehele procedure anesthesie.

De pijnstilling begint op dag -1 en zal postoperatieve gedurende 5 dagen worden toegepast.

Antibiotica zal preoperatief en de twee daaropvolgende dagen gegeven worden.

De dieren zullen postoperatief individueel gehuisvest worden tot 1 week na de operatie. Daarna zullen we de dieren in groepen huisvesten in 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.

We zijn het enige onderzoekscentrum in de wereld dat onderzoek doet naar de Elana techniek. Hierdoor weten we zeker dat de experimenten nog niet eerder zijn uitgevoerd. Deze patiëntengroep valt in een niche markt, waardoor er weinig tot geen onderzoek wordt gedaan naar alternatieve behandelmethoden.

## 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.

De dieren worden postoperatief tijdelijk (gedurende 1 week) individueel gehuisvest. Bij huisvesting in groepen kunnen varkens aan elkaars littekenwond gaan zitten en goede wondsluiting voorkomen. Na een week is de wond bijna helemaal genezen en is het risico zeer klein dat de verdere wondgenezing negatief beïnvloed wordt door huisvesting in groepen. Vanaf dit moment beoordelen we het voordeel van groepshuisvesting dus groter dan het risico op extra ongerief hierdoor.

### 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.

Er wordt pijnverlichtingsmedicatie toegepast tijdens de inleiding en algehele anesthesie en de peroperatieve periode (van dag -1 tot en met dag 5). Dit wordt gedaan met een butranpleister op de huid

Tijdens de niet invasieve echo-doppler meting van de anastomose en [REDACTED] wordt een roesje gegeven, zodat het onderzoek [REDACTED] goed kan worden uitgevoerd. Dit zal in totaal

per varken een half uur duren. Tijdens dit roesje zal ook bloed worden afgenomen zodat het ongerief tot een minimum beperkt wordt.

### **I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen**

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1. Er kan ongerief plaatsvinden doordat er bij [ ] weken een angiogram plaats moet vinden om de doorgankelijkheid van de bypass te evalueren. Dit zal onder anesthesie en pijnstilling volgens protocol plaatsvinden. Ook zullen er op twee meetmomenten bloedmonsters (onder een roesje, gecombineerd met de niet-invasieve echo doppler) moeten worden afgenomen en de wond zal moeten worden geïnspecteerd.
2. Voor aanvang van het experiment zitten de varkens in groepsverband. Het zou kunnen dat de dieren pre-operatief ook korte tijd individueel gehuisvest worden. Dit zou een kleine vorm van ongerief kunnen veroorzaken.
3. Circulatieproblemen [ ] (waarvoor o.a. eerst de pilot met [ ] dieren wordt gedaan) met als gevolg oedeem, slechte mobiliteit/ immobiliteit en/of zelfs necrose.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1. Een oorzaak van deze verschijnselen zullen allen te wijten zijn aan de operatie.
2. De oorzaak voor het solitair huisvesten kan vanwege vechten of indien het varken in groepsverband niet getolereerd wordt of omdat het het laatste varken is van de overlevingsgroep.
3. Deze worden veroorzaakt door de operatie waarbij een (afvoerend) [ ] als donorvat wordt gebruikt voor de bypass/ omleiding [ ].  
(Indien dit optreedt tijdens de pilot studie zal er in overleg met de dierenarts en de IvD een alternatieve lokatie voor een donorvat als oplossing gevonden worden alvorens doorgegaan zal worden met de rest van de studie.)

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

De operaties worden uitgevoerd door zeer bekwame chirurgen die veel ervaring hebben met de ELANA techniek. Tevens wordt er met de planning rekening mee gehouden dat de dieren, indien het niet anders kan, zo kort mogelijk alleen gehuisvest zullen worden.

### **J. Humane eindpunten**

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

☐ Nee > Ga verder met vraag K.

☒ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Humane eindpunten worden bereikt bij het optreden van ernstig ongerief (dus meer dan het cumulatief ongerief voor dit type dierproef) wordt een humaan eindpunt toegepast.

