

Inventaris Wob-verzoek W17-07										
		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS 2017847	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	DEC advies				x			x		
7	Advies CCD		x						x	
8	Beschikking en vergunning				x		x	x		

AVD 11500 2017 847



27 JAN. 2017

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?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

Ja > Vul uw deelnemernummer in 11500
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie UMC Utrecht
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde [Redacted]
KvK-nummer 30244197
Straat en huisnummer Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht
Postbus 12007
Postcode en plaats 3501AA Utrecht
IBAN NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het rekeningnummer Universiteit Utrecht

1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters [Redacted] Dhr. Mw.
Functie [Redacted]
Afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie
Telefoonnummer [Redacted]
E-mailadres [Redacted]

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

(Titel) Naam en voorletters [Redacted] Dhr. Mw.
Functie [Redacted]
Afdeling Reumatologie & Klinische Immunologie
Telefoonnummer [Redacted]
E-mailadres [Redacted]

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- | | |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 2 - 2017 |
| Einddatum | 1 - 2 - 2022 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Preventie van pengatinfecties bij behandeling met externe fixatie
- 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	[Redacted]
Functie	[Redacted]
Plaats	Utrecht
Datum	25-01-2017
Handtekening	[Redacted]



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 24 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.

Facturering

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: asc.factuur@uu.nl. Graag info@ivd-utrecht.nl in CC plaatsen.

Met vriendelijke groet



Hoofd Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht



Format Projectvoorstel dierproeven

1. Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
2. Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
3. Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
4. 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.

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

Artrose(gewrichtsslijtage) is een groeiend sociaal-economisch probleem en resulteert uiteindelijk in dure en invasieve chirurgische gewrichtvervangende operaties. Deze ingreep is in veel gevallen geen definitieve oplossing aangezien er vaak na 10-15 jaar een revisieoperatie nodig is, met alle mogelijke complicaties zoals een verhoogde kans op infectie en het ontstaan van gecompliceerde breuken. [Felson et al. 2000, Kurtz et al. 2009, Julin et al. 2010]

Gewrichtsdistractie is recentelijk beschikbaar gekomen als gewrichtssparende ingreep voor knieartrosepatienten met bilaterale tibia-femorale artrose. Voor unilaterale artrose kan een standscorrectie van het onderbeen als gewrichtssparende ingreep worden toegepast. Als gevolg van gewrichtsdistractie kan het moment van het plaatsen van een prothese worden uitgesteld. Hierdoor zal revisiechirurgie minder vaak nodig zijn, en zullen er minder complicaties ontstaan. Ook is de behandeling kosteneffectief. [Van der Woude et al. 2016] In meerdere gerandomiseerde studies zijn gezamenlijk meer dan 70 patiënten behandeld en is er structureel weefselherstel en klinische verbetering aangetoond tot 5 jaar na de behandeling. [Intema et al. 2011, Wiegant et al. 2013, Van der Woude et al. 2016] Tijdens deze behandeling wordt het aangedane gewricht voor een periode van 6 weken ontlast middels een extern gefixeerd distractieframe. Dit frame is bevestigd aan het boven- en onderbeen met botpennen die door de huid heen steken.

Hoewel patiënten een sterk functioneel herstel doormaken na behandeling met kniedistractie, is er een sterke motivatie nodig vanuit de patiënt omdat de mobiliteit gedurende de behandeling wordt beperkt. Ondanks deze beperking, is herstel van bilaterale tibia-femorale artrose tot op heden alleen mogelijk gebleken met gewrichtsdistractie. Als indicatie voor het effect van deze behandeling, zijn er meerdere patiënten die na de behandeling ook de contra-laterale knie hebben laten behandelen met gewrichtsdistractie. Momenteel ligt de focus van de behandeling ondermeer op de verminderde mobiliteit tijdens de behandeling, zodat de behandeling aan een breder scala van patiënten aangeboden kan worden.

Daarnaast ontwikkelden 59-85% van de humane patiënten in de uitgevoerde studies pengatinfecties als belangrijkste complicatie van gewrichtsdistractie. [Intema et al. 2011, Van der Woude et al. 2016] Deze infecties treden op waar de botpennen door de huid heen steken en worden momenteel succesvol met orale antibiotica behandeld, eventueel aangevuld met pijnstilling. De toenemende problematiek met de ontwikkeling van antibiotica resistente micro-organismen vraagt echter om nieuwe methoden om de ontwikkeling van infecties te voorkomen en behandeling met antibiotica te beperken tot een minimum. [Cunha et al. 1998, Goossens et al. 2005, Wright et al. 2013]

Pengatinfecties kunnen zich zonder adequate behandeling wel ontwikkelen tot een meer ernstige infectie zoals een osteomyelitis. Dergelijke infecties kunnen ertoe leiden dat de botpennen moeten worden verwijderd, en de behandeling moet worden gestaakt. [Nguyen et al. 1986, Mahan et al. 1991, Green et al. 1984] De periode van 6 weken waarin de behandeling plaatsvindt, geeft een hoge kans op ontwikkeling van een infectie bij de open verbinding door de huid. Het voorkomen van deze infecties zou de belasting van de behandeling voor de patiënt aanzienlijk verkleinen, en het gebruik van antibiotica verminderen.

Op basis van de waargenomen complicaties bij gewrichtsdistractie is een systematische literatuurreview uitgevoerd naar de preventie van pengatinfecties bij externe fixatie. [manuscript in voorbereiding] Zes categorieën van preventieve methoden werden geïdentificeerd. Door verschillen in studieopzet, preventiemethode en het gebruik aan duidelijke definities, waren studies echter slecht vergelijkbaar. Bovendien gaf geen enkele studie voldoende bewijs voor

de effectiviteit van een specifieke methode in zowel *in vitro*, *in vivo* dierenstudies en in humane studies.

De meest kansrijk geachte methode voor preventie van pengatinfecties die in de review werd gevonden, is het aanbrengen van een lage elektrische stroom op de botpennen gedurende de behandeling. In tegenstelling tot andere methoden, is deze in verschillende op micro-organismen gerichte *in vitro* studies en in één *in vivo* geitenstudie voor dit doeleinde toegepast, waarbij klinisch relevante vermindering van infecties werd aangetoond. [Van der Borden et al. 2004, Van der Borden et al. 2005, Van der Borden et al. 2007]

De stroom is dusdanig [redacted] en deze kan [redacted]. Humane studies met deze nieuwe behandeling zijn tot op heden niet gerapporteerd. De uitgevoerde studies laten echter een aantal aspecten onderbelicht die voor een eventuele humane toepassing bij behandeling van kniedistractie verder onderzoek vereisen. Een van deze aspecten is de beperkte duur van de behandeling, waardoor het onbekend is welk effect kan worden verwacht wanneer [redacted] wordt toegepast. Er is getracht in contact om in contact te komen met de betreffende onderzoeksgroep, o.a. met het oog op niet gepubliceerde data die meer inzicht kunnen verschaffen. Deze stond niet open voor verdere uitwisseling van data.

Het exacte werkingsmechanisme van de methode is niet bekend, maar lijkt meerledig te zijn. Er zijn indicaties dat het oppervlak door toepassing van de stroom onaantrekkelijk wordt voor micro-organismen om aan het oppervlak te hechten en een biofilm te ontwikkelen, en daarmee de infectie te voorkomen. Daarnaast is niet uitgesloten dat de ionen die rond de botpennen vrijkomen, verantwoordelijk zijn voor het remmen van de bacteriegroei, of zelfs het beschadigen van de celwanden, en daarmee de ontwikkeling van een infectie voorkomen. [Van der Borden et al. 2004, Luo et al. 2005, Gabi et al. 2010]

De lokale effecten van de stroom op de botpennen en op de verschillende direct omliggende weefsels zoals het bot en de weke delen, zijn tot op heden zeer beperkt geanalyseerd. Deze informatie is echter wel essentieel voordat deze behandeling veilig humaan toegepast kan worden. Om deze aspecten te kunnen onderzoeken, is een langdurige toepassing van de nieuwe methode op levend weefsel nodig. Het gebrek aan *in vitro* modellen waarin analyse van alle betrokken weefsels mogelijk is en de bijwerkingen kunnen worden onderzocht, vereisen een eerste evaluatie in een *in vivo* dierenmodel.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

4. 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?
5. In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

Dit project heeft tot doel om de effectiviteit van de methode voor preventie van pengatinfecties door middel van het blootstellen van pengaten aan een elektrische stroom te testen voor een klinisch relevante periode. Daarnaast zal worden onderzocht of de methode gedurende een dergelijk periode kan worden toegepast zonder bijeffecten die een veilige toepassing verhinderen. Dit onderzoek levert een getest [redacted], dat aansluitend humaan getest kan worden.

Vanuit een langdurige samenwerking tussen de afdelingen Orthopedie en Reumatologie, is gewrichtsdistractie inmiddels ontwikkeld tot een regulier toegepaste behandeling voor tibia-femorale artrose. Verdere optimalisatie van de behandeling vindt daarnaast voortdurend plaats in samenwerking met de afdelingen Medische Technologie & Klinische Fysica (optimalisatie van de gebruikte medische instrumenten) en met de afdeling Medische Microbiologie (preventie en behandeling van pengatinfecties). Met de laatst genoemde wordt ondermeer de stamselectie voor deze studie uitgevoerd. Daarnaast faciliteren zij in de microbiologische analyses.

Binnen deze laatste samenwerking is de methode reeds *in vitro* getest en er worden momenteel optimalisaties van de methode uitgevoerd (*in vitro*; naar het [redacted] Bij de uitgevoerde *in vitro* experimenten is een suspensie van een [redacted]

stam blootgesteld aan een [REDACTED]. De suspensie werd blootgesteld aan de stroom middels [REDACTED] als de botpennen die in de kniedistractiebehandeling worden gebruikt. Na [REDACTED] werd de [REDACTED] van de in de suspensie [REDACTED] gemeten middels [REDACTED]. Daarnaast is het [REDACTED] geanalyseerd met confocale microscopie.

3.3 Belang

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

Gewrichtsdistractie heeft als behandeling voor eindstadium knieartrose klinische verbetering laten zien bij tenminste driekwart van de behandelde patiënten voor een periode van tenminste 5 jaar. Ook is er structureel weefselherstel op röntgenfoto's en MRI aangetoond. Hoewel patiënten de belasting van de behandeling over het algemeen vinden opwegen tegen het klinisch herstel, vereist de behandeling een sterke motivatie van patiënten. Bovendien heeft ongeveer de helft van de patiënten last van pengatinfecties als belangrijkste complicatie. Daarnaast vormen pengatinfecties bij alle andere vormen van externe fixatie, waaronder de fixatie van complexe fracturen, een veelvoorkomende complicatie. Bij gebleken geschiktheid van de te onderzoeken preventieve methode, is toepassing voor andere behandelingen dan ook aannemelijk.

