

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

DECNR: 2011-005

Versie 1
2006

Herziene versie

Ontvangen: 21-03-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag 2	VROM/GGONR ³	LNV/CBDNR ⁴
23-03-2011	Pilot	NVT	NVT

Hoofdproject	CARIM	NUTRIM	Hersenen en gedrag	GROW	<u>Biomaterialen</u>	Ander UM	Geen UM
--------------	-------	--------	--------------------	------	----------------------	----------	---------

Deelproject	1. 2. 3.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3.	1. 2. 3.			
-------------	----------	-------------	----------	----------	--	--	--

Financieel beheerder		Budgetnummer	30950186B
----------------------	--	--------------	-----------

Titel van het onderzoek:

Scolioseinductie in een varkensmodel met gebruik van UHMWPE draden

 startdatum **Maart 2011** einddatum ⁹ **December 2011** *Duur van de proef*¹⁰: 3 mnd

	Naam	Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM)	E-mailadres	Bevoegdheid ⁵	Cap. groep /afdeling
1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)				Art.9	
2. Vervanger VO (VVO)				Art.9	
3. Verantwoordelijk medewerker (VM) GGO ⁷					
4. overige uitvoerenden				Art.9	
5.				Wetenschappelijke beoordelaar	
				Wetenschappelijke beoordelaar	
				Art 9	UM

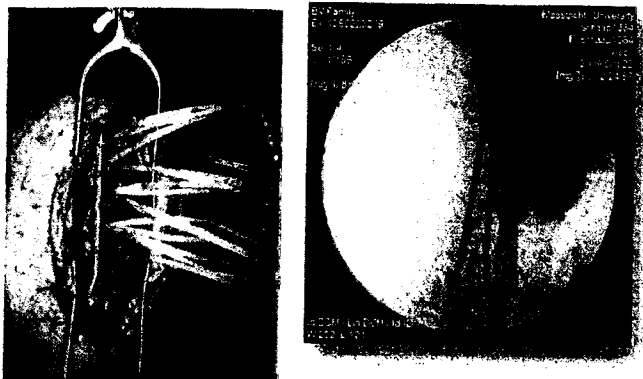
Diergroep	1
ctrl/exp/sham	exp
Diersoort	42
Stam	standaard
Construct / mutatie ?	-
Herkomst (leverancier) *	01
Aantal	10
Geslacht	v
Dieren immuuncompetent ?	ja
Leeftijd/gewicht	3 mnd/+/- 30 kg
Doel van de proef *	05
Belang van de proef *	01
Toxicologisch onderzoek *	01
Bijzondere technieken *	01
Anesthesie *	04
Pijnbestrijding *	04
Mate ongerief * tot som	5
Toestand dier einde exp*	01

* VHI-coderingen zie bijlage

1. Doel van de proef.

Wervelkolom deformiteiten zijn vaak het gevolg van een (congenitale) gestoorde ontwikkeling van de wervellichamen. Scoliose is een zijwaartse verkromming van de wervelkolom waarbij de wervels t.o.v. elkaar draaien. Hierdoor kan de wervelkolom uit balans raken waarbij patiënten hiervan klachten kunnen ervaren. Een geringe scoliose kan vaak conservatief behandeld worden door middel van fysiotherapie en/of brace behandeling. Meer ernstige scoliose of een snelle progressieve scoliose wordt vaak operatief behandeld. Vroege postoperatieve mobilisatie en continuatie van de groei worden vaak beperkt door de huidige bestaande behandelingsmethoden. Huidige technieken bestaan uit hybride constructies met implantatie van staven, schroeven en haakjes voor het corrigeren en stabiliseren van de wervelkolom. Apicale translatie van het wervellichaam naar de voorgevormde staaf en extra stabilisatie van de constructie wordt o.a. verkregen door het plaatsen van cerclages rondom de laminae (laminar wires). Deze bestaan momenteel uit roestvrij staal of titanium gevlochten draden. Het passeren van deze draden rond de lamina en langs de dura bij het inbrengen en verwijderen kan gepaard gaan met neurologische complicaties.¹⁻³ Het is tevens bekend dat deze draden kunnen insnijden en uitbreken door de lamina. Het is belangrijk dat er systemen ontwikkeld worden welke deze problemen kunnen voorkomen en kan bijdragen aan het behoud van groei van de wervelkolom na chirurgische correctie.

en de zijn een samenwerkingsverband aangegaan om onderzoek te starten voor de ontwikkeling van nieuwe toepassingen binnen de wervelkolomchirurgie. De is een Ultra Hoog Moleculair Gewicht Polyethyleen (UHMWPE, welke 15 maal sterker is dan staal op gewichtsbasis waarbij de vezel uitstekende weerstand biedt tegen wrijvings- en weerstandskrachten. Deze vezelconstructie heeft zijn waarde reeds bewezen binnen de schouderchirurgie waarbij deze gebruikt wordt voor o.a. het hechten van peesletsels. In recent pilotonderzoek hebben we aangetoond dat een correctie-en polyethyleen draden een goede houvast biedt en tevens enige groei toelaat.