Ernstig ongerief treedt op bij:

- Vasculaire complicaties (trombose met doorbloedingsproblemen en/of necrose) poot: diagnose wordt in de stal gesteld waarna overleg met de dierenarts.
- Bij postoperatieve ontsteking/ infectie/ temperatuurstijging: intercurrente infectie in overleg met dierenarts aangepaste antibiotica. Wanneer geen verbetering na 72uur of ondragelijk lijden in overleg met dierenarts.
- Ernstige wondinfectie operatielitteken
- Ernstig verminderde mobiliteit/ teruggetrokken sociaal gedrag
- Niet eten gedurende 48 uur
- Niet drinken gedurende 36 uur

- Lijden van het dier, dit ter beoordeling aan artikel 12 (dierverzorger), proefdierdeskundige en veterinaire GDL.

Bij het bereiken van een humaan eindpunt zal het dier onder anesthesie gebracht worden. Er zal eerst een angiogram van de gemaakte twee bypasses in de voorpoten gemaakt worden. Daarna zal het dier getermineerd worden volgens het normale protocol. Indien dit niet mogelijk zal direct worden overgegaan tot euthanasie m.b.v. euthanasaat.

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

Wij schatten in dat er mogelijk 1-2 dieren door perioperatieve complicaties kan overlijden die niet direct veroorzaakt zijn door de specifieke operatie, maar door de algemene narcose (bijv. intubatie of gevoeligheid voor bepaalde middelen). Derhalve vragen wij 2 extra dieren aan (dus 2 in totaal). 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

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

Om een deel van de primaire eindpunten van deze studie te onderzoeken wordt na afloop van het experiment het ontvangende bloedvat met de daarop gemaakte anastomoses uitgehaald. Dit ontvangende vat wordt in het lab uitvoerig verder geanalyseerd op histologie.

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 : 2017.I.545.007
2. Titel van het project : Onderzoek naar de verbetering van de ELANA techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm
3. Titel van de NTS : Onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor kleinere bloedvaten

## 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: 21-04-2017
- ☐ aanvraag compleet:
- ☒ in vergadering besproken: 03-05-2017
- ☐ anderszins behandeld:
- ☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 08-05-2017 / 15-05-2017
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- ☐ aanpassing aanvraag:
- ☒ advies aan CCD: 08-06-2017

## 7. De aanvraag is afgestemd met de IvD en deze is hiermee akkoord.

## 8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum:
- Plaats:
- Aantal aanwezige DEC-leden:
- Aanwezige (namens) aanvrager:
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

## 9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 08-05-2017
- Datum antwoord: 15-05-2017
- Gestelde vragen en antwoorden:

#### Projectvoorstel

- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC zou U willen adviseren om eerder in de aanvraag te vermelden waarin de huidige aanvraag zich onderscheidt van de vorige aanvraag.  
*Dit is gewijzigd in het projectvoorstel.*
  - 3.4 Onderzoeksstrategie: 3.4.4. : De DEC adviseert U om de titel van de bijlage zodanig te veranderen dat deze de lading dekt van het onderzoek.  
*De titel is gewijzigd.*
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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

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

#### **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. De aanvraag is toetsbaar en heeft voldoende samenhang. Uitgangspunt van het onderzoek zijn de behandeling van Aneurysmata. Dit zijn uitstulpingen in de wand van een slagader en komen frequent voor. Wanneer een aneurysma scheurt ontstaat er een bloeding welke fataal kan zijn. De huidige behandelopties zijn clipping (aneurysma afsluiten), coiling (aneurysma opvullen met platina veertjes zodat het aneurysma afsterft) of het maken van een bypass. Clipping en coiling zijn echter niet mogelijk wanneer bijvoorbeeld het aneurysma te groot is, te diep is gelegen (bijvoorbeeld in de hersenen) of de hals van het aneurysma te breed is. Met een bypass zou het bloedvat tijdelijk moeten worden afgesloten, wat een probleem is wanneer het aneurysma zich in de hersenen bevindt. De ELANA techniek, beschreven in het huidige projectaanvraag, is een bypass techniek waarbij het bloedvat niet afgesloten hoeft te worden. In deze techniek wordt gebruik gemaakt van een laser welke door het donorvat wordt geschoven en een opening maakt in het ontvangende bloedvat. Dit wordt aan beide kanten van het aneurysma gedaan, en vervolgens worden de twee donorvaten aan elkaar vastgemaakt en is de bypass compleet. De ELANA techniek, die reeds bij patiënten wordt toegepast, wordt door de onderzoeksgroep steeds verder geoptimaliseerd en breder toepasbaar gemaakt voor bloedvaten van verschillende diameters. In de huidige projectaanvraag willen de onderzoekers zich richten op de bloedvat diameterrange van [REDACTED] mm. Om de doorstromingssnelheid (flow) in smalle bloedvaten te