Voor geen enkele andere bekende methode voor pengatinfectiepreventie is vanuit de systematische literatuurreview bekend dat er *in vivo* een gelijke of betere preventieve werking is behaald dan door toediening van een elektrische stroom. [manuscript in voorbereiding] Dit project maakt het mogelijk om deze veelbelovende methode door te ontwikkelen voor humane toepassingen.

Een humane toepassing van deze techniek zal gewrichtsdistractie als behandeling dragelijker maken, en daarmee een grotere patiëntengroep kunnen bereiken. Ook zal het gebruik van antibiotica afnemen in de preventie en de behandeling van pengatinfecties bij deze patiënten, waarmee de daarmee gepaard gaande risico's (o.a. resistentie) worden gereduceerd.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Op basis van de resultaten van de uitgevoerde systematische literatuurreview, is besloten om de toepassing van een elektrische stroom als preventiemethode voor pengatinfecties verder te onderzoeken, waarbij de effectiviteit van de preventiemethode en een veilige *in vivo* toepassing centraal staan. Daartoe zijn de condities van het elektrisch signaal in een eerste stap *in vitro* onderzocht en geoptimaliseerd. De uitgevoerde *in vitro* experimenten zijn gebaseerd op de experimenten zoals die door Van der Borden et al. zijn beschreven, en er is getracht om die resultaten in ons eigen pilotonderzoek te repliceren. Daartoe is telkens een suspensie van [REDACTED] blootgesteld aan een ander elektrisch signaal voor [REDACTED]. De uitkomsten van ons pilotonderzoek waren in lijn met de resultaten van Van der Borden et al. en zijn samen met de resultaten van de *in vivo* studie (geitenmodel) die door die groep is uitgevoerd, gebruikt om de [REDACTED] van het elektrische signaal te definiëren zoals die in dit project worden onderzocht.

In dit project wordt gestreefd naar bevestiging van de *in vitro* geoptimaliseerde condities voor toepassing van een elektrische stroom in de preventie van pengatinfecties. De meest optimale condities zoals die *in vitro* zijn bepaald, worden getest in een klinisch gelijkwaardige situatie waarbij de *in vivo* condities zoals die gelden bij humane gewrichtsdistractie behandeling waar mogelijk worden nagebootst. Gelijke [REDACTED] van botpennen zullen daarom voor de [REDACTED] worden geëvalueerd.

Preventief versus curatief

De toepassing van de elektrische stroom zal *in vivo* plaatsvinden na het aanbrengen van een besmetting in het pengat, aan het einde van de ingreep waarin de botpennen worden geplaatst.

De stamselectie gebeurt in samenwerking met de afdeling microbiologie, waarbij een stam zal worden geselecteerd die tijdens de verschillende experimenten binnen dit project kan worden onderscheiden van de bij het schaap reeds op de huid aanwezige stammen. Het pathogeen waarmee de infectie wordt geïnduceerd komt van nature in een [REDACTED] op de huid van het schaap voor, maar kan zich door het aanwezige pengat sneller tot een infectie ontwikkelen.

Omdat direct na het plaatsen van de pennen pathogenen worden aangebracht en de elektrische stroom wordt toegepast, wordt deze aanpak als preventief en niet als curatief beschouwd.

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

Model

Volgend uit de behoefte om een klinisch gelijkwaardige configuratie te testen, is er gekozen voor een toepassing van het elektrische signaal in een schapenmodel, overwegende dat:

- De anatomie van het schaap voldoende gelijkwaardig is aan de mens om de botpennen en plaatsingsmethode zoals die humaan wordt gehanteerd, toe te kunnen passen. Kleinere diermodellen, waaronder het konijn en de hond, zijn overwogen maar op basis van botafmetingen en de toepasbaarheid van de benodigde botpennen niet gekozen.
- Kans op verstoring van de testcondities door fysieke activiteit van het dier gedurende de studie beperkter is dan in toepassing in een geitenmodel (waarin een gelijke methodiek is onderzocht [Van der Borden et al. 2007]).
- Infecties met het gekozen pathogeen zullen ontwikkelen wanneer er geen interventie met antibiotica is.

Voor alle botpennen per dier wordt het [REDACTED]. Daarmee wordt gecompenseerd voor de [REDACTED] in de ontwikkeling van een botpeninfectie (verschillen tussen [REDACTED]).

Op basis van een 3-weekse toepassing van hetzelfde principe in een *in vivo* geitenmodel, waarin een elektrisch signaal is gebruikt in hetzelfde bereik als het in dit project voorgestelde elektrische signaal, is het echter aannemelijk dat er een sterk preventief effect zal worden gevonden.

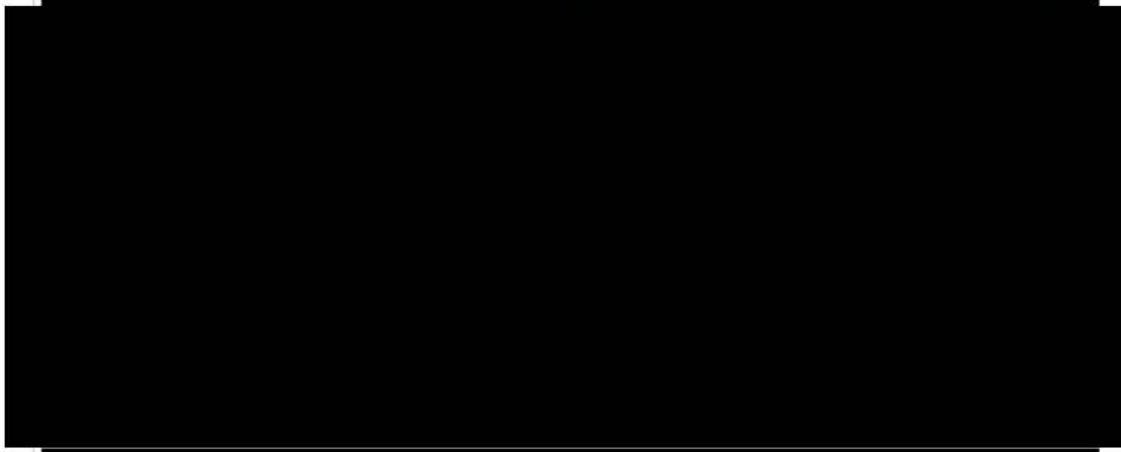
Transcutane botpennen zoals humaan toegepast, worden in een gelijke configuratie aan de laterale zijde geplaatst (onderlinge afstand en anatomische positie) zoals bij gewrichtsdistractie. Een gelijke keuze van [REDACTED] vanuit de functie als [REDACTED]. Ook is de klinisch toegepaste configuratie relevant omdat deze is [REDACTED]. Het plaatsen van de botpennen zal onder volledige narcose gebeuren.

Pengaten worden vervolgens ofwel onbehandeld, of geïnfecteerd met een met pengatinfecties geassocieerde [REDACTED]. De infectie zal direct na het plaatsen van de botpennen worden geïnduceerd tijdens de ingreep. [Van der Borden et al. 2007]

De methode is door onze onderzoeksgroep *in vitro* getest voor condities zoals die vanuit de literatuur bekend zijn [Van der Borden et al. 2004, 2005, 2007]. Daarvoor zijn, klinisch relevante, [REDACTED] gedurende een [REDACTED] terwijl deze werden blootgesteld aan verschillende [REDACTED]. De uitkomst van de experimenten, uitgedrukt in de resterende [REDACTED] en de [REDACTED] (met confocale microscopie) was in lijn met de literatuur.

Toediening elektrisch signaal

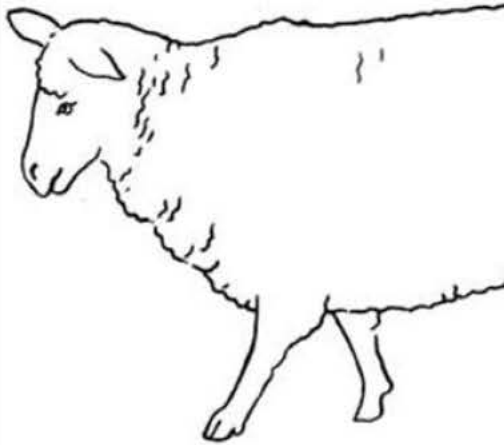
Een [redacted] voor het aanbrengen van het elektrische signaal aan de botpennen (figuur 1). Het apparaat is voor [redacted] en wordt vanuit een [redacted]. Na het plaatsen van de botpennen wordt er [redacted]. De botpennen dienen voldoende [redacted] te kunnen inspecteren en indien nodig te [redacted] wordt tijdens de ingreep voor het plaatsen van de [redacted] opgemeten, en pennen worden indien nodig [redacted].



Figuur 1 Apparaat voor het aanbrengen van een elektrisch signaal op de botpennen

De configuratie van de botpennen is gebaseerd op de humane kniedistractiebehandeling. Afwijkend daarin zullen de pennen binnen dit project aan de buitenzijde van de poot worden geplaatst (unilateraal), en niet bilateraal zoals dat humaan gebeurt. Dit is niet alleen omdat er aan de binnenzijde minder ruimte is, maar ook wordt het ongerief daardoor beperkt. Uit eerdere studies met gewrichtsdistractie in de hond (DEC 2007.III.02.029) die binnen onze groep zijn uitgevoerd, hebben we laten zien dat het ongerief van de [redacted] botpennen beperkt is.

Figuur 2 geeft een beeld van de penplaatsing, en de toepassing van het apparaat dat de pennen van een elektrisch signaal voorziet. De [redacted] worden [redacted] naast het [redacted] geplaatst, waarbij de [redacted] [redacted] [redacted]. Deze [redacted] van botpennen bij kniedistractie.



