

		Inventaris Wob-verzoek W17-07								
			wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.		document NTS 2017827	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1		Aanvraagformulier				x		x	x	
2		NTS	x							
3		Projectvoorstel				x			x	
4		Bijlage animal procedure 1				x			x	
5		Ontvangstbevestiging				x		x	x	
6		Mail verzoek om aanvulling pdf				x		x	x	
7		DEC advies				x			x	
8		Advies CCD		x						x
9		Beschikking en vergunning				x		x	x	

17 JAN. 2017



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, of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 11500 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	UMC Utrecht
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]
		KvK-nummer	30244197
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht
		Postbus	12007
		Postcode en plaats	3501AA Utrecht
		IBAN	NL27INGB00000425267
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted] ☒ Dhr. ☐ Mw.
		Functie	[Redacted]
		Afdeling	[Redacted]
		Telefoonnummer	[Redacted]
		E-mailadres	[Redacted]
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	☐ Dhr. ☐ Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.

(Titel) Naam en voorletters

☐ Dhr. ☒ Mw.

Functie

Afdeling

Telefoonnummer

E-mailadres

- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?

☐ Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag
☒ Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?

☒ Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3

☐ Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2

☐ Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3

- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?

☐ Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier

☐ Nee > Ga verder met vraag 3

- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?

☐ Nee > Ga verder met vraag 3

☐ Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?

Startdatum 1 - 1 - 2017

Einddatum 1 - 1 - 2022

- 3.2 Wat is de titel van het project?

Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de Elana techniek

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

Ontwikkeling van de ELANA techniek

- 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
- ☒ Appendix voor bij de aanvraag

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



Instantie voor
Dierenwelzijn
Utrecht

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK s-GRAVENHAGE

bezoekadres
Bolognalaan 50
3584 CJ Utrecht

postadres
Postbus 12007
3501 AA Utrecht

T (030) 253 15 69
info@ivd-utrecht.nl
www.ivd-utrecht.nl

uw kenmerk
ons kenmerk

datum 12 januari 2017
onderwerp Aanvraag projectvergunning

Mijne Dames en Heren,

Bijgaand zend ik u een projectvergunningaanvraag.

Correspondentieadres

Ik verzoek u vriendelijk de correspondentie aan portefeuillehouder te verzenden aan de Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht. Daarvoor kan in de adressering direct onder de naam van de portefeuillehouder worden vermeld: t.a.v. de Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht, Postbus 12007, 3501AA Utrecht. Bij e-mail correspondentie graag info@ivd-utrecht.nl in cc plaatsen.

Factureren

De vergunninghouder zal de leges voor de bijgaande aanvraag voldoen aan de CCD na ontvangst van de factuur. Ik wil u vriendelijk doch dringend verzoeken op de factuur **onderstaand factuuradres te gebruiken** en daarbij het vetgedrukte grootboeknummer vermelden.

Factuuradres

UU -ASC
postbus 80.011
3508 TA Utrecht
o.v.v. **CB.841910.3.01.011**

Ik verzoek u vriendelijk de factuur alleen digitaal in te dienen. Via die route kunnen de leges het snelst worden voldaan. Hiervoor kunt u gebruik maken van het volgende e-mail adres: info.ascf@uu.nl. Graag info@ivd-utrecht.nl in CC plaatsen.





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.
- 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.

Tijdens dit project gaan we onderzoek doen 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 patiënten te kunnen behandelen moeten de chirurgen worden opgeleid.

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, dit vat wordt 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 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. De bloedvaten in het hoofd zijn zeer moeilijk te bereiken, bij beschadiging van de hersenen kan er uitval van één of meer gebieden plaatsvinden. Zo'n afwijking kan bijvoorbeeld een aneurysma zijn, dit is een uitstulping in de wand van een slagader. Er kan ook door meerdere 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).

Van alle volwassenen heeft 3% een hersenaneurysma, dit komt neer op 300.000 mensen in Nederland (Bron: <https://www.vriendenumcutrecht.nl/Projecten/hersenen/hersenenbloeding/?gclid=CPbf-Yqv5s8CFeXbcgodcmcL2A>). Wereldwijd sterven er bijna 500.000 mensen aan een aneurysma (Bron: <http://www.brainaneurysm.com/TopStories/exec/didyouknow>). In 2014 overleden in Nederland 9.383 personen als gevolg van een beroerte (verstoring van doorbloeding van de hersenen) (Bron: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/beroerte/cijfers-context/sterfte#!node-sterfte-beroerte-naar-type>). De bloedvaten in het hoofd zijn zeer moeilijk te bereiken en daardoor zijn lang 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 platina 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 platina 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 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 dan is een bypass is dan 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 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. ELANA staat voor Excimer Laser Assisted Non-occlusive Anastomosis. De ELANA anastomose techniek is bedacht en ontworpen door het team van professor C.A.F. Tulleken van de afdeling Neurochirurgie aan het UMC Utrecht.

De 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 meer geschikt voor andere gebieden 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 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 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.

De huidige ELANA techniek heeft een aantal nadelen. Zo zijn er 8 hechtingen in het hoofd nodig welke zeer nauwkeurig moeten worden geplaatst en wat zeer tijdrovend is. Tevens is dit zeer moeilijk waardoor een training in deze techniek noodzakelijk is. De techniek kan alleen worden toegepast op een bloedvat met een diameter van 3 mm waardoor lang niet alle patiënten kunnen worden behandeld. Met de ELANA Clip techniek zijn er een stuk minder of misschien wel geen hechtingen nodig wat de aansluiting van het donorvat op het ontvangende vat een stuk makkelijker en veiliger 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.

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 zal antwoord geven op de volgende vragen:

- Hoe goed past het nieuwe ELANA device op de bloedvaten met verschillende diameters?
- Wat zijn de effecten van bloed op het nieuwe ELANA Clip device?
- Zal het nieuwe ELANA device lekvrij zijn en hoe ziet de gemaakte opening eruit?

De kans dat de studie binnen de 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. We zullen per diameter bloedvat een Clip device ontwikkelen waardoor er per diameter bloedvat een device wordt gereedgemaakt voor de in vivo studie. Ook de in vivo studie zullen we zelf uitvoeren. We beschikken

over de juiste kennis en expertise om een range aan Clip devices te ontwikkelen en testen in een tijdspad van 5 jaar.