bevorderen is een ovale clip en laser ontwikkeld. Deze aanpassingen zijn getest in de voorafgaande 'acute termijn' studie in konijnen. Om het nieuwe clip device toepasbaar te maken voor de kliniek en op de markt te kunnen brengen, is het echter noodzakelijk om ook onderzoek te doen naar de lange termijn effecten in een met een humaan overeenkomstig vasculair systeem. Hiertoe willen de onderzoekers een bypass maken [REDACTED] van een varken met de ELANA techniek, en als controle een bypass maken [REDACTED] met de conventionele bypass techniek. De onderzoekers beogen de doorgankelijkheid, de werkzaamheid (geen lekkage, goede flow door de bypass) en het herstel van de binnenwand bekleding van de bypass te onderzoeken in drie experimentele groepen welke na [REDACTED] [REDACTED] worden geofferd. De aanvraag komt qua structuur overeen met voorbeeld 1 uit de "Handreiking Invulling Definitie Project". De benodigde experimentele dierproeven zijn duidelijk en logisch beschreven in één bijlage. De DEC is er daarom van overtuigd dat het project toetsbaar is.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling.

#### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van het project is om te onderzoeken of de bypass welke is gemaakt door de ovale ELANA clip techniek op bloedvaten van diameterrange [REDACTED] ook op de lange termijn goed blijft functioneren. Het uiteindelijke doel van het project is om patiënten met een aneurysma in een bloedvat in de hersenen (of elders) te kunnen behandelen. Voordat een dergelijke (gewijzigde) behandelmethode in mensen toegepast kan worden is het van belang dat in dierexperimenten aannemelijk is gemaakt dat de techniek veilig is en goed werkt. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de (toekomstige) patiënten, de proefdieren, de onderzoekers en het bedrijf ELANA. De eerste belanghebbenden zijn (toekomstige) patiënten. Zoals reeds genoemd bij C1, komen aneurysmata frequent voor en is er momenteel niet voor alle patiënten een behandeling mogelijk. Door de toepasbaarheid van de ELANA techniek te vergroten door middel van de ovale clip techniek en door positieve effecten op de lange termijn te kunnen waarborgen, kunnen meer patiënten worden behandeld. Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast. De dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en als gevolg van het experiment zullen de dieren stress en pijn ondervinden. De dieren zullen in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven. Voor de onderzoekers geldt dat het ontwikkelen van deze nieuwe techniek bijdraagt aan een goede wetenschappelijke reputatie. Voor het bedrijf ELANA geldt dat het verbeteren van de techniek, waardoor de toepasbaarheid

Wetenschappelijke reputatie en commercieel gewin kunnen door de onderzoeker c.q. ELANA van belang geacht worden, maar dienen naar de mening van de DEC geen rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van proefdieren. Het hoofddoel van het onderzoek blijven de onder C1 genoemde patiëntengroepen, die door het toepassen van deze verbeterde techniek geholpen kunnen worden.

- ### Proefopzet en haalbaarheid

- Dierexperimentencommissie Utrecht** | Heidelberglaan 100 | Huispostnummer D 01.343 | 3584 CX Utrecht  
Telefoon 088 755 9247 | [dec-utrecht@umcutrecht.nl](mailto:dec-utrecht@umcutrecht.nl) | [www.dec-utrecht.nl](http://www.dec-utrecht.nl)

uitgevoerd. Een angiogram is een techniek om de doorgankelijkheid van het bloedvat te kwantificeren wat vergelijking over de tijd en tussen de dieren mogelijk maakt. Er wordt 1 week en 6 weken na de operatie onder anesthesie een niet-invasief echo-doppler onderzoek uitgevoerd waarbij de doorgankelijkheid van de anastomosen (verbinding huidig bloedvat met donor bloedvat) wordt gecontroleerd. Daarnaast wordt er op deze momenten bloed afgenomen ter controle van het effect van de metalen ELANA clip op het lichaam en de samenstelling van het bloed. Na de terminatie van het dier worden de bypasses uit [REDACTED] geprepareerd voor histologisch onderzoek.