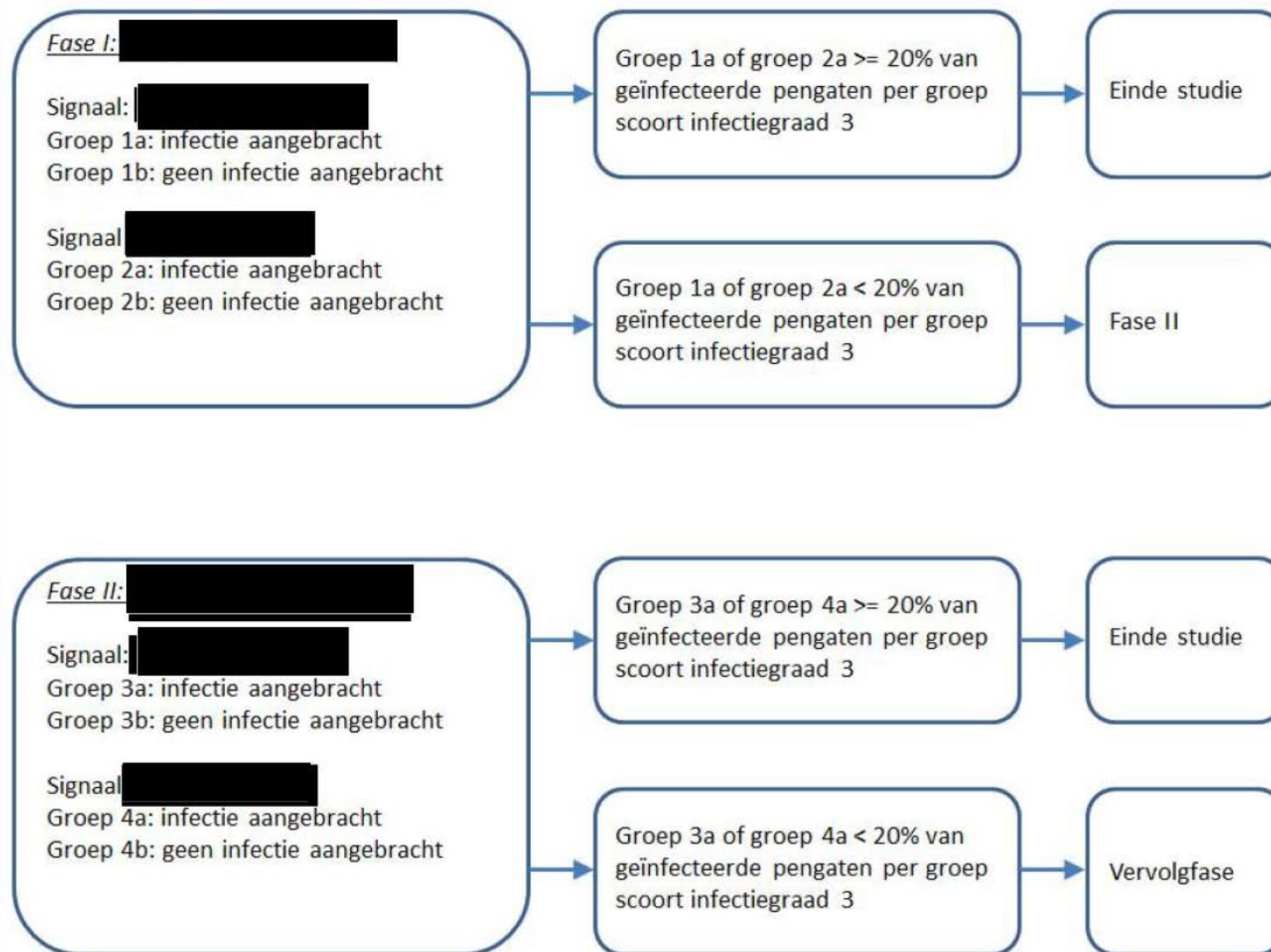
Figuur 2 De configuratie van de botpennen in [REDACTED]. [REDACTED] wordt voorzien van een apparaat dat een elektrisch signaal kan leveren

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 project heeft tot doel om vanuit *in vitro* vergaarde condities, via een dierenmodel naar een humane toepassing van een elektrisch signaal voor preventie van pengatinfecties te werken.

Fasering

De fasering van het project is schematisch weergegeven in figuur 3, waarbij de keuzemomenten om een vervolgfase te starten zijn aangegeven.



Figuur 3 Projectfasering

Fase I: Evaluatie **[REDACTED]**

De best presterende *in vitro* condities zullen *in vivo* in een schapenmodel worden getoetst in een eerste fase. Het elektrisch signaal wordt in groep 1

aangebracht op pennen waarbij een infectie van de pengaten wordt geïnduceerd. In groep 2 wordt het elektrisch signaal aangebracht zonder dat er een infectie van de pengaten wordt geïnduceerd.

Naast 2 testgroepen wordt er 1 positieve controlegroep gekozen, waarin er wel een infectie wordt geïnduceerd, maar geen elektrisch signaal wordt aangebracht. De controlegroep wordt gebruikt om aan te tonen dat het gekozen microorganisme in de gekozen periode van blootstelling daadwerkelijk een infectie van de pengaten veroorzaakt die behandeling vereist. In de vervolgfases zullen enkel testgroepen worden gevormd.

De elektrische signalen die fase I worden getest, zijn per groep:

Groep 1a: Signaal 1: [redacted]

Groep 1b: Signaal 1: [redacted]

Groep 2a: Signaal 2: [redacted]

Groep 2b: Signaal 2: [redacted]

Bij een effectiviteit lager dan 80% (percentage niet-ontwikkelde infecties) zal fase II worden gestart.

Fase II: Evaluatie [redacted]

Wanneer blijkt dat de resultaten *in vivo* onvoldoende effectief zijn, zal er een volgende fase (fase II) van dit project een *in vivo* [redacted] van het elektrische signaal worden gestart, waarbij eerst enkel een [redacted] zal worden onderzocht in twee studiegroepen.

De elektrische signalen die fase II worden getest, zijn per groep:

Groep 4a: Signaal 3: [redacted]

Groep 4b: Signaal 3: [redacted]

Groep 5a: Signaal 4: [redacted]

Groep 5b: Signaal 4: [redacted]

Bij een effectiviteit lager dan 80% zal een vervolgfase worden gestart.

Vervolg fases

Gelijk aan de opzet van fase II, kan er bij onvoldoende preventieve werking van het elektrische signaal in zowel fase I als fase II, gekozen worden voor één of meerdere vervolgfases. Wanneer dit nodig is, kan worden geconcludeerd dat de *in vitro* studies die zijn gedaan, onvoldoende transleerbaar zijn naar een *in vivo* model. De verdere optimalisatie van het elektrische signaal zal dan worden uitgevoerd in een aanvullende dierenstudie waarvoor een nieuw projectvoorstel of een aanvulling op dit project zal worden gedaan, waarbij het elektrische signaal tenminste binnen de volgende bereiken zal worden gekozen; voor signalen buiten het onderstaande bereik is bekend dat deze een veilige toepassing kunnen verhinderen:

- [redacted]
- [redacted]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Bij humane toepassing zal er altijd een pengatverzorgingsprotocol worden gehanteerd. Literatuur beschrijft zowel een positieve als een negatieve bijdrage van deze protocollen aan de ontwikkeling van pengatinfecties, waardoor effecten zoals die onder I en II zullen worden verkregen, kunnen veranderen. De combinatie van een standaard toegepast wondverzorgingsprotocol met de geoptimaliseerde condities, zullen in het laatste deel van het project worden onderzocht wanneer er onvoldoende preventieve werking is aangetoond met enkel de toepassing van het elektrische signaal..

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Schaapmodel – Preventie van pengatinfectie met een elektrisch signaal
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.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500				
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht				
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Schaapmodel – Preventie van pengatinfectie met een elektrisch signaal</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Type dierproef	1	Schaapmodel – Preventie van pengatinfectie met een elektrisch signaal
Volgnummer	Type dierproef					
1	Schaapmodel – Preventie van pengatinfectie met een elektrisch signaal					

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Experimentele aanpak

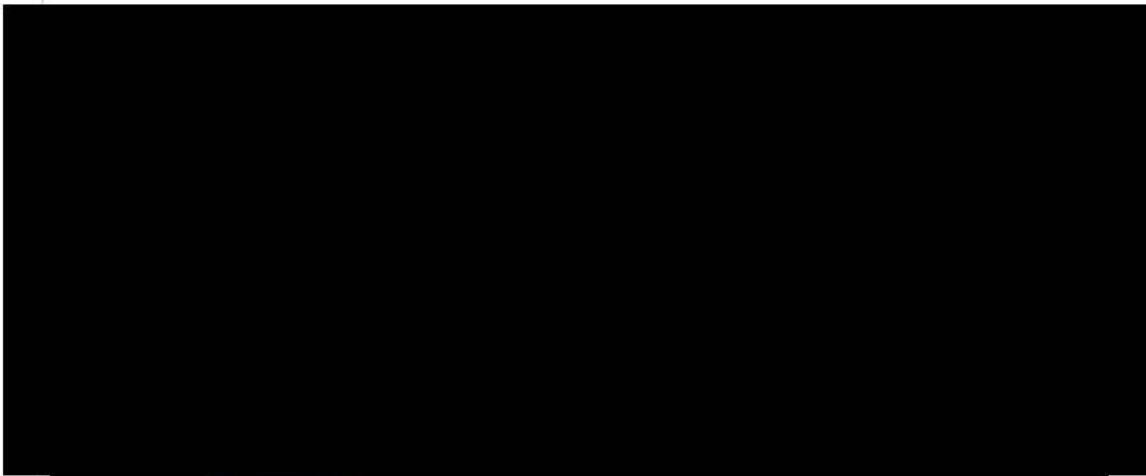
In dit project wordt een nieuwe methode voor de preventie van pengatinfecties getest op effectiviteit en negatieve bijwerkingen. De methode is gebaseerd op het blootstellen van de botpennen aan een kleine elektrische stroom. De specificaties van de methode worden geoptimaliseerd naar een [REDACTED]

Daartoe worden er in schapen botpennen geplaatst in een configuratie zoals die humaan wordt toegepast voor kniedistractie als behandeling van artrose. In

één achterpoot worden er lateraal 4 botpennen in een anatomische posities gelijk aan de humane situatie geplaatst: een set van 2 pennen in het femur en een set van 2 pennen in de tibia worden geplaatst, waarbij de [redacted], zoals dat humaan met gebruik van een boorhulpmiddel gebeurt. De pennen zijn daarnaast [redacted] die humaan worden geplaatst en kunnen in een enkele handeling worden geplaatst door de zelf-borende en zelf-tappende eigenschappen. Een kleine incisie volstaat om een botpen aan te brengen.