Een tweede hoofddoel is om meer chirurgen de bestaande ELANA techniek te leren. Dit willen we doen door chirurgen vanuit de hele wereld cursus te geven en op te leiden tot het zelfstandig uitvoeren van deze zeer complexe techniek. Enkele malen per jaar wordt er een ELANA cursus gegeven waarbij de neurochirurgen een uitgebreide ex vivo training krijgen in het lab. In deze ex vivo lab setting wordt de techniek uitvoering getraind en worden er meerdere bypasses gemaakt. Zodra de cursist bekwaam is in de techniek zal de techniek worden geoefend op een levend dier. Oefening op een levend dier bootst meer de werkelijkheid na dan een ex vivo experiment. Door het in vivo gedeelte van deze training zijn de neurochirurgen meer voorbereid op de operatie bij een mens.

Dit project bestaat uit 2 deelvragen die er samen voor zorgen dat de techniek haalbaar wordt in het ziekenhuis. Zoals bij 3.1 in de achtergrond staat beschreven is de ELANA techniek een zeer moeilijke hechttechniek. Om deze techniek meer toepasbaar te maken over de hele wereld is er een uitvoerige training nodig. Chirurgen moeten worden opgeleid om zelfstandig deze techniek te kunnen uitvoeren. Tevens geven deze chirurgen veel input betreffende de ideale manier van gebruik. Wat moet er verbeterd worden, wat moet er makkelijker? Deze vragen verwerken we in de nieuwe Clip techniek. Een verbetering en versimpeling van de techniek zorgt ervoor dat er meer chirurgen deze techniek kunnen leren, hierdoor kunnen meer patiënten worden behandeld.

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. Door de huidige techniek aan te passen/uit te breiden en chirurgen goed te trainen kunnen patiënten van over de hele wereld geholpen worden. Zoals in 3.1 te lezen is, is het sterftecijfer 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.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Dit project bestaat uit een in vitro, ex vivo en een in vivo gedeelte. In dit project willen we per diameter bloedvat een bijpassend device maken. In het hoofd zijn er veel voorkomende diameters van de bloedvaten en daarom zijn die als uitgangspunten gekozen. 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. De ranges zijn [REDACTED] We beginnen met de derde maat omdat deze qua maatvoering aansluit op de al bestaande ELANA hechttechniek.

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. Per diametergroep (1 device per diameter) gaat dit om ongeveer 1500 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. Om de ex vivo experimenten te kunnen verifiëren zijn de konijnen experimenten nodig. 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. 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.

Het in vivo gedeelte bestaat uit een []-tal reeksen [] die geverifieerd moeten worden. Deze reeksen zullen elk afzonderlijk getest worden, zodat er maar 1 device per konijn getest wordt. Eerst wordt range [] getest om daarna elk afzonderlijk de andere [] ranges te testen. Er kunnen op de [] anastomoses per konijn worden gemaakt (wordt gebruikt voor de [] grote ranges) en op de [] en [] anastomoses per konijn (wordt gebruikt voor de [] kleinste ranges).

De ELANA techniek is bedacht door Prof Tulleken in het UMC Utrecht. Deze techniek kan patiënten over de hele wereld redden maar de neurochirurgen moeten een zeer intensieve cursus ondergaan voordat ze patiënten mogen behandelen. Deze cursus vindt hoofdzakelijk plaats in het lab, daarnaast is er 1 dag waarbij de cursist de ELANA techniek oefent op de [] van een konijn. Tijdens deze cursus worden er [] anastomoses op de [] van het konijn geplaatst. Er zijn naar verwachting 5 cursussen per jaar waarbij elke cursus 2 cursisten heeft.

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, namelijk het New Zealand White konijn. Het konijn zal een gewicht hebben van minstens 3 kg. Per dier zullen er [] anastomoses gemaakt worden. Voor de grotere diameters [] zal de [] voldoen aan de gespecificeerde diameter als ontvangend vat. Voor de kleinere diameters [] zullen de [] en [] worden gebruikt. Na het experiment zal het konijn worden getermineerd met een overdosis euthasaat en de bloedvaten waarop de anastomoses zijn gemaakt zullen worden uitgehaald. Deze anastomoses worden naderhand in het lab grondig bekeken.

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. De uitgangspunten zijn: 1.5 [] bloedvaten. We beginnen met de maatvoering van [] omdat deze aansluit op de maatvoering van de al bestaande ELANA ring techniek. Daarna zal het spectrum worden verbreed en dus met een kleinere diameter worden gestart.

De verschillende groepen staan qua go/no go moment los van elkaar. Hoe groter de opening van de anastomose is hoe groter de kans is dat deze open blijft. Het open blijven van de anastomose, 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 al bij de ex vivo experimenten zijn. De in vivo experimenten zullen een verificatie zijn van de ex vivo experimenten.

De twee doelstellingen zorgen er samen voor dat de techniek haalbaar wordt in het ziekenhuis. De huidige ELANA techniek vereist een zeer moeilijke hechttechniek. Om te kunnen zorgen dat deze techniek gemakkelijk toepasbaar wordt, is er een uitvoerig onderzoek nodig waarmee de techniek kan worden vereenvoudigd. Om de patiënten te kunnen helpen moeten chirurgen worden opgeleid om

zelfstandig de techniek uit te kunnen voeren. Tijdens deze cursussen geven de chirurgen belangrijke input over de ideale gebruikswijze van de techniek wat zorgt voor belangrijke feedback. Op deze manier is ook het nieuwe ontwerp, de clip, ontstaan. We zullen deze techniek eerst zelf uitwerken en testen voordat we de chirurgen ermee zullen trainen.

Op deze 2 manieren beïnvloeden beide doelstellingen elkaar en zijn ze beide nodig om de ELANA techniek optimaal te verbeteren.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de ELANA techniek
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.
- 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	Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de ELANA techniek

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Dit project bestaat uit een in vitro en een in vivo gedeelte. In dit project willen we voor verschillende diameters bloedvat een bijpassend device maken. 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. De ranges: [REDACTED]. We beginnen met de derde maat omdat deze qua maatvoering aansluit op de al bestaande Elana hechttechniek.