#### *Welzijn dieren*

9. 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)
  - ☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
  - ☐ Zwerfdieren (10h)
  - ☐ Hergebruik (1e lid 2)
  - ☐ Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
  - ☐ Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
  - ☐ Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn. De dieren worden postoperatief tijdelijk (gedurende één week) individueel gehuisvest. Bij huisvesting in groepen kunnen varkens aan elkaars littekenwond gaan zitten en een goede wondsluiting verstoren. Na één week is de wond bijna helemaal genezen en is het risico zeer klein dat de verdere wondgenezing negatief wordt beïnvloed door huisvesting in groepen. Individuele huisvesting zal ook moeten worden toegepast wanneer de dieren met elkaar vechten, indien het varken in groepsverband niet getolereerd wordt of omdat het laatste varken is van de overlevingsgroep.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De onderzoekers verwachten in een looptijd van anderhalf jaar [REDACTED] varkens te gebruiken waarvan alle varkens matig ongerief zullen ondervinden. De dieren zullen ongerief ervaren als gevolg van het meerdere malen onder anesthesie worden gebracht en het ontwaken daarvan, het vrij prepareren van de bloedvaten en het maken van de bypasses, de bloedafname en de kortdurende individuele huisvesting. Eventuele complicaties kunnen circulatieproblemen in de achterpoten zijn met als gevolg oedeem, slechte mobiliteit/ immobiliteit en/of zelfs necrose. Indien dit optreedt tijdens de eerste subgroep van drie varkens zal er in overleg met de dierenarts en de IvD een alternatieve locatie voor een donorvat als oplossing gevonden worden alvorens doorgegaan zal worden met de rest van de studie.

12. De integriteit van de dieren wordt in fysiek opzicht aangetast vanwege het onder anesthesie brengen van de dieren, de bypass operatie in de bloedvaten [REDACTED] van het dier en het doden van de dieren aan het einde van het experiment. De integriteit van de dieren wordt ook gedragsmatig aangetast omdat de dieren een korte periode solitair gehuisvest worden en hierdoor de mogelijkheid wordt ontnomen om bepaalde aspecten van hun natuurlijke gedrag uit te oefenen.
13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd. Het humane eindpunt is bereikt wanneer een dier ernstig ongerief ondervindt als gevolg van: vasculaire complicaties, postoperatieve ontsteking welke niet verbeterd binnen 72 uur, ernstige wondinfectie van het operatielitteken, ernstig verminderde mobiliteit/teruggetrokken sociaal gedrag, niet eten gedurende 48 uur, niet drinken gedurende 36 uur of wanneer het dier zichtbaar lijdt ter beoordeling van de dierversorger, proefdierdeskundige en veterinaire. Het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat: als gevolg van de narcose zouden mogelijk 1-2 dieren door perioperatieve complicaties kunnen overlijden; om deze reden worden er 2 extra dieren aangevraagd.

### 3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. De speciaal ontwikkelde ovale clip en ovale laser catheter zijn eerder al uitvoerig getest in een *in vitro* en *ex vivo* model op werkzaamheid en uitvoerbaarheid. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een trainingsmodel welke specifiek voor de ELANA techniek is ontwikkeld. Voor deze experimenten worden konijnenvaten gebruikt die verkregen zijn bij een consumptieslachterij. De konijnenvaten worden opgespannen in het trainingsmodel en er wordt water met een druk van 100 mmHg doorgespoeld, waarbij de druk vergelijkbaar is met de bloedvaten in de hersenen. De verschillende onderdelen van de ELANA techniek worden afzonderlijk van elkaar getest, en worden vervolgens in samenhang getest op verschillende eigenschappen, zoals de verhouding bloedvat en device, lekkage van het device, lekkage van de anastomose en hoe ziet de opening eruit (rafelig, glad, open, dicht). Tijdens de *ex vivo* experimenten kan echter niet worden gecontroleerd hoe de ELANA techniek zich verhoudt in combinatie met bloed en de werkzaamheid in een levend model. Het gaat om hele kleine onderdeeljes waar bloed in/tussen kan gaan zitten en de techniek toepassen in een levend dier is anders dan op een statisch model. Daartoe zijn de *in vivo* experimenten noodzakelijk om te kijken hoe het product zich op levend weefsel ontwikkelt. Het effect van het omringende milieu en omstandigheden in het lichaam, met bloed door de vaten met wisselende bloeddruk en flow, kan niet worden onderzocht in een *in vitro* opstelling.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Het open blijven van de anastomose, het lekvrij zijn en hoe de opening eruit ziet, worden al uitgebreid getest tijdens de *ex vivo*