Methode van infectiepreventie

De botpennen worden blootgesteld aan een elektrisch signaal met een [redacted], waarvan bekend is dat er geen directe schadelijke effecten optreden. Een [redacted] [redacted] is waarneembaar en geeft vanaf [redacted] [vanuit de norm voor medische elektrische apparatuur: IEC-60479-1]. De gekozen methode maakt gebruik van een elektrisch signaal van [redacted] bij [redacted]. Dit signaal wordt door een daarvoor ontwikkeld apparaat voor [redacted] geleverd (figuur 1). [redacted] is er [redacted] nodig. Het apparaat wordt [redacted] voor [redacted], is geschikt [redacted] en wordt vanuit [redacted]

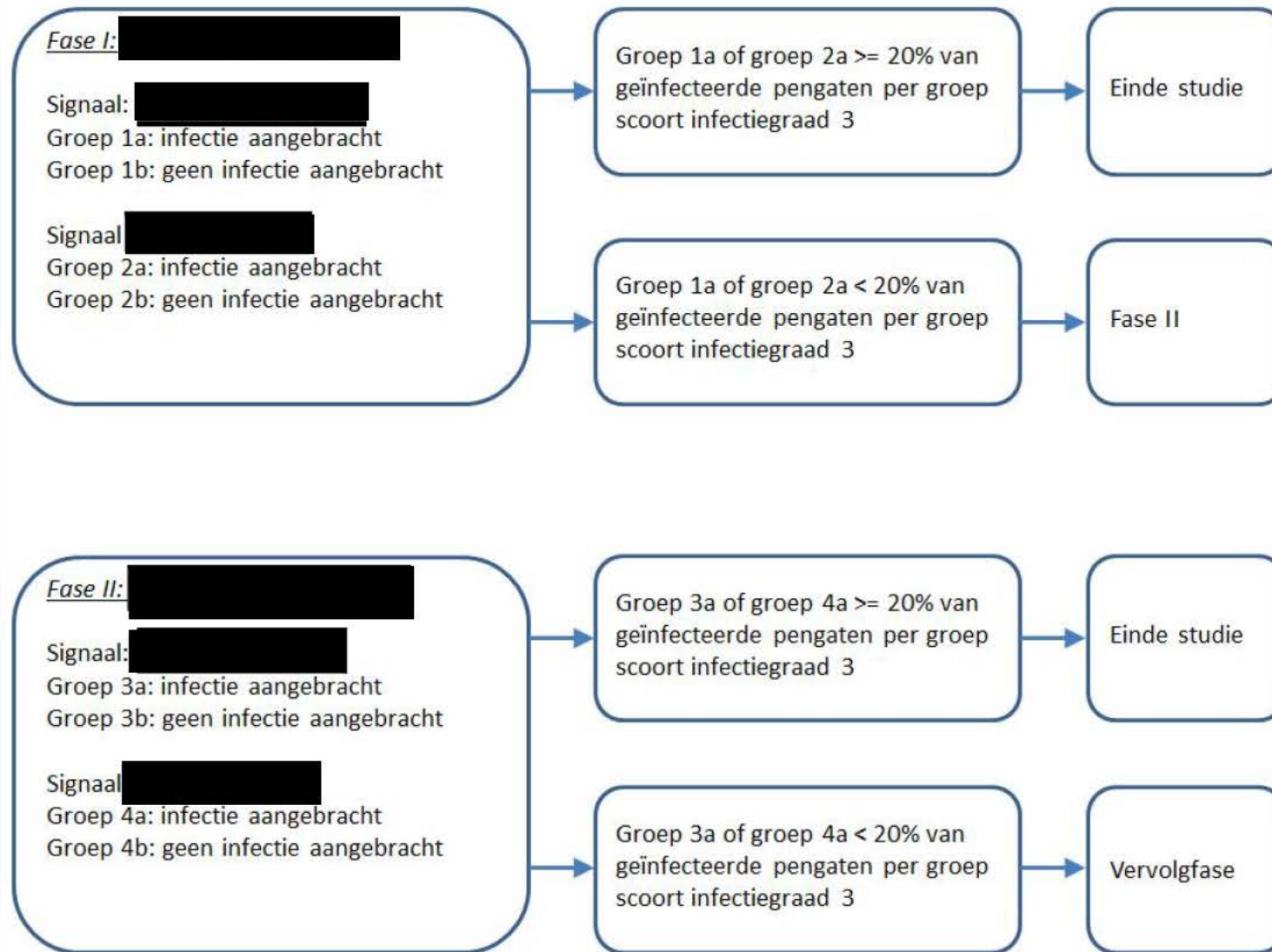


Figuur 1 *Apparaat voor het aanbrengen van een elektrische stroom op de botpennen*

Uitkomstparameters

De primaire uitkomstparameter vormt de registratie van de ontwikkelde gradatie 3 botpeninfecties voor de verschillende stroomcondities, waarmee de effectiviteit van het elektrische signaal wordt bepaald. De infectiegradatie wordt dagelijks onafhankelijk door twee onderzoekers bepaald volgens de methode zoals beschreven door Van der Borden et al. (2007). Score 1 wordt toegekend wanneer er geen tekenen van een infectie zichtbaar zijn; score 2 bij een ontsteking zonder pus; score 3 bij een ontsteking met pus. Vanaf score 2 is er sprake van een botpeninfectie en bij score 3 wordt behandeling met antibiotica gestart (elektrisch signaal blijft aanwezig) in overleg met de betrokken dierenarts. Daarnaast zal het pengat vrij worden gemaakt van de aanwezige biofilm, en dagelijks worden gereinigd voor de duur van de behandeling met antibiotica.

Per fase zal er bij een effectiviteit lager dan 80% een volgende fase worden gestart voor [redacted] van het elektrische signaal. De fasering is weergegeven in figuur 2. Voor een vervolffase zal er een aanvulling op dit project worden gedaan, of een nieuw projectvoorstel worden ingediend.



Figuur 2 *De projectfasering*

Secundair worden de weefsels rond het pengat (bot, weke delen, huid) post mortem geanalyseerd om een gedetailleerd beeld van de langdurige effecten van het elektrische signaal te bepalen.

Als secundaire analyse wordt daarnaast met microCT de verbinding tussen het bot en de botpen geanalyseerd en worden er histologische analyses uitgevoerd van de weefsels rond het pengat (bot, spier, huid).

Per dier zijn [REDACTED] die op het eindpunt als volgt worden geanalyseerd:

- Alle penverbindingen worden doorlicht (C-boog) bij opoffering.
 - i. Voor 1 pengat wordt de pen uit het bot verwijderd en getest op de aanwezigheid van levende microorganismen. De huid rond het pengat wordt verwijderd en viabiliteit van de aanwezige microorganismen wordt getest (confocale fluorescentie microscopie).
 - ii. 1 pen wordt uit het pengat verwijderd, de aanwezige biofilm wordt gefixeerd, en viabiliteit van de microorganismen wordt getest. Ook de huid rond het pengat wordt verwijderd en op viabiliteit getest. Het bot wordt geïsoleerd voor beeldvorming met microCT. De huid rond het pengat wordt verwijderd en viabiliteit van de aanwezige microorganismen wordt getest.
 - iii. Het bot met 1 pen wordt vrijgeprepareerd en beeldvorming wordt gedaan met microCT.
 - iv. De laatste pen wordt samen met de weke delen en het bot geprepareerd voor histologische analyse van het pengat.

Primaire uitkomstparameter:

- Het aantal infecties dat ontwikkeld in de studieperiode van 6 weken (plaatsing van het systeem op dag 0)

Secundaire uitkomstparameters:

- De tijd in dagen tot het ontwikkelen van een gradatie 2 en 3 infectie
- Histologie van de weefsels (bot en weke delen) rond de pengaten na terminatie
- Beeldvorming bot-botpen verbinding met röntgenfoto's en microCT

Afhankelijk van het verloop van de studie, kan er ook inzicht ontstaan in:

- Locatieafhankelijkheid in de ontwikkeling van infectie (femur versus tibia)
- Effectiviteit van de methode na antibioticagebruik

Overzicht uitkomstparameters

Dagelijks:

- Scoring van pengatinfecties
- Registratie van [REDACTED] van het pengat (controle van aanwezige elektrische signaal)

Wanneer infectiegraad 3 wordt bereikt:

- Microbiologische evaluatie van de pengaten in het geval van infectie (graad 3) ter controle

Eindpunt:

- Beeldvorming bot-botpen (röntgen/uCT)
- Histologie huidweefsel rondom pen
- Histologie botweefsel rondom pen

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.

Behandeling

De behandeling omvat het plaatsen van 1 set van 2 botpennen in het bovenbeen (femur) van het schaap, en 1 set van 2 pennen in het onderbeen (tibia) van het schaap tijdens een chirurgische ingreep. [REDACTED] tussen de [REDACTED], en er worden botpennen gebruikt zoals die in de humane klinische praktijk worden toegepast (zelf-borende en zelf-tappende botpennen, [REDACTED]). De pennensets worden aan de laterale zijde naast het kniegewricht geplaatst.

Volgend op de plaatsing van de botpennen, worden bij de dieren waar een infectie geïnduceerd moet worden, de pengaten geïnfecteerd met een [REDACTED] die bij schapen op de huid voorkomt en [REDACTED] is, waardoor een gelijkwaardig type infectie wordt verkregen. Daarbij worden de pengaten eerst droog gemaakt, waarna er [REDACTED] in het pengat wordt gedruppeld en er met een volgende stap wordt gewacht tot dit in het pengat ingetrokken is. [Van der Borden et al. 2007]

Daarna wordt aan de botpennen een [REDACTED] apparaat bevestigd voor de [REDACTED]. Dit apparaat levert het gewenste elektrisch signaal, dat per studiegroep verschilt. De specificaties van het signaal zijn voor de [REDACTED] gelijk. Het apparaat is voor [REDACTED] en wordt na [REDACTED].

Wanneer er een pengatinfectie ontwikkelt bij een dier, zal er in overleg met de betrokken dierenarts worden behandeld met antibiotica wanneer deze gradatie 3 bereikt volgens de scoringmethode die als primaire uitkomstmaat wordt gebruikt. In dat geval zal het geïnfecteerde pengat voor de duur van de antibioticakuur dagelijks worden gereinigd. Daarnaast zal pijnstilling worden gegeven wanneer dat nodig wordt geacht.

Behandelingsduur

De behandeling die in deze studie wordt gedaan, is bedoeld om de effectiviteit en veiligheid voorafgaand aan een humane toepassing te onderzoeken. Deze aspecten zijn voor het elektrische signaal onbekend voor de duur van de humane toepassing. Om die reden is de behandelingsduur in deze studie gelijk gekozen aan de [REDACTED].

In een eerste fase zal de meest effectieve frequentie worden getest van het elektrische signaal dat *in vitro* behaald is. Vervolgens worden de effecten van een [redacted] in fase II getest voor [redacted] die in fase I worden gebruikt. Bij onvoldoende effectiviteit (< 80%) zal er een vervolgfase worden gestart (als aanvulling op dit project of in een separaat projectvoorstel) waarin [redacted] van het [redacted] [redacted] worden [redacted]. Wanneer er onvoldoende effect binnen de [redacted] van het signaal wordt behaald, zal de combinatie van [redacted] [redacted] met een [redacted] worden getest.