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 van de techniek worden elk afzonderlijk uitvoerig in vitro getest. De in vitro experimenten worden uitgevoerd in een trainingsdevice (The excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis practice model: Development and application of a tool for practicing microvascular anastomosis techniques; Streefkerk H.J., Bremmer J.P.; neurosurgery 58 ONS suppl 1]: ONS 148 – ONS 156, 2006; en zie appendix) waarbij in de bloedvaten (gehaald uit een consumptieslachterij) een druk is nagebootst met water. Deze druk is in te stellen en zowel statisch als pulserend te maken.

Per diametergroep (1 device) gaat dit om ongeveer 1500 experimenten. Daarna wordt er in het lab een combinatie van alle 3 de 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.

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. Het gaat om hele kleine onderdeeljes waar bloed in/tussen kan gaan zitten. Indien het bloed een stolsteltje vormt waar dat niet mag (bijvoorbeeld in de catheter of tussen het clipje en het ontvangende vat) kan dit een heel ander resultaat geven. Om de ex vivo experimenten te kunnen verifiëren zijn de konijnen experimenten nodig. Het device in combinatie met bloed geeft een dusdanig ander resultaat dan met water dat een verificatie nodig is.

Het in vivo gedeelte bestaat uit een []-tal reeksen die geverifieerd moeten worden. Per diametergroep bloedvat is een verificatie van [] nodig. Op de [] kunnen er [] anastomoses per konijn worden gemaakt en per konijn [] op de [] en []. Dit betekent [] konijnen per groep, wat het totaal op [] konijnen brengt voor deze experimenten. Er zal 1 type device worden getest per konijn, er zullen dus experimenten gedaan worden of op de [] of op de [] en [].

Als primaire uitkomstparameters tijdens de in vivo studie wordt er gekeken naar:

- Hoe schuift/prikt het clipje in het ontvangende bloedvat
- Past het clipje goed op het ontvangende vat (qua verhoudingen)
- Lekt de anastomose na inrikken clipje
- zit er bloed tussen device en bloedvat. Zo ja, hoeveel bloed zit er tussen clip en bloedvat en tussen catheter en bloedvat
- Kan er een opening gemaakt worden.
- Hoe ziet de opening eruit

Bovenstaande vragen worden ook in de in vitro experimenten getest. Echter gaat het in een levend dier om het contact met bloed en het functioneren van de circulatie van het dier. 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. De in vivo verificatie is geslaagd als er uit de resultaten blijkt dat er een opening gemaakt kan worden die er glad uit ziet (niet rafelig) en dat het bloed wat in contact komt met de verschillende onderdelen van het device niet verstopt raken of disfunctioneren door het bloed. Tevens moet het device qua verhoudingen goed passen op het ontvangende bloedvat.

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

1. Het konijn wordt onder anesthesie gebracht.
2. De buik voor benadering van de [] en [] voor benadering van de [] wordt opengelegd.
3. De Elana Clip wordt bevestigd aan het donorvat
4. Het donorvat met daarna de Elana Clip worden in het ontvangende bloedvat [] geplaatst
5. De opening van de anastomose wordt gemaakt
6. Na het plaatsen van alle [] de anastomoses wordt er een overdosis euthasaat toegediend
7. Het ontvangende bloedvat [] wordt met de daarop geplaatste devices uitgehaald. Deze anastomoses worden naderhand in het lab grondig bekeken. Er wordt ex vivo gekeken naar hoe de gelaserde opening eruit ziet en of er een flapje is behaald.

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

We hebben bepaald dat er een minimale sample size van [] nodig is, 2 tailed test met een set van 0.05 en een power van 90%.

De N=60 is nodig per groep, dus per te testen diameter []

Tijdens de cursus van de neurochirurgen worden er [] anastomoses op de [] van het konijn geplaatst. Er zijn naar verwachting 5 cursussen per jaar (1 a 2 personen per cursus). Uit ervaring en feedback van de docent is er gekozen voor 1 dier per 1 a 2 cursisten, afhankelijk van het aantal cursisten per cursus. We willen [] konijnen per jaar, voor dit projecttermijn van 5 jaar, een totaal van [] konijnen ten behoeve van training aanvragen.

B. De dieren

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

Er wordt 1 soort proefdier gebruikt, namelijk het New Zealand White konijn van een erkende leverancier. Voor deze studie kunnen zowel mannelijke als vrouwelijke konijnen worden gebruikt. De konijnen worden besteld op gewicht en zullen een gewicht hebben van minstens 3 kg. De diameter van de [] en de eigenschappen (wanddikte, structuur) komen zeer goed overeen met de [] in het menselijke brein. Daarom is het konijn als diermodel gekozen voor zowel de in vitro als de in vivo gedeelte.

Per dier zullen er [] anastomoses gemaakt worden. Voor de grotere diameters devices [] en voor de cursus zal de [] voldoen aan de gespecificeerde diameter. Voor de kleinere diameters [] zullen de [] worden gebruikt. Na het experiment zal het konijn worden getermineerd met een overdosis euthasaat en de bloedvaten waarop de anastomose is gemaakt zullen worden uitgehaald. Per diametergroep worden 1 device getest waarbij er [] anastomoses gemaakt worden, wat neerkomt op [] konijnen per diametergroep. Het totaal aantal konijnen voor deze studie zal daarbij komen op [] konijnen [] voor het onderzoek en [] konijnen voor de training.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☐ Nee, ga door met vraag D.

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

Tenzij de konijnen reeds zijn geopereerd of vasculair zijn onderzocht

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

x☐ 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.

De verschillende onderdelen van de ELANA clip techniek worden afzonderlijk uitvoerig getest met ongeveer 4500 ex vivo experimenten. Vervolgens worden verschillende onderdelen, het device, samen gevoegd met nogmaals honderden ex vivo experimenten. Tijdens de in vivo studie is er ook rekening gehouden met vermindering, daarom worden er per konijn [] anastomoses geplaatst.