experimenten en zullen bepalen (go/no-go) of het device *in vivo* zal worden getest. Tevens is er een go/no-go moment ingebouwd in de *in vivo* studie zelf. De resultaten in de [REDACTED], respectievelijk [REDACTED] overlevingsgroepen zijn bepalend of en zo ja op welke wijze de experimenten worden voortgezet. Omdat iedere bypass twee anastomosen betreft, kan het aantal proefdieren worden verminderd. Daarnaast wordt bij ieder dier [REDACTED] gebruikt. Tevens is er een beperkt aantal varkens nodig omdat de resultaten uit eerdere (gepubliceerde) studies al bepaalde verwachtingen en richtlijnen afgeven.

16. Het project is in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project is zodanig opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Uit uitgebreid *ex vivo* onderzoek is gebleken dat de oppervlakkig gelegen [REDACTED] van het varken ([REDACTED]) een geschikte afmeting hebben. Daarnaast zijn de bloedvaten en de bloedcirculatie erg vergelijkbaar met de mens. De experimentele handelingen bij de dieren zullen worden uitgevoerd door zeer bekwame personen zodat het eventuele ongerief zoveel mogelijk wordt beperkt. De commissie meent dat de juiste anesthesie en analgesie wordt toegepast rondom het verrichten van de operatie.

17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

*Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef*

18. Er zullen alleen vrouwelijke dieren gebruikt worden omdat deze makkelijker samen te huisvesten zijn. Gezien het hier slechts om [REDACTED] varkens gaan welke uit een varkensfokkerij in Nederland worden verkregen heeft de DEC hier geen bezwaar tegen.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood omdat een primaire uitkomstparameter van deze studie alleen verkregen kan worden door middel van histologisch onderzoek. Daartoe dienen de ontvangende bloedvaten met de anastomosen uit het dier te worden verwijderd, waarna het dier niet verder kan leven. De dieren worden volgens een, bijlage IV van de EU richtlijn, passende methode gedood.
20. Omdat in het projectvoorstel varkens worden aangevraagd is de vraag over herplaatsing/hergebruik niet van toepassing.

*NTS*

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

**D. Ethische afweging**

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek naar de lange termijn effecten van de ELANA techniek met de ovale clip en ovale laser katheter,



teneinde patiënten met een aneurysma te kunnen behandelen, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren kan rechtvaardigen.

2. Er vindt een geringe aantasting van welzijn en integriteit van de proefdieren plaats, met matig ongerief. Daar staat tegenover dat er van dit project belangrijke stappen kunnen worden verwacht in de richting van de toepasbaarheid van de ELANA technieken in patiënten met een aneurysma in bloedvaten van [REDACTED]. Op korte termijn kunnen deze nieuwe ontwikkelingen van substantieel belang zijn voor mensen met een afwijking aan de bloedvaten in moeilijk te bereiken gebieden zoals in de hersenen of elders. De DEC kent ook daar veel gewicht aan toe. Een aneurysma is een veel voorkomende aandoening die kan leiden tot gezondheidsklachten en een fatale bloeding. Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project bijdragen aan het toepasbaar maken van de ELANA techniek. Gezien de zeer ruime ervaring van de onderzoeksgroep is het is aannemelijk dat de doelstelling zal worden behaald. Daarvoor is de inzet van proefdieren noodzakelijk. Dieren met klinische symptomen worden naar de overtuiging van de commissie niet langer in proef gehouden dan strikt noodzakelijk voor het behalen van de doelstellingen. Ernstig ongerief wordt ten allen tijden voorkomen door de dieren dagelijks goed te observeren en uit de proef te nemen voor zich ernstig ongerief voordoet. Dat het voor de individuele onderzoeker van belang kan zijn om aansprekende onderzoeksresultaten te boeken is juist, maar in de uiteindelijke afweging kent de DEC daar weinig gewicht aan toe.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat deze lange termijn studie in varkens met de ovale clip en ovale laser katheter van de ELANA techniek een substantieel belang vertegenwoordigt en dat dit substantiële belang opweegt tegen de beperkte aantasting van het welzijn en de integriteit van de proefdieren. Het gebruik van de proefdieren zoals beschreven in de aanvraag is daarmee gerechtvaardigd.