Indeling studiegroepen per fase

Fase I: Evaluatie [redacted]

De twee elektrische signalen die *in vitro* het meest effectief bleken, worden in fase I getest. Daarnaast zal er een positieve controlegroep worden gevormd.

Groep 1a: Signaal 1: [redacted], zie ook figuur 3), infectie aangebracht

Groep 1b: Signaal 1: [redacted] geen infectie aangebracht (negatieve controle)

Groep 2a: Signaal 2: [redacted] infectie aangebracht

Groep 2b: Signaal 2: [redacted] geen infectie aangebracht (negatieve controle)

Groep 3: Positieve controlegroep: botpennen worden geplaatst, een infectie wordt geïnduceerd, een apparaat voor toediening van stroom wordt aangebracht. Er wordt geen elektrische stroom toegediend.

Figuur 3 Weergave van de [redacted]) van het hele [redacted]

Fase I

Groep 1a: [REDACTED]

- Infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Groep 1b: [REDACTED]

- Geen infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Groep 2a: [REDACTED]

- Infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Groep 2b: [REDACTED]

- Geen infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Groep 3: positieve controle

- Infectie geïnduceerd
- Geen elektrisch signaal

Figuur 4 Overzicht van testgroepen en testcondities die op basis van *in vitro* resultaten gekozen zullen worden in een eerste fase van het project.

Fase II: Evaluatie 150uA signaal met variërende signaalfrequentie

Groep 4a: Signaal 3: [redacted]), infectie aangebracht
Groep 4b: Signaal 3: [redacted]), geen infectie aangebracht (negatieve controle)

Groep 5a: Signaal 4: [redacted] infectie aangebracht
Groep 5b: Signaal 4: [redacted] geen infectie aangebracht (negatieve controle)

Fase II

Groep 1a: [redacted]

- Infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Groep 1b: [redacted]

- Geen infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Groep 2a: [redacted]

- Infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Groep 2b: [redacted]

- Geen infectie geïnduceerd
- Elektrisch signaal

Figuur 5 Overzicht van testgroepen en testcondities die op basis van *in vitro* resultaten gekozen zullen worden in de tweede fase van het project.

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

De primaire uitkomst is de categorische scoring (1-3) van de infectie per pengat, die door 2 onderzoekers per pengat dagelijks zal worden bepaald.

Daaruit volgen maximaal 6 categorische variabelen. In overleg met [redacted], eveneens [redacted], is een algemene vuistregel waarbij een categorische score van meer dan 5 punten als een continue variabele mag worden beschouwd.

Op basis van deze vuistregel en de *in vivo* studie waarin de preventiemethode is getest in een geitenmodel [Van der Borden et al. 2007], is de volgende sample-size berekening uitgevoerd:

Bij een score van 2 of 3 is er sprake van een pengatinfectie. De resultaten van de studie door Van der Borden et al. (2007) voor de score 2 zijn als volgt:
1 uit de 9 botpennen heeft een graad 2 infectie in de behandelde groep = 11.11%
8 uit de 9 botpennen hebben een graad 2 infectie in de onbehandelde groep = 88.89%

Vanuit het oogpunt van optimalisatie, wordt een verschil in uitkomst tussen 2 elektrische signalen als relevant verschil beoordeeld wanneer er een minimale effectgrootte van 0.8 wordt waargenomen tussen twee testgroepen. Er is een alpha van 0.05 en een power van 0.8 gekozen waarbij 2 onafhankelijke groepen worden vergeleken op 1 primaire uitkomstparameter. Daarnaast is er op basis van de literatuur geen indicatie dat een elektrisch signaal de ontwikkeling van een pengatinfectie kan stimuleren, wat de volgende eenzijdige analyse rechtvaardigt.

De analyse is uitgevoerd met G*Power 3.1.9.2:

z tests – Proportions: Difference between two independent proportions

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Tail(s)	= One
	Proportion p2	= 0.1111
	Proportion p1	= 0.8889
	α err prob	= 0.05
	Power (1- β err prob)	= 0.8
	Allocation ratio N2/N1	= 1
Output:	Critical z	= -1.6448536
	Sample size group 1	= 4
	Sample size group 2	= 4
	Total sample size	= 8

Per testgroep worden er 5 dieren gebruikt om de effectiviteit aan te tonen. Daarin is 1 extra dier meegenomen om eventuele uitval door complicaties op te kunnen vangen.

B. De dieren

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

Binnen deze studie zullen volwassen schapen worden gebruikt die afkomstig zijn uit de veehouderij. Er wordt aangenomen dat de primaire uitkomstmaat binnen deze studie onafhankelijk is van het geslacht. Echter, op basis van de beschikbaarheid van dieren wordt verwacht dat er volwassen vrouwelijke worden gebruikt. Hoewel de herkomst van de dieren naar verwachting geen invloed heeft op de primaire uitkomstmaat, zijn er voldoende dieren beschikbaar vanuit een dicht bij het dierenlaboratorium gelegen bedrijf, wat de voorkeur geniet op basis van de logistieke mogelijkheden.

In iedere projectfase zijn er 5 dieren per testgroep nodig om de effectiviteit van de methode aan te tonen, waarbij een volgende optimalisatiestap na fase II alleen zal worden uitgevoerd wanneer er een effectiviteit van minder dan 80% tussen de onderzochte condities wordt gevonden. Door een beperkt bereik van de condities van het elektrisch signaal, zal het aantal fases beperkt blijven. Bij het volledig doorlopen van fase I en II van het project, zullen daar 5×5 (fase I) + 4×5 (fase II) = 45 dieren voor nodig zijn. Voor iedere volgende fase zullen $4 \times 5 = 20$ dieren nodig zijn. Een maximum van twee aanvullende fases is ingeschat op basis van de uiterste karakteristieken die voor het elektrische signaal kunnen worden gekozen.

Op basis van fase I, II, en twee aanvullende fasen, zal er binnen deze studie een totaal van 85 dieren nodig zijn.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: De methode die in dit project wordt onderzocht is voorafgaand geoptimaliseerd in *in vitro* studies. Die condities kunnen echter niet de complexe afweermechanismen die in een levend organisme aanwezig zijn. Ondanks de zeer goede *in vitro* resultaten, zal de effectiviteit ook in een representatieve omgeving moeten worden bevestigd. Daarnaast is de toepassing *in vivo* onvoldoende bekend om uit te sluiten dat er bijwerkingen optreden die bij humane toepassing uitgesloten moeten worden. Het testen in het gekozen dierenmodel is om die redenen essentieel voor de voorgestelde periode van 6 weken.

Vermindering: Door de optimalisatie die tijdens *in vitro* studies is uitgevoerd, is er een goede indicatie van de benodigde specificaties voor de nieuwe methode. In een stapsgewijze aanpak zullen de optimale specificaties voor de *in vivo* toepassing verder worden bepaald, waarbij een maximaal effect bij een minimale blootstelling wordt nagestreefd.

Om dat te bepalen zullen de condities stapsgewijs worden aangepast. Er zal gelden dat een grotere afwijking van de tijdens *in vitro* behaalde resultaten tot het testen van meer condities in het dierenmodel zal leiden (meer fases). Het aantal condities dat kan worden getest in het bereik waarvan geen bijeffecten bekend zijn, is echter beperkt.

Verfijning: In dit project wordt er gestuurd op optimalisatie van de preventiemethode om een humane toepassing mogelijk te maken. Vanuit die gedachte is er gekozen voor een configuratie van botpennen zoals die humaan wordt toegepast. Dit vereist een diersoort waarbij de anatomie deze configuratie toelaat. Dit beperkte de opties tot het schaap of de geit. Verder is overwogen dat er voor de duur van de experimenten [REDACTED], waarvan de pengaten

zullen worden geïnfecteerd. Fysieke activiteit van het dier kan de kans op kruisbesmetting vergroten. Daarnaast verhoogt fysieke activiteit de kans op beschadiging van de aangebrachte botpennen (al zullen deze worden afgeschermd), en daarmee op schade bij het dier. Op basis van deze overweging is de keuze voor het schaap gemaakt.

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 in principe in groepsverband gehuisvest.

De ingreep gebeurt onder volledige narcose. Indien er een infectie graad 3 ontwikkelt, zal er in overleg met een dierenarts behandeld worden met antibiotica, en indien nodig pijnstilling worden gegeven.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

Op basis van literatuur en *in vitro* behaalde resultaten: < 10%.

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.

Ingeschat ongerief gedurende de studie:

- Anesthesie voor botpenplaatsing en offeren: matig
- Risico op trauma ter hoogte van botpen: licht
- Ontwikkelen van pengatinfecties: matig
- Dagelijkse scores: licht

Cumulatief wordt het risico ingeschat op matig.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Histologie van de betrokken weefsels (bot, weke delen, huid) postmortem ten behoeve van de langetermijneffecten van de toegepaste methode.

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht

[Redacted]

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
AVD115002017847

Bijlagen

2

Datum 26 januari 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 25 januari 2017. Het gaat om uw project "Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD115002017847. 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).

Datum:

26 januari 2017

Aanvraagnummer:

AVD115002017847

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
26 januari 2017
Aanvraagnummer:
AVD115002017847

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker
Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: Reumatologie & Klinische Immunologie
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 februari 2017
Geplande einddatum: 1 februari 2022
Titel project: Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose
Titel niet-technische samenvatting: Preventie van pengatinfecties bij behandeling met externe fixatie
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: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Utrecht
Datum: 25 januari 2017

Datum:
26 januari 2017
Aanvraagnummer:
AVD115002017847



> 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
AVD115002017847
Bijlagen
2

Datum 26 januari 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur
Factuurdatum: 26 januari 2017
Vervaldatum: 25 februari 2017
Factuurnummer: 170847
Ordernummer: CB. 841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002017847	€ 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.



> 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
AVD115002017847
Bijlagen
2

Datum 26 januari 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur
Factuurdatum: 26 januari 2017
Vervaldatum: 25 februari 2017
Factuurnummer: 170847
Ordernummer: CB. 841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD115002017847	€

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.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2016.II.550.021
2. Titel van het project : Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose
3. Titel van de NTS : Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose

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: 09-09-2016
- aanvraag compleet:
- in vergadering besproken: 21-09-2016 en 24-10-2016
- anderszins behandeld:
- termijnonderbreking(en) van / tot : 26-09-2016/12-10-2016 en 31-10-2016/10-01-2017
- besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- aanpassing aanvraag:
- advies aan CCD: 11-01-2017

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

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum: 24-10-2016
- Plaats: Utrecht
- Aantal aanwezige DEC-leden: 5 leden
- Aanwezige (namens) aanvrager: verantwoordelijk onderzoeker en overige betrokken onderzoeker
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
 - Hoe weet de onderzoeker of de infectie door een huidbacterie komt of door de agens die wordt aangebracht? Onderzoeker geeft aan dat het voor het experiment eigenlijk niet relevant is. Het gaat erom dat zij kunnen aantonen dat zich een infectie ontwikkelt en dat zij er iets aan kunnen doen. De voorkeur gaat uit naar een infectie bij alle dieren van dezelfde stam. Het geeft wel extra informatie als de onderzoeker kan zeggen welke

bacterie de infectie veroorzaakt heeft. De keuze voor de bacterie is nog niet gemaakt. Het zal in ieder geval een bekende stam zijn, welke geselecteerd zal worden met behulp van de afdeling microbiologie. Waarschijnlijk zal de meest [REDACTED] worden. De keuze voor de stam en de criteria waarop deze keuze berust dienen te worden opgenomen in het projectvoorstel.