Er is dus een hele grote vermindering van het aantal dieren dat nodig is. Om alleen al de Elana Clip en laser catheter te testen zijn er ongeveer 6000 experimenten nodig, dit zijn duizenden konijnen die hierdoor niet nodig zijn. Om de combinatie van de Clip en laser catheter te testen zijn er naar schatting 800 experimenten nodig. Dit brengt een totaal van ongeveer 6800 experimenten die worden uitgevoerd met een in vitro opstelling.

De ex vivo experimenten worden uitgevoerd op konijnen [] die we verkrijgen uit een consumptie slachthuis. We kunnen de situatie op deze manier nabootsen door water door het bloedvat te laten stromen in plaats van bloed in het konijn. Deze manier van werken 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 het noodzakelijk dat de veiligheid en kwaliteit van het device in een levend organisme, waarbij andere systeemhuishoudingen komen kijken, wordt getest. Om de overgang te verkleinen is er een verificatie in een levend dier nodig. De verificatie in een levend dier is nodig om de vertaalslag te kunnen maken naar de mens.

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

De dieren krijgen de gehele procedure anesthesie. Na de procedure krijgt het konijn een overdosis euthasaat. Het zijn allen acute experimenten, de dieren zitten voordat het experiment aanvangt in groepsverband in een verrijkte kooi

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 die onderzoek doet naar de Elana techniek. Hierdoor weten we zeker dat de experimenten nog niet eerder zijn uitgevoerd. Deze patientengroep 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.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Het is een terminaal experiment waarbij pijnverlichtingsmedicatie wordt toegepast tijdens de inleiding en algehele anesthesie

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Voor aanvang van het experiment zitten de konijnen in groepsverband. Het zou kunnen zijn dat de konijnen solitair worden gehuisvest dit zou een kleine vorm van ongerief kunnen veroorzaken.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De oorzaak voor het eventueel solitair huisvesten kan vanwege het vechten zijn of omdat het laatste konijn is van die kooi

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

We proberen de dieren alleen in uiterste nood te scheiden en laten die situatie zo kort mogelijk duren door eventueel de planning en keuze van dieren aan te passen.

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.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Terminaal

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee

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

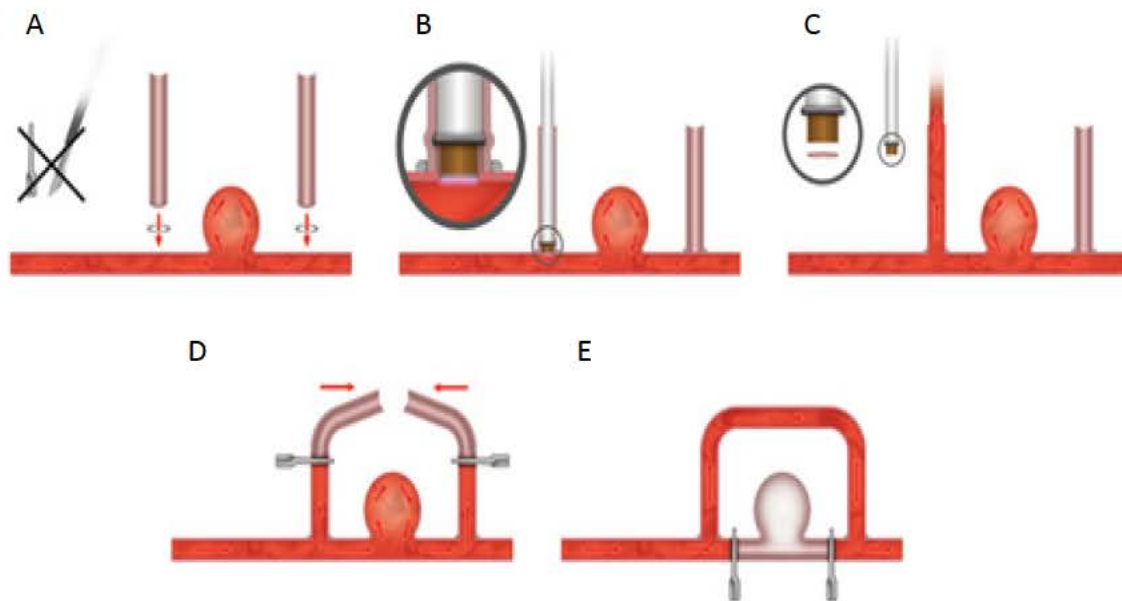
Het betreft een terminaal experiment. Na afloop van het experiment zal het ontvangende bloedvat met de daarop gemaakte anastomoses worden uitgehaald. Dit ontvangende vat wordt in het lab uitvoerig geanalyseerd.

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

ELANA techniek



Figuur 1 ELANA Techniek

Bij de ELANA techniek wordt er een donorvat gebruikt. Bij de mens wordt hiervoor een ader uit het been gehaald. Op het donorvat wordt het ringetje met 8 hechtingen vastgemaakt. Dit ringetje is er om de katheter in de goede positie te zetten en te houden. Het ringetje zorgt voor een plat oppervlak op de vaatwand, hierdoor kan de laser makkelijker door de vaatwand gaan. Het donorvat met het daaraan vastzittende ringetje wordt vervolgens op het ontvangende vat geplaatst. Het donorvat wordt met 8 hechtingen vastgezet aan het ontvangende vat. Van deze 8 hechtingen gaan er 4 hechtingen om het ringetje heen. Daarna worden er 4 hechtingen geplaatst om het vat waterdicht te maken. Met een katheter wordt er een opening gelaserd, zodat het bloed door het donorvat kan stromen (B en C). Er wordt op het donorvat een klem geplaatst (D). Nadat de uiteinden van de donorvaten aan elkaar zijn gehecht, worden de klemmen losgelaten. Het ontvangende vat wordt nu afgesloten tussen en de bypass is compleet (E).