## **E. Advies**

1. Advies aan de CCD
  - ☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
  - ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.
  - ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.



> 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  
AVD1150020172245

**Bijlagen**

2

Datum 20 juni 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 19 juni 2017. Het gaat om uw project "Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1150020172245. 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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

**Datum:**

20 juni 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1150020172245

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

**Datum:**  
20 juni 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD1150020172245

### **Gegevens aanvrager**

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 11500  
Naam instelling of organisatie: UMC Utrecht  
Naam portefeuillehouder of  
diens gemachtigde:   
KvK-nummer: 30244197  
Postbus: 12007  
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT  
IBAN: NL27INGB0000425267  
Tenaamstelling van het  
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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



Gegevens verantwoordelijke uitvoering proces

Naam:

Functie:

Afdeling:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

**Datum:**

20 juni 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1150020172245

**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 augustus 2017

Geplande einddatum:

31 december 2018

Titel project:

Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm

Titel niet-technische samenvatting:

Onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor kleinere bloedvaten

Naam DEC:

DEC Utrecht

Postadres DEC:

Postbus 85500 3508 GA Utrecht

E-mailadres DEC:

dec-utrecht@umcutrecht.nl

**Betaalgegevens**

De leges bedragen:

€ 1035,-

De leges voldoet u:

na ontvangst van de factuur

**Checklist bijlagen**

Verplichte bijlagen:

☒ Projectvoorstel

☒ Beschrijving Dierproeven

☒ Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen:

☒ DEC-advies

**Ondertekening**

Naam:

Functie:

Plaats:

Datum:

Utrecht

14 juni 2017

**Datum:**

20 juni 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1150020172245



> 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  
AVD1150020172245  
**Bijlagen**  
2

Datum 20 juni 2017  
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Factuur**

Factuurdatum: 20 juni 2017  
Vervaldatum: 20 juli 2017  
Factuurnummer: 172245  
Ordernummer: o.v.v. CB.841910.3.01.011

| Omschrijving                                                                      | Bedrag    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Betaling leges projectvergunning dierproeven<br>Betreft aanvraag AVD1150020172245 | € 1035,00 |

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.





## Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl

0900 28 000 28 (10 ct/min)

info@zbo-ccd.nl

**Onze referentie**

Aanvraagnummer

AVD1150020172245

**Bijlagen**

1

Datum 17 juli 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 19 juni 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van [REDACTED]" met aanvraagnummer AVD1150020172245. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

### **Beslissing**

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

De algemene voorwaarde(n) zijn opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

U kunt met uw project "Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 augustus 2017 tot en met 31 december 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 8 juni 2017. 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. Er worden

aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

**Datum:**

17 juli 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1150020172245

### **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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:



### **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 1 augustus 2017 tot en met 31 december 2018, voor het project "Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van [REDACTED] met aanvraagnummer AVD1150020172245, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]. Voor de uitvoering van het project is Research & Laboratory Manager verantwoordelijk.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 19 juni 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 16 juni 2017;
  - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 16 juni 2017;
  - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 8 juni 2017, ontvangen op 16 juni 2017.

| Naam proef                                                                                                                               | Diersoort/ Stam                   | Aantal dieren | Ernst | Opmerkingen |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------|-------------|
| <b>3.4.4.1 Dutch Landrace -varken, Lange termijn onderzoek naar verbetering van de Elana techniek voor bloedvaten van 1.8 tot 2.5 mm</b> |                                   |               |       |             |
|                                                                                                                                          | Varkens (Sus scrofa domesticus) / | 11            | Matig |             |

### Voorwaarden

*Op grond van artikel 10a1 lid 2 van de Wet op de dierproeven zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen*

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

In artikel 10, lid 1 sub a 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.

**Aanvraagnummer:**  
AVD1150020172245

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 afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.





**Aanvraagnummer:**  
AVD1150020172245

## 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

**Aanvraagnummer:**

AVD1150020172245

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.