- De schapen komen van XXX, dat zijn Texelaars, geen melkschapen. De DEC vraagt zich ook af wat de belasting is voor de schapen? Onderzoeker geeft aan dat zij nog geen ervaring hebben met schapen, wel met honden. Van honden is bekend dat zij niet veel last hebben gehad en de verwachting is dat het schaap dat ook niet zal hebben. De meeste last zullen ze van de [REDACTED] hebben. De reden van de keuze voor het schaap is omdat het een rustig dier is, het goedkoper is dan de hond en gebruik van de hond maatschappelijk gevoeliger ligt.
 - Bijlage 1, figuur 2: Het is de DEC niet helder waarom in fase I [REDACTED] wordt gebruikt en in fase II [REDACTED] [REDACTED] A is een in vitro conditie en komt uit de literatuur. Hiermee is in vitro reeds aangetoond dat de resultaten vergelijkbaar zijn. Wat is precies de vervolgfase? Dat ligt aan de resultaten van het voorliggende project. Als er geen goede resultaten zijn dan gaat men misschien wel helemaal opnieuw beginnen en andere aspecten bekijken. Maar het kan ook zijn dat er sterke aanwijzingen zijn dat bepaalde condities heel effectief zijn en dat een wijziging of vervolg project geschreven zal worden. Veel is nog onduidelijk.
 - Wat wordt met de term [REDACTED] bedoeld?
Binnen een [REDACTED] laten plaatsvinden, dan is het [REDACTED] Gekozen is voor een [REDACTED] om beide [REDACTED] te geven en is ook het [REDACTED] hetzelfde. De [REDACTED] van het [REDACTED], een kleine afbeelding hiervan zou verhelderend werken.
 - Waarom is dit onderzoek niet eerder uitgevoerd n.a.v. de positieve publicatie in 2007? Dat is voor de onderzoekers onbekend. De oorspronkelijke onderzoeker is niet traceerbaar en de overige leden hebben geen behoefte om in contact te treden. Er is gezocht naar unpublished data, maar niet gevonden. In vitro data ondersteunen de eerdere resultaten. Het is verstandig dit in de aanvraag op te nemen, zodat het tijdsgat verantwoord wordt.
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 26-09-2016
- Datum antwoord: 12-10-2016
- Gestelde vragen en antwoorden:

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: De DEC vraagt zich af of dit onderzoek niet direct in mensen uitgevoerd kan worden. De meerwaarde van dit onderzoek waarbij proefdieren gebruikt worden is de DEC namelijk niet helder. Graag toelichten.

De meerwaarde van een onderzoek waarbij proefdieren worden gebruikt boven het uitvoeren van een onderzoek direct op mensen, hebben wij beschreven in de laatste 3 alinea's van 3.1. Het exacte werkingsmechanisme van stroom op pengatinfecties is onbekend, waardoor de effecten voor een klinisch relevant [REDACTED] bij de gewrichtsdistractie behandeling niet kunnen worden voorzien op basis van de eerder door Van der Borden uitgevoerde geitenstudie, waarin de methode voor een [REDACTED] van slechts [REDACTED] is getest. Daarnaast is het onbekend welke verdere effecten de toepassing van een lage stroom heeft op de weefsels rond de botpen. Eventuele effecten van de methode op [REDACTED] van de botpen in het bot zullen ook worden bestudeerd. Deze aspecten worden binnen dit projectvoorstel wel meegenomen. Graag willen we benadrukken dat de opzet van deze dierenstudie translationeel van aard is, met het primaire doel om de voorgestelde methode [REDACTED] verfijnen tot een veilig en effectieve humane techniek.

- 3.1 Achtergrond: De DEC vraagt zich af of er sprake is van samenwerking met de kliniek en of de mogelijkheid voor het direct uitvoeren van dit onderzoek in de mens met een clinicus besproken is. Ook vraagt de DEC zich af of het onderzoek wordt uitgevoerd in het kader van werkzaamheid en/of veiligheid en of er industrie bij betrokken is. Graag toelichten en zo nodig ook het DEC-formulier nader invullen.

De samenwerking met de kliniek staat beschreven in de tweede alinea van 3.2. Zowel klinisch microbiologen als orthopeden uit het UMC Utrecht zijn betrokken bij de totstandkoming van dit project. Door klinici binnen die disciplines is een directe humane toepassing overwogen. Door de onbekende lange termijn effecten en beperkte focus in de eerder gepubliceerde artikelen is dat als onverantwoord beoordeeld, onder meer doordat het onbekend is wat de effecten op de verbinding tussen de botpen en het bot zijn. Het risico van bijvoorbeeld het uitbreken van een botpen uit het bot door het toepassen van de voorgestelde methode moet worden uitgesloten. Als dit humaan gebeurt, kan dit resulteren in ernstige consequenties voor de patiënt. In dit stadium is er geen industrie betrokken, het is een volledig academisch initiatief; dat zal na humane toepassing mogelijk wijzigen om het product daadwerkelijk te valoriseren.

- 3.1 Achtergrond: U spreekt over een gebrek aan in vitromodellen, maar haalt later toch zaken aan die gebaseerd zijn op eerder uitgevoerd in vitro-onderzoek. Graag verhelderen. *Het ontbreekt met name aan in vitromodellen die alle bij pengatinfecties betrokken weefsels meenemen, zoals dat in de laatste alinea van 3.1 is genoemd. Het aangehaalde in vitro-onderzoek richt zich op de effecten van de methode op de [REDACTED] van de [REDACTED]*

██████████ betrokken micro-organismen. Het is echter niet bekend, of de methode invloed heeft op de weefsels rond het pengat. Dat complexe milieu waarbij o.a. bot-, spier-, vet-, en huidweefsel betrokken zijn, kan niet voldoende worden weerspiegeld door de bestaande in vitro-modellen. Daar leent een in vivo-model zich beter voor.

- 3.1 Achtergrond: In de laatste zin van de 5e alinea zegt u dat het voorkomen van infecties het comfort voor de patiënt vergroot. Het woord 'comfort' vindt de DEC hier niet op zijn plaats. Dit geldt eveneens voor de NTS. De DEC raadt u aan dit anders te formuleren. *Het behandelen van knieartrose met kniedistractie is belastend voor de patiënt. Dit komt vooral doordat de patiënt belemmerd wordt in zijn dagelijks handelen door het aanwezige distractieframe. De gebruikte botpennen hebben daar een groot aandeel in. Het algemene beeld dat wij als terugkoppeling van onze patiënten ontvangen, laat zien dat patiënten zonder pengatinfecties de dagelijkse handelingen goed kunnen uitvoeren. Patiënten mét pengatinfecties zijn echter veel sterker beperkt. De zinnen waarin van comfort werd gesproken zijn herschreven.*

- 3.2 Doel: Het is de DEC niet duidelijk wat precies in vitro is getest en hoe de methode precies is getest. Dit geldt ook voor het in vitro onderzoek genoemd in 3.4. Graag toelichten.

Het in vitro-onderzoek dat is uitgevoerd, is gebaseerd op het in vitro werk van Van der Borden et al. De resultaten die door die groep zijn gepubliceerd, werden als indrukwekkend en hoopvol gezien, en er is in eerste instantie getracht om deze resultaten binnen ons eigen pilotonderzoek te repliceren. Het onderzoek omvat het kweken van met pengatinfectie geassocieerde bacteriestam bij ██████████ stroomcondities. Het pilotonderzoek is uitgevoerd met een suspensie van een ██████████ bij respectievelijk ██████████. De suspensie werd blootgesteld aan de stroom ██████████ zoals dat wordt gebruikt voor de botpennen in de kniedistractiebehandeling ██████████. Na ██████████ is de ██████████ in de suspensie gemeten middels ██████████ en is het ██████████ geanalyseerd middels confocale microscopie. De effecten die in het pilot-onderzoek werden waargenomen, waren in lijn met de resultaten zoals die door Van der Borden et al. zijn gepubliceerd. De uitkomsten zijn, samen met de effecten van de door Van der Borden et al. uitgevoerde in vivo-studie (geitenmodel), gebruikt in het definiëren van de condities zoals die in dit project worden onderzocht.

- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC vraagt zich af of u overwogen heeft om ook een groep met device maar zonder infectie mee te nemen (negatieve controle). Graag toelichten. *Er wordt voor iedere conditie inderdaad een groep met device maar zonder infectie meegenomen. Dit was in 3.4.3 onvoldoende duidelijk en onjuist weergegeven in de bijlage beschrijving dierproeven. Dit is aangepast.*

- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC vraagt zich af waar de genoemde power op gebaseerd is. Graag toelichten.