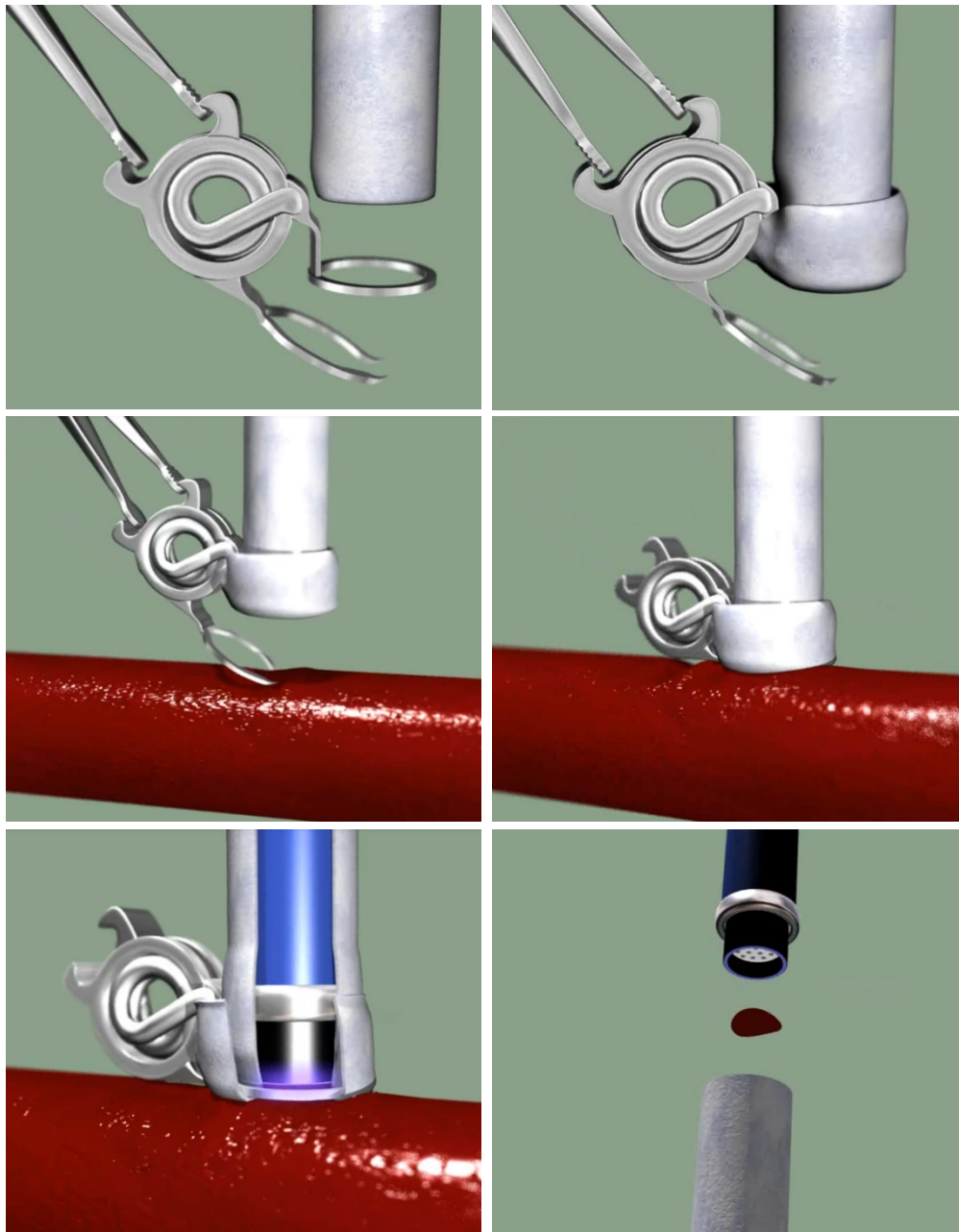


Figuur 2 2.8 mm platina ring

Links: Het platina ringetje is ontworpen omdat de katheter tip geen goed contact maakte op het ontvangende vat.

Rechts: De kathetertip die gebruikt wordt tijdens het laseren.

ELANA Clip techniek



Figuur 3 ELANA Clip Techniek

De ELANA Clip is een versimpelde versie van de ELANA techniek. De Clip bestaat uit een ring en daaronder 2 pootjes, deze kunnen mbv een veermechanisme open en dicht. De ring heeft dezelfde functie als bij de ELANA techniek. Er wordt er een donorvat gebruikt, welke om het ringetje van de clip wordt geschoven. De twee pootjes van de clip worden in het ontvangende vat geschoven. Met een catheter wordt er een opening gelaserd, zodat het bloed door het donorvat kan stromen. Het donorvat wordt tijdelijk afgeklemd, terwijl het bloed in het ontvangende vat gewoon blijft stromen. Nadat de uiteinden van de donorvaten aan elkaar zijn gehecht, kunnen de klemmen worden verwijderd. Het ontvangende vat wordt afgesloten en de bypass is compleet.



Figuur 4 Trainingsdevice

In dit figuur is het trainingsdevice zichtbaar. In dit in vitro model is een bloedvat opgespannen tussen de twee pinnetjes. Door het vat stroomt water met een bepaalde druk (meestal 100 mmHg). De druk kan worden aangepast aan de wensen van de onderzoeker. Het ontvangende vat wordt standaard 10% uitgerekt. Het donorvat is op het opgespannen ontvangend vat gehecht. (Bron: The excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis practice model: Development and application of a tool for practicing microvascular anastomosis techniques; Streefkerk H.J., Bremmer J.P.; neurosurgery 58 ONS suppl 1]: ONS 148 – ONS 156, 2006)



> 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
AVD115002017827

Bijlagen

2

Datum 18 januari 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 17 januari 2017. Het gaat om uw project "Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de Elana techniek". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD115002017827. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

18 januari 2017

Aanvraagnummer:

AVD115002017827

Datum:
18 januari 2017
Aanvraagnummer:
AVD115002017827

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

Datum:
18 januari 2017
Aanvraagnummer:
AVD115002017827

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 januari 2017
Geplande einddatum: 1 januari 2022
Titel project: Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de Elana techniek
Titel niet-technische samenvatting: Ontwikkeling van de ELANA techniek
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

11 januari 2017

Datum:

18 januari 2017

Aanvraagnummer:

AVD115002017827



> 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
AVD115002017827
Bijlagen
2

Datum 18 januari 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 18 januari 2017
Vervaldatum: 17 februari 2017
Factuurnummer: 170827
Ordernummer: CB.841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002017827	€ 1035,-

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.