Wij nemen aan dat de 80% effectiviteit wordt bedoeld waarop de start van een volgende fase is gebaseerd. De overwegingen hierover zijn verderop toegelicht.*

- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC zou graag een illustratie zien om een indruk te krijgen van hoe de pennen in het gewricht zitten, gebaseerd op de referentie van Van der Borden et al. (2007). Dit geeft de DEC een indruk van het mogelijke ongerief. Graag toevoegen. *Een dergelijk figuur is beschikbaar in de bijlage Beschrijving dierproeven, figuur 2. De penplaatsing zoals voorgesteld in dit project, zijn niet op basis van Van der Borden et al. (2007) omdat daar niet specifiek werd gekeken naar de penposities voor de kniedistractiebehandeling. Anders dan in de configuratie zoals die voor kniedistractie wordt gebruikt, is dat er enkele unilateraal pennen worden geplaatst. Dit is niet alleen door de beperktere ruimte aan de mediale zijde, maar ook om het ongerief te verminderen. Eerdere studies met gewrichtsdistractie in de hond (DEC 2007.III.02.029; waarbij dus een volledig frame is geplaatst met pennen mediaal en lateraal op het boven en onderbeen) hebben laten zien dat het ongerief van de pennen beperkt is.*
- 3.4 Onderzoeksstrategie: De DEC vraagt zich af of de onderzoeker rekening houdt met de reeds op de huid van het schaap voorkomende bacteriën die ook een infectie kunnen veroorzaken. Graag toelichten. *Er is rekening gehouden met de op de huid aanwezige bacteriën bij het schaap. In één van de studiegroepen wordt gekeken naar de effecten van de methode op de weefsels rond de pengaten zonder dat er een infectie wordt geïnduceerd. Dit geeft een beeld van de ontwikkeling van pengatinfecties vanuit de reeds op de huid aanwezige bacteriën. De groepen die met een externe bron van bacteriën worden geïnfecteerd, ontvangen een [REDACTED] waarvan bekend is dat deze bij schapen van nature voorkomt, en [REDACTED] is. Dit is een belangrijk criterium om een [REDACTED] te kunnen [REDACTED]. Door deze methode zo te gebruiken hebben we een betere standardisatie van de ontwikkeling van een pengatinfectie en kunnen we met minder dieren onze vraag beantwoorden. De selectie van de bacteriestam gebeurt in samenwerking met de afdeling klinische microbiologie.*
- 3.4 Onderzoeksstrategie, 3.4.1: U noemt dat meer dan de helft van de dieren een infectie ontwikkelt, terwijl in 3.1 wordt gesproken over 59-85%. Dit is beduidend meer dan de helft, dus hier is een herformulering op zijn plaats. Graag aanpassen. *De in 3.1 genoemde percentages (59-85%) hebben betrekking op humane patiënten die met kniedistractie zijn behandeld. Dit betreft dus andere waarden. We hebben dit in de tekst verhelderd.*
- 3.4 Onderzoeksstrategie, 3.4.2: De DEC verzoekt u de zin 'voor alle botpennen...femur en tibia).' anders te formuleren, omdat deze zo niet begrijpelijk is. *Deze zin is nu geformuleerd als: Het elektrisch signaal wordt per dier gelijk gekozen voor [REDACTED]. Daarmee worden eventuele verschillen in [REDACTED] effecten meegenomen [REDACTED].*
- 3.4 Onderzoeksstrategie, 3.4.3: Het is de DEC niet duidelijk waarom er in vervolgfases geen controlegroep meer meegenomen zal worden. Graag toelichten. *In de vervolgfases zal geen positieve controlegroep worden meegenomen. Deze groep is in de eerste fase gekozen om aan te tonen dat er bij infectie met de gekozen bacteriestam een*

pengatinfectie ontwikkeld. Wanneer die keuze is bevestigd, dan zal die controle in de vervolgfases niet worden gedaan. Daardoor zal ook het aantal benodigde dieren en het ongerief worden beperkt.

- 3.4 Onderzoeksstrategie, 3.4.3: De DEC vraagt zich af waar de genoemde <80% effectiviteit op berust, graag toelichten.
** De effectiviteit van 80% zoals die in 3.4.3 is beschreven, is "een educated guess". Daarin is meegewogen dat een hoge effectiviteit nodig is om deze klinisch relevant te maken. Daarnaast is er in de in vivo-studie (geitenmodel) een zeer hoge effectiviteit beschreven. De wijzigingen in het wondverzorgingsprotocol die wij hebben gemaakt voor onze kniedistractie-patiënten, hebben een reductie van pengatinfecties-incidentie opgeleverd van 88% naar 55% van de patiënten. De toepassing van deze methode zal een sterkere reductie moeten geven om rendabel te zijn. Wanneer deze effectiviteit niet wordt gehaald, maar er aanwijzingen zijn dat deze wel kan worden gehaald door bijvoorbeeld het wijzigen van de stroomcondities, dan zal worden overwogen om dit project uit te breiden. Op basis van het reeds gepubliceerde werk, wordt daar vooralsnog niet vanuit gegaan.*
- 3.4 Onderzoeksstrategie, 3.4.3: De DEC verzoekt u de go/no go-momenten duidelijker te beschrijven.
De go/no-go momenten zijn gebaseerd op de effectiviteit van de gekozen elektrische signalen in de verschillende groepen. Wanneer deze effectiviteit niet wordt gehaald, zal worden geconcludeerd dat toepassing van de methode onder andere condities te complex en niet rendabel is. Dit is inzichtelijk gemaakt in figuur 3 van het projectvoorstel.
- 3.4 Onderzoeksstrategie, 3.4.3: De DEC verzoekt u de proefopzet in zijn geheel uitgebreider toe te lichten, waarbij ook de informatie met betrekking tot [REDACTED] en dergelijke wordt verduidelijkt. Zo vraagt de DEC zich bijvoorbeeld af hoe u bijvoorbeeld de [REDACTED] van het elektrisch signaal [REDACTED]. Dit is momenteel niet navolgbaar, hetgeen absoluut vereiste is voor het maken van een ethische afweging. Graag toelichten.
De proefopzet is uitgebreid en de [REDACTED] in het elektrisch signaal per studiegroep is beschreven.

Bijlage 1

- Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC verzoekt u de genoemde fases te definiëren. Dit geldt ook voor kopje 'B. De dieren'.
De projectfases zijn inzichtelijk gemaakt in figuur 2 van de bijlage.
- B. De dieren: De DEC heeft het idee dat u gewone schapen bedoelt in plaats van melkschapen, omdat laatstgenoemde niet veel voorkomen in Nederland en bovendien beweeglijker zijn dan gewone schapen. Graag toelichten en eventueel aanpassen. Tevens dient u ook in de bijlage aan te geven dat voor het schaap gekozen wordt (in plaats van de geit) omdat een schaap minder beweeglijk is. Dit wordt nu alleen in de NTS genoemd.
De schapen die wij voor ons onderzoek willen gebruiken, zijn in overleg gekozen met een dierenarts binnen het gezamenlijk dierenlaboratorium waar deze studie zal plaatsvinden.

De schapen zijn beschikbaar vanuit een dicht bij het laboratorium gelegen bedrijf. Het is echter zo dat gewone schapen voor dit onderzoek ook gebruikt kunnen worden, en de keuze is vooral gebaseerd op de gunstige logistieke mogelijkheden. De keuze voor het schaap op basis de beweeglijkheid zal in de aanvraag worden toegelicht zoals dat ook in de NTS is opgenomen.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

- Datum vragen: 31-10-2016 (n.a.v. gesprek)
- Datum antwoord: 09-01-2017
- Gestelde vragen en antwoorden:
Projectvoorstel
 - Algemeen: De DEC raadt u aan duidelijk in de aanvraag te vermelden wat bedoeld wordt met vervolgfase, zodat eventuele verwarring voorkomen wordt.
Dit is opgenomen in het projectvoorstel.
 - 3.1 Achtergrond: De DEC raadt u aan in de aanvraag op te nemen dat u heeft geprobeerd met de onderzoeker van de publicatie in 2007 in contact te komen en dat u heeft gezocht naar unpublished data.
Dit is opgenomen in het projectvoorstel.
 - 3.4 Onderzoeksstrategie: Tevens verzoekt de DEC u in de aanvraag de keuze voor het gebruik van de bacteriestam te onderbouwen en de criteria te noemen waarop deze keuze berust. Ook graag benoemen of en hoe u onderscheid maakt tussen de huidbacterie en het aangebrachte agens.
Dit is opgenomen in het projectvoorstel.
 - 3.4 Onderzoeksstrategie: Graag kort uitleggen, met behulp van een kleine tekening, wat wordt bedoeld met XXXXXXXXXX
Er is een figuur opgenomen in het projectvoorstel.

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. Het project is gericht op het onderzoeken van de werkzaamheid en belasting van een nieuwe behandeling voor penguinfecties, een infectie die kan optreden als gevolg van gewrichtsdistractie van de knie. Het uitvoeren van een gewrichtsdistractie is een gewricht besparende ingreep bij patiënten met een artrose van de knie. De gewrichtsdistractie wordt uitgevoerd met pennen die in het bot bevestigd worden. Een veel voorkomende complicatie (59-85%) is het optreden van infecties op de plaats waar de botpennen door de huid heen steken. Met antibiotica is een goede behandeling van de infectie mogelijk, maar de toenemende problematiek met de ontwikkeling van antibiotica resistente micro-organismen vraagt om een andere aanpak. In 2007 zijn door een andere onderzoeksgroep in vitro studies en een in vivo geitenstudie uitgevoerd, waarbij een klinisch relevante vermindering van infecties werd aangetoond door het toebrengen van een lage hoeveelheid elektrische stroom op de botpennen. De uitgevoerde studies laten echter een aantal aspecten onderbelicht die voor een eventuele humane toepassing bij behandeling van artrose van de knie d.m.v. distractie verder onderzoek vereisen. Een van deze aspecten is de beperkte duur van de behandeling in de studie uit 2007, waardoor het onbekend is welk effect kan worden verwacht wanneer deze voor de gehele duur van de kniedistractie () wordt toegepast. Daarnaast is onbekend welke verdere effecten het toebrengen van een lage hoeveelheid stroom heeft op de weefsels rond de botpennen en wat de effecten zijn op de verbinding van de botpen in het bot. Met behulp van het voorliggende project wil de aanvrager daarom in schapen onderzoeken of, , penguinfecties voorkomen kunnen worden door het toebrengen van een lage hoeveelheid elektrische stroom op de botpennen en het effect hiervan op de omliggende weke delen en de veiligheid van de methode bepalen. Met het oog op toenemende antibiotica resistentie en de goede behandelresultaten met de gewrichtsdistractie, onderschrijft de DEC het belang van deze doelstelling. Met behulp van een schapenmodel wordt, na het aanbrengen van de potbennen en na het al dan niet induceren van een infectie met een , het effect van het elektrische signaal bepaald. Bij een effect van <20% (go/no-go moment) wordt een hoger elektrisch signaal gebruikt. De relatie tussen het hoofddoel en de subdoelen is helder en vergelijkbaar met voorbeeld 3 uit de 'Handreiking Invulling Definitie Project'.
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 doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is het bepalen van de effectiviteit van het gebruik van elektrische stroom bij pengatontstekingen, welke zijn ontstaan als gevolg van externe fixatie van het kniegewricht d.m.v. botpennen. Het uiteindelijke doel van het project is een klinisch relevante toepassing ontwikkelen zodat het aantal penguinfecties, als gevolg van externe

fixatie, bij patiënten gereduceerd kan worden. Voordat elektrische stroom als klinische interventie gebruikt kan worden is het van belang de effectiviteit hiervan te testen voor een [REDACTED] en of dit geschiedt zonder bijeffecten die een veilige toepassing verhinderen. 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 proefdieren, de onderzoekers, de patiënten en in bepaalde mate ook de samenleving.
Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast. De dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en als gevolg van de experimenten 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. Wetenschappelijke reputatie kunnen door de onderzoeker 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.
Door pengatinfecties te voorkomen zal de patiënt pijn en ongemak bespaard blijven. Ook het gebruik van antibiotica blijft de patiënt bespaard, wat ten goede komt aan zijn/haar gezondheid. Daarnaast geeft deze methode de patiënt de beschikbaarheid tot een alternatieve therapie.
De toenemende problematiek met de ontwikkeling van antibiotica resistente micro-organismen vraagt om nieuwe methoden om de ontwikkeling van infecties te voorkomen en behandeling met antibiotica te beperken tot een minimum. Dit heeft niet alleen gevolgen voor de gezondheid van de patiënt, maar ook voor de volksgezondheid.
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 en dragen eraan bij dat de doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. Gewrichtsdistractie als behandeloptie voor patiënten met artrose van de knie, is ontwikkeld vanuit een langdurige samenwerking tussen de afdelingen Orthopedie en Reumatologie en ook bij de totstandkoming van dit project zijn deze afdelingen betrokken. De selectie van de bacteriestam gebeurt in samenwerking met de afdeling Medische Microbiologie. Op basis van deze samenwerkingen en op basis van de positieve resultaten van eigen in vitro onderzoek, gebaseerd op de publicatie uit 2007, gaat de DEC ervan uit dat het een haalbaar project is.
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. In een schapenmodel zullen onder anesthesie botpennen worden geplaatst. Direct na het plaatsen van de [REDACTED] welke [REDACTED], zullen de pengaten al dan niet worden geïnfecteerd met een [REDACTED]. Tussen iedere [REDACTED] wordt vervolgens een [REDACTED], dat een elektrisch signaal afgeeft. De configuratie van de botpennen is gebaseerd op de humane kniedistractiebehandeling. De pennen in dit project zullen echter aan de buitenzijde van de poot worden geplaatst (unilateraal), en niet bilateraal zoals dat humaan gebeurt, omdat er aan de binnenzijde minder ruimte is en omdat het minder ongerief geeft. Het aantal infecties dat zich ontwikkelt in de [REDACTED] is de primaire uitkomstparameter. De secundaire uitkomstparameters zijn: de tijd in dagen tot het ontwikkelen van een gradatie 2 en 3 infectie, histologie van de weefsels (bot en weke delen) rond de pengaten na terminatie en beeldvorming van de bot-botpen verbinding met röntgenfoto's en microCT. De fasering in de uitvoering en de go/no-go momenten zijn met behulp van een figuur helder uiteengezet.

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 richtlijn)
 - Zwerfdieren (10h)
 - Hergebruik (1e lid 2)
 - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
 - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
 - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV 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.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief wordt voor alle dieren ingeschat als matig, hoofdzakelijk als gevolg van het onder anesthesie plaatsen van de botpennen in het bovenbeen en onderbeen en het eventueel ontwikkelen van één of meerdere pengatinfecties. Wanneer de infectie gradatie 3 bereikt zal het dier behandeld worden met antibiotica, de wond worden gereinigd en, indien nodig, pijnstilling worden toegediend. Om de werkelijke belasting voor het schaap en het verloop van het ongerief vast te stellen, raadt de DEC aan de IvD bij de start van het experiment, wanneer de mogelijke pengatinfectie ontstaat, toezicht te laten houden.
12. De integriteit van de dieren wordt in fysiek opzicht aangetast. Als gevolg van de chirurgische ingreep zullen de dieren pijn ervaren (fysieke aantasting). Door de botpennen, waardoor een

tijdelijk verminderde mobiliteit optreedt, en het eventueel ontstaan van één of meer infecties worden de dieren eveneens fysiek aangetast.

13. De humane eindpunten zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd en het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is goed ingeschat. Men houdt er rekening mee dat minder dan 10% van de dieren het humane eindpunt bereikt ten gevolge van ernstige verwondingen door trauma, een blijvende ontsteking in de 3^e graad (ook na behandeling met antibiotica), blijvend sterk verminderde mobiliteit, het ontstaan van meer dan matig ongerief als gevolg van de operatie of ernstige verwondingen door trauma en fracturen door een ernstige botinfectie.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Voorafgaand aan dit onderzoek heeft *in vitro* onderzoek plaats gevonden om het gebruik van elektrische stroom als preventiemethode voor pengatinfecties te optimaliseren. Maar de nog op te helderen effecten op betrokken weefsels (huid, weke delen en bot) en de langetermijneffecten van deze methode zijn niet *in vitro* of *in silico* na te bootsen. Daarnaast zal, ondanks de zeer goede *in vitro* resultaten, de effectiviteit ook *in vivo* moeten worden bevestigd voordat het humaan toegepast mag 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 het berekenen van het aantal benodigde dieren worden statistische methoden toegepast en er heeft overleg met een biostatisticus plaats gevonden. Onnodig proefdiergebruik wordt voorkomen met behulp van heldere go/no-go momenten.
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. In dit project wordt er gestuurd op optimalisatie van de preventiemethode om humane toepassing mogelijk te maken. Dit vereist een diersoort die qua anatomie zo dicht mogelijk bij de mens staat. Om de kans op kruisbesmetting en op beschadiging van de botpennen te beperken is het van belang een diersoort te kiezen met een beperkte fysieke activiteit. Om deze redenen is gekozen voor het schaap. De botpennen zullen overigens zo goed mogelijk worden afgeschermd om beschadiging te voorkomen. Wanneer een dier een pengatinfectie ontwikkelt, zal het, in overleg met de betrokken dierenarts, worden behandeld met antibiotica wanneer deze gradatie 3 bereikt volgens de scoringmethode die als primaire uitkomstmaat wordt gebruikt. In dat geval zal het geïnfecteerde pengat voor de duur van de antibioticakuur dagelijks worden gereinigd. Daarnaast zal pijnstilling worden gegeven wanneer dat nodig wordt geacht.
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, afhankelijk van de beschikbaarheid, in gelijke mate worden ingezet.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood om post mortem histologie te verrichten op de betrokken weefsels (huid, weke delen en bot) ten behoeve van onderzoek van de [REDACTED] van de toegepaste methode. De dieren worden volgens een, bijlage IV van de EU richtlijn, passende methode gedood.
20. Omdat in het projectvoorstel schapen voor wetenschappelijke redenen 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 centrale morele vraag luidt: rechtvaardigt het directe doel van het project (het bepalen van de effectiviteit van het gebruik van elektrische stroom bij pengatontstekingen welke zijn ontstaan als gevolg van externe fixatie) en het uiteindelijke doel (een klinisch relevante toepassing ontwikkelen zodat het aantal pengatinfecties, als gevolg van externe fixatie, bij patiënten gereduceerd kan worden), gezien de hoge waarschijnlijkheid dat de doelstellingen behaald zullen worden, het matige ongerief dat dieren wordt aangedaan in het voorliggende project?
2. Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: matig nadeel. Waarden die voor onderzoekers worden bevorderd: gering voordeel. Waarden die voor de patiënt worden bevorderd: veel voordeel. Waarden die voor de samenleving worden bevorderd: matig tot veel voordeel. Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project bijdragen aan de preventie van pengatontstekingen, welke kunnen ontstaan door het aanbrengen van een gewrichtsdistractie ter behandeling van knieartrose. De doelgroep, maar ook de samenleving zou er zeer bij gebaat zijn als op deze wijze de pengatinfecties voorkomen kunnen worden, zonder de inzet van antibiotica. De DEC is derhalve van mening dat de belangen van de patiënt en de samenleving in dit project zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren. Het feit dat de waarden voor de onderzoekers door dit project worden bevorderd speelde voor de DEC bij het maken van de ethische afweging geen rol van betekenis. Het is aannemelijk dat de doelstellingen behaald zullen worden. Daarvoor is de inzet van proefdieren noodzakelijk, maar de onderzoekers doen er alles aan om ongerief voor de dieren tot een minimum te beperken.

3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstelling: het bepalen van de effectiviteit van het gebruik van elektrische stroom bij pengatontstekingen, welke zijn ontstaan als gevolg van externe fixatie, met als uiteindelijke doel een klinisch relevante toepassing ontwikkelen dat pengatinfecties, als gevolg van externe fixatie, bij patiënten voorkomt. De DEC is van mening dat de waarden die voor de patiënten en de volksgezondheid bevorderd kunnen worden opwegen tegen de belangen van de proefdieren om gevrijwaard te blijven van aantasting van hun welzijn en integriteit. De DEC is ook van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstellingen binnen het kader van het project. De DEC is er verder van overtuigd dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om de doelstellingen te behalen, om te kunnen voldoen aan de 3V-beginselen en om te kunnen voorkomen dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De DEC is ook van mening dat de aanvrager voldoende maatregelen treft om het ongerief en het aantal dieren tot een minimum te beperken. Door de stapsgewijze opzet en heldere go/no-go momenten wordt onnodig proefdiergebruik voorkomen. Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het belang van de doelstellingen opweegt tegen het matige ongerief dat de dieren zullen ondervinden, en dat de doelstellingen het gebruik van proefdieren rechtvaardigen.

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 raadt de CCD aan om als voorwaarde te stellen, dat de IvD betrokken wordt bij het inschatten van het werkelijke ongerief door het aanbrengen van de botpennen en de mogelijke effecten van de infectie.

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
AVD115002017847

Bijlagen

1

Datum 20 februari 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 25 januari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose" met aanvraagnummer AVD115002017847. 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.

Met het oog op artikel 10a, lid 1, zijn er algemene voorwaarden gesteld.

De voorwaarde betreffend het inschatten van de ongeriefclassificatie wordt gesteld op advies van de DEC, omdat dit model nog niet eerder in het schaap is uitgevoerd.

U kunt met uw project "Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose" starten. De vergunning wordt afgegeven van 21 februari 2017 tot en met 1 februari 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 11 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. 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:
20 februari 2017
Aanvraagnummer:
AVD115002017847

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 de

ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: UMC Utrecht
Adres: Postbus 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
Deelnemersnummer: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 21 februari 2017 tot en met 1 februari 2022, voor het project "Preventie van pengatinfecties bij gewrichtsdistractie als behandeling van knieartrose" met aanvraagnummer AVD115002017847, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 25 januari 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 25 januari 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 25 januari 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 11 januari 2017, ontvangen op 25 januari 2017.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Schaaamodel – Preventie van pengatinfectie met een elektrisch signaal				
	Schapen (<i>Ovis aries</i>) / volwassen schapen	85	100% 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. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van

Aanvraagnummer:
AVD115002017847

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.

De IvD wordt betrokken bij het inschatten van het werkelijk geleden ongerief door het aanbrengen van de botpennen en de mogelijke effecten van de infectie.



Aanvraagnummer:

AVD115002017847

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:
AVD115002017847

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.