[REDACTED]

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 7 februari 2017 8:41
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: vraag bij debehandeling dossier AVD115002017827

Beste [REDACTED]

Hartelijk dank voor de aanvullingen. Zoals gezegd wordt de aanvrag op 17 februari 2017 door de CCD besproken. In de daaropvolgende week hoort u het besluit van de CCD,

Vriendelijke groet, [REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl (let op: nieuw emailadres!)

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 7 februari 2017 8:29
Aan: info@zbo-ccd.nl
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: vraag bij debehandeling dossier AVD115002017827

Beste mevrouw [REDACTED]

Naar aanleiding van uw mail gericht aan [REDACTED] (zie onderstaande mail) stuur ik u de aangepaste versie van de niet technische samenvatting.

[REDACTED] heeft mij gevraagd de opmerkingen te verwerken en de aangepaste versie te retourneren.

Mochten er nog vragen zijn, dan hoor ik het graag

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
3584 CM, Utrecht
The Netherlands
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Van: Info-zbo [info@zbo-ccd.nl]
Verzonden: woensdag 1 februari 2017 16:09
Aan: [REDACTED]

CC: Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht

Onderwerp: vraag bij debehandeling dossier AVD115002017827

Geachte [REDACTED],

U heeft bij de CCD een aanvraag tot projectvergunning ingediend. Bij de behandeling hiervan hebben wij een paar opmerkingen over de Niet Technische Samenvatting en willen wij u vragen om een herziene versie in te dienen. Het betreft uw project: 'Onderzoek en onderwijs naar de Elana techniek' met aanvraagnummer AVD115002017827.

Paragraaf 3.1 van de NTS loopt tekstueel niet helemaal lekker, er lijkt af en toe een woord te ontbreken. Daarnaast is in het project voorstel naar aanleiding van het DEC advies de frase: 'aanraking van de hersenen' vervangen voor 'beschadiging van de hersenen'. Wij willen u vragen dit ook door te voeren in de NTS.

Door de gehele door ons ontvangen NTS zijn woorden en een stuk tekst geel gemarkeerd. Het is niet helemaal duidelijk waarom, maar deze woorden zijn wat onduidelijk voor het algemene publiek en wij willen u verzoeken de geel gemarkeerde tekst begrijpelijker te formuleren of de terminologie een keer uit te leggen.

Onder 3.3 beschrijft u 'de verificatie in [REDACTED] konijnen' kunt u dit herformuleren in voor algemeen publiek begrijpelijke tekst?

Onder 3.6 beschrijft u dat de konijnen 'na afloop worden gedood', wilt u hieraan toevoegen : 'zonder bij te komen uit de narcose' dit is de essentie van een terminaal experiment en zal voor het algemeen publiek meer duidelijkheid verschaffen.

Uw aanvraag wordt op 17 februari door de CCD behandeld, u heeft 14 dagen de tijd om uw aanvraag aan te vullen. De behandeltijd is tot die tijd opgeschort,

Vriendelijke groet, [REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl (let op: nieuw emailadres!)

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

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

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

Please consider the environment before printing this e-mail.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2016.I.545.013
2. Titel van het project : Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de Elana techniek
3. Titel van de NTS : Ontwikkeling van de ELANA techniek

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: 21-10-2016
☐ aanvraag compleet:
☒ in vergadering besproken: 02-11-2016
☐ anderszins behandeld:
☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 07-11-2016/29-11-2016
☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
☐ aanpassing aanvraag:
☒ advies aan CCD: XXX

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: 07-11-2016
- Datum antwoord: 29-11-2016
- Gestelde vragen en antwoorden:

Projectvoorstel

- 2.1 Categorie van het project: Aangezien uw tweede hoofddoel is om meer chirurgen de (bestaande) ELANA techniek te leren, zou ook "Hoger onderwijs of opleiding" aangevinkt moeten worden.
De categorie hoger onderwijs of opleiding is aangevinkt.
- 3.1 Achtergrond: In de eerste alinea staat: "...bij aanraking van de hersenen...". De DEC vermoedt dat u bedoelt om te zeggen: "bij beschadiging van de hersenen". Graag wijzigen.
Aanraking vervangen door beschadiging.
- 3.1 Achtergrond: Pas in de vierde alinea legt u uit wat de ELANA techniek inhoudt. Het zou prettiger leesbaar zijn als deze vierde alinea verplaatst wordt naar de tweede alinea.
Alinea 4 is nu alinea 2 geworden.
- 3.1 Achtergrond: In de vijfde alinea verwijst u naar een filmpje op de website van ELANA. De DEC zou ook graag een plaatje/visuele weergave van de techniek in het projectvoorstel opgenomen zien.
In de extra bijlage is een plaatje weergegeven van de ELANA techniek met een duidelijke Beschrijving.
- 3.1 Achtergrond: U geeft aan dat de 8 hechtingen (deels) vervangen kunnen worden door de ELANA clip techniek. Deze techniek wordt echter maar zeer kort beschreven. De DEC vindt het lastig zich daarbij een voorstelling te maken en verzoekt u dit wat uitvoeriger te beschrijven. Dit betreft immers de kern van de aanvraag.
In de extra bijlage is een plaatje weergegeven van de ELANA techniek met een duidelijke beschrijving.
- 3.1 Achtergrond: U spreekt op veel plaatsen over in vitro onderzoek, waar ex vivo onderzoek bedoeld wordt, zoals onderzoek met slachtmateriaal. Graag correct weergeven.
Dit is aangepast.
- 3.1 Achtergrond: Het is onduidelijk wat verstaan wordt onder lab experimenten. Ex vivo of in vitro experimenten aanduiden als "lab experimenten" is ongebruikelijk en wekt mogelijk misverstanden over de aard van de experimenten. De DEC verzoekt u de term "lab experimenten" niet te gebruiken.
De term 'lab experimenten' verwijderd en in vitro en ex vivo op juiste manier gebruikt.
- 3.2 Doel: Met betrekking tot de haalbaarheid zou hier vermeld kunnen worden dat de onderzoeksgroep die dit project uitvoert de ELANA techniek ook (mede) heeft ontwikkeld.
Dit is aangepast.
- 3.4 Onderzoeksstrategie: De statistiek die u toepast is voor de DEC niet helder. Er is niet aangegeven wat de uitleesparameter en variatie zijn en wat precies met elkaar wordt vergeleken. De DEC verzoekt u deze gegevens toe te voegen of de tekst over de statistische berekening te verwijderen als die niet van toepassing is. Dit geldt ook voor bijlage 1, B. De dieren.

De tekst over de statistische berekening is verwijderd.

- 3.4 Onderzoeksstrategie: U geeft aan dat: "op de [REDACTED] anastomoses per konijn kunnen worden gemaakt en op de [REDACTED] anastomoses per konijn". Dat zijn dus [REDACTED] anastomoses per konijn. Er worden echter [REDACTED] anastomoses per konijn verricht. Wat is hier de ratio van als theoretisch [REDACTED] anastomoses mogelijk zijn? Graag nader toelichten.
Er wordt maar op 1 bloedvat per konijn geopereerd, omdat we maar 1 clipje per konijn willen testen.

Bijlage 1

- Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De laatste alinea over het soort proefdier kan hier verwijderd worden. Dit staat ook al bij B aangegeven, waar het ook hoort te staan.
Dit is verwijderd.
- D. Vervanging, vermindering en verfijning: De tekst over vervanging kan worden ingekort en worden beperkt tot de kern. Graag wijzigen.
De tekst is ingekort tot de kern.
- D. Vervanging, vermindering en verfijning: U zou als vermindering nog kunnen opnemen dat er [REDACTED] anastomoses per konijn worden uitgevoerd.
Dit is toegevoegd aan de aanvraag.
- 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.
Afwijkingen van de bloedvaten in het hoofd komen frequent voor. Clipping en coiling zijn behandelopties die goed toepasbaar zijn voor de oppervlakkig gelegen vaten, maar zijn helaas niet toepasbaar bij de dieper gelegen vaten. Met de conventionele bypass behandeling zijn de dieper gelegen vaten wel te behandelen, maar hierbij moet het vat worden afgesloten, waardoor

onder andere een 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 ELANA techniek is een bypass techniek in het hoofd waarbij het ontvangende vat niet afgesloten hoeft te worden tijdens het maken van de anastomose. Bij deze techniek wordt er een donorvat uit het been gehaald en 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. Nadelen van de techniek zijn dat het uiterst nauwkeurige hechttechniek van de uitvoerder vereist en dat het, vanwege de hechtingen, alleen toepasbaar is bij bloedvaten met een diameter van 1-2 mm. Om de techniek breder en eenvoudiger toepasbaar te maken is de ELANA Clip ontwikkeld. Dit is een ring met daaronder 2 pootjes. Deze pootjes worden in het ontvangende vat geschoven en vervangt de 8 zeer moeilijke hechtingen in het hoofd en de huidige ELANA ring.

Met dit onderzoek beoogt men de ELANA techniek (breder) toepasbaar te maken voor patiënten waarvoor nu geen behandelmethode beschikbaar. Het project heeft één bijlage welke is opgedeeld in een onderzoeks- en onderwijsdeel, die gezamenlijk bijdragen aan dit doel: in het onderzoeksdeel wordt de nieuwe Clip techniek getest. Deze techniek kan er toe leiden dat de ELANA techniek ook toegepast kan worden op bloedvaten met verschillende diameters. In het onderwijsdeel wordt aan meer chirurgen de bestaande ELANA techniek geleerd. Chirurgen die de techniek leren geven belangrijke feedback over de bruikbaarheid van de techniek en over mogelijke verbeteringen. Die feedback wordt gebruikt om de bestaande techniek te verbeteren en de nieuwe techniek verder door te ontwikkelen.

De relatie tussen de subdoelen is daarmee helder en vergelijkbaar met voorbeeld 4B uit de 'Handreiking Invulling Definitie Project'. Daarom meent de DEC Utrecht dat deze aanvraag een toetsbaar project is.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën sluiten aan bij de hoofddoelstellingen.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is om de huidige ELANA techniek te verbeteren en breder toepasbaar te maken door middel van de ELANA Clip techniek en door meer chirurgen de bestaande ELANA techniek te leren. Het uiteindelijke doel van het project is om patiënten met een afwijking in de bloedvaten in de hersenen, waarvoor geen behandelmethode beschikbaar is toch 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 (potentiele) patiënten. Zoals reeds genoemd bij C1, komen afwijkingen van de bloedvaten in het hoofd komen frequent voor en is momenteel niet voor alle patiënten een behandeling mogelijk. Door de toepasbaarheid van de ELANA techniek te vergroten, door verbetering van de techniek en doordat meer chirurgen de techniek beheersen, kunnen meer (toekomstige) patiënten (beter) geholpen worden en wordt hun leven wellicht gered.

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 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 vergroot wordt, ervoor kan zorgen dat de techniek breder geëxploiteerd kan worden. Wetenschappelijke reputatie en commercieel gewin kunnen door de onderzoeker c.q. ELANA van belang geacht worden, maar dienen naar de mening van de DEC Utrecht geen rol te spelen in de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van proefdieren.

6. Er is geen sprake van substantiële milieueffecten.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd. Dit project wordt uitgevoerd door de onderzoeksgroep die zelf ook de ELANA techniek (mede) heeft ontwikkeld. De DEC Utrecht is er daarom van overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren. De DEC Utrecht is er bovendien van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project zal kunnen en blijven voldoen aan de 3V-beginselen om te voorkomen dat teveel proefdieren zullen worden ingezet en dat ze onnodig nadeel zullen ondervinden van de experimenten.

8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Het project heeft een heldere strategie, weergegeven in één bijlage. Voorafgaand aan het project zullen met in vitro en ex vivo experimenten de drie losse stappen van de ELANA Clip techniek (de Clip, de Laser Catheter en een manier om de clip en de catheter tijdelijk aan elkaar

te bevestigen) uitvoerig worden onderzocht. Vervolgens worden deze drie stappen samengevoegd, om de samenhang te testen. Om te zien of het clip techniek goed blijft functioneren als er daadwerkelijk bloed door de vaten stroomt zijn de in het voorliggende project beschreven in vivo experimenten noodzakelijk. Er zijn [REDACTED] devices ontwikkeld met verschillende diameter ranges: [REDACTED] bloedvaten. Het onderzoek zal beginnen met het device met de maatvoering [REDACTED] omdat deze aansluit op de maatvoering van de al bestaande ELANA ring techniek. Een andere methode om de ELANA techniek breder toepasbaar te maken, is door meer chirurgen op te leiden. Chirurgen zullen starten met een ex vivo training in het lab om de techniek uitvoerig te trainen en meerdere bypasses te maken. Zodra de cursist bekwaam is in de techniek zal worden geoefend op een levend dier. De chirurgen in deze trainingen geven vaak belangrijke input over de ideale gebruikswijze van de techniek, wat gezien wordt als belangrijke feedback. Op deze manier is ook het idee van de ELANA clip ontstaan.

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)

Mits de dieren niet vooraf reeds geopereerd of vasculair onderzocht zijn, is er sprake van hergebruik van dieren. De keuze hiervoor is voldoende wetenschappelijk onderbouwd en de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de dierproeven, voor de desbetreffende categorie, genoemde beperkende voorwaarden.

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. Alleen bij eventueel vechten van de dieren of bij het laatste konijn uit de kooi kan sprake zijn van solitaire huisvesting. Dit zal alleen in het uiterste geval plaatsvinden en van zo'n kort mogelijke duur zijn.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd als terminaal, omdat de dieren niet bijkomen uit de anesthesie. Alleen in het geval er toch solitaire huisvesting nodig is, dan zal dit licht ongerief met zich meebrengen.

12. De integriteit van de dieren wordt in fysiek opzicht in zeer beperkte mate aangetast vanwege het onder anesthesie brengen van de dieren en het aansluitend doden van de dieren (terminaal experiment). Mochten de dieren in het uiterste geval toch solitair gehuisvest worden, dan wordt de integriteit van de dieren ook gedragsmatig aangetast, omdat de dieren dan de mogelijkheid ontnomen wordt om op bepaalde aspecten van hun natuurlijke gedrag uit te oefenen.
13. Omdat het een terminale studie betreft zijn er terecht geen humane eindpunten gedefinieerd.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Voorafgaand aan het experiment wordt de ELANA Clip techniek uitvoerig getest met ex vivo experimenten. Voor deze experimenten worden konijnenvaten gebruik die verkregen zijn bij een consumptieslachterij. Op die manier wordt voorkomen dat er speciaal voor dit onderzoek dieren gedood moeten worden.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Voor zowel het onderzoek als het onderwijs zullen per dier ■ anastomoses gemaakt worden, waardoor het aantal benodigde dieren aanzienlijk vermindert.
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. Er is voor het konijn als diermodel gekozen omdat de diameter van de ■ en de eigenschappen (wanddikte, structuur) zeer goed overeenkomen met de bloedvaten met een grote diameter in het menselijke brein. Hetzelfde geldt voor de halsslagader en de dijbeenslagader/heupslagader van een konijn versus de bloedvaten in het menselijk brein met een kleine diameter.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Dieren van beide geslachten zullen in gelijke mate worden ingezet.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood, omdat het ontvangende bloedvat met de daarop gemaakte anastomoses wordt verwijderd en vervolgens uitvoerig geanalyseerd in het lab. De dieren worden volgens een, bijlage IV van de EU richtlijn, passende methode gedood.
20. Omdat in het projectvoorstel konijnen worden aangevraagd is de vraag over herplaatsing/hergebruik niet van toepassing.

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 het verbeteren en breder toepasbaar maken van de ELANA techniek middels onderzoek en onderwijs, teneinde een groter aantal patiënten 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 minimaal ongerief. Daar staat tegenover dat er van dit onderzoek belangrijke nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen verwacht mogen worden en dat chirurgen worden getraind in het verrichten van een complexe, levensreddende techniek. De DEC kent daar veel gewicht aan toe. Op korte termijn kunnen deze nieuwe ontwikkelingen van substantieel belang zijn voor mensen met een afwijking aan de bloedvaten in het hoofd, waarvoor geen behandelmethode beschikbaar is, anders dan de conventionele bypass methode met mogelijk ernstige consequenties. De DEC kent ook daar veel gewicht aan toe.
Afwijkingen aan de bloedvaten in het hoofd is een veel voorkomende aandoening die kan leiden tot gezondheidsklachten en een fatale bloeding in de hersenen. 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 Utrecht daar weinig gewicht aan toe. Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project bijdragen aan het optimaliseren en breder inzetbaarheid maken van de ELANA techniek. Mensen die lijden aan een bloedvatafwijking in de hersenen waarvoor geen behandeling beschikbaar is, zijn er bij gebaat wanneer met behulp van deze techniekoptimalisatie en kennisoverdracht, nieuwe devices ontwikkeld en chirurgen getraind kunnen worden. Het is aannemelijk dat de translationele doelstellingen en onderwijsdoelstellingen behaald zullen worden. Daarvoor is de inzet van proefdieren noodzakelijk, maar de onderzoekers doen al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het aantal dieren tot een minimum te beperken.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC Utrecht van oordeel dat het optimaliseren en breder inzetbaar maken 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.



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

AVD115002017827

Bijlagen

1

Datum 20 februari 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 17 januari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de Elana techniek" met aanvraagnummer AVD115002017827. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 7 februari 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Wij hebben u gevraagd de NTS op een aantal punten te herzien. U heeft de wijzigingen doorgevoerd en een nieuwe NTS aan ons toegestuurd.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project "Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de Elana techniek" starten. De vergunning wordt afgegeven van 21 februari 2017 tot en met 1 januari 2022.

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 17 januari 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.

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:
20 februari 2017
Aanvraagnummer:
AVD115002017827

Bezwaar

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

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

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

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

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

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

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

Ir. G. de Peute
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: UMC Utrecht

Adres: Postbus 12007

Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT

Deelnemersnummer: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 21 februari 2017 tot en met 1 januari 2022, voor het project "Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de Elana techniek" met aanvraagnummer AVD115002017827, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.

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

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 17 januari 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 17 januari 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 17 januari 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 17 januari 2017, ontvangen op 17 januari 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 7 februari 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Onderzoek en onderwijs naar de verbetering van de ELANA techniek				
	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) / new zealand white 3 kilo bij aanvang	85	100% Terminal	



Aanvraagnummer:
AVD115002017827

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:

AVD115002017827

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.