Dit onderzoek is uitgevoerd in een schaapmodel waarbij er sprake was van een rechte rug. Om de ontwikkelde constructie als scoliosebehandeling te testen is het noodzakelijk om ook een wervelkolom tot beschikking te hebben met een scoliose deformatie. Het doel van deze proef is om in een proefdiermodel een geringe scoliose te induceren. Met de ontstane scoliose deformatie is het dan mogelijk om het ontwikkelde correctiesysteem bestaande uit polyethyleen draden in de toekomst verder te testen.

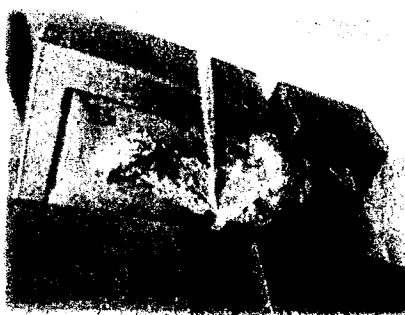
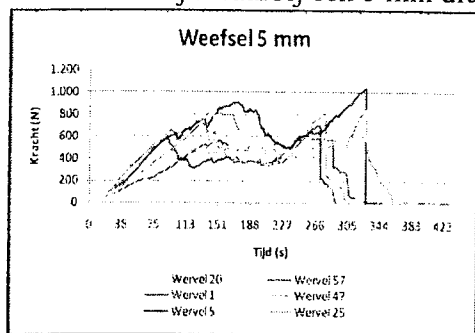
2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

Scoliose komt met name voor bij kinderen en kan verworven of aangeboren zijn. Het ontwikkelen van een scoliose heeft naast lichamelijke beperkingen ook sterke emotionele gevolgen. Door een (ernstige) scoliose kunnen er pijnklachten optreden met bewegingsbeperking. Door de afgenomen inhoud van de thorax kunnen er ook hart-en longproblemen optreden. Bij kinderen waarbij een scoliose zich meer gaat manifesteren tijdens de groeispurt en pubertijd treden er vaak psychosociale problemen op. Bij een ernstige en/of progressieve scoliose komen patiënten vaak in aanmerking voor een operatieve correctie. Een beperking binnen de huidige operatietechnieken is het vaak stopzetten van de groei na een dergelijke operatie. Wanneer er getracht wordt een deel van de groei te behouden zijn vaak meerdere operaties nodig per kind. Dit zorgt voor een toename van de emotionele druk bij ouders en patiënt en brengt extra medische kosten met zich mee. Ook kunnen er met de huidige cerclagetechnieken (laminar wires) neurologische problemen optreden waarbij het ruggenmerg (definitief) beschadigd kan worden.¹⁻³

Deze studie is erop gericht om naast huidige toepassingen systemen te ontwikkelen waarbij de groei van de wervelkolom deels behouden kan worden en complicaties verminderd kunnen worden. Het betreft een toegepast onderzoek. De resultaten van het onderzoek zullen bepalend zijn voor de implementatie van de toegepaste constructie binnen de

3. Alternatieven

Naast de proefdierstudie zijn er binnen het ook biomechanische studies uitgevoerd waarbij verschillende constructies van polyethyleen draden zijn getest. Hierbij werd met name aandacht besteedt aan de kracht waarbij de constructie door de wervel snijdt. De volgende figuur illustreert de kracht in de tijd waarbij een 5 mm draad door de boog van de wervel snijdt.



Ook zijn we reeds gestart met kadaverstudies waarbij de knoop-en aanspanningstechnieken getest zijn. Een recent uitgevoerde pilotstudie heeft aangetoond dat in een schaapmodel een correctie-en fixatiesysteem met polyethyleen draden een goede houvast biedt en tevens enige groei toelaat. Aangezien het systeem bij scolioseschirurgie aan andere krachten wordt blootgesteld is het noodzakelijk om te beschikken over een model met een scoliosedeformatie. De komende studie zal bepalend zijn voor verdere toepassingen van het ontwikkelde fixatie-correctiesysteem binnen de kliniek.

De scoliose zal in een pilotstudie geïnduceerd worden waarbij een gering aantal proefdieren nodig zal zijn. Voor dit onderzoek wordt er gebruik gemaakt van een reeds bestaand diermodel beschreven in de literatuur.⁴ Hierbij werd duidelijk dat het varken een beter proefdiermodel is voor het induceren van een scoliose. Het bestaande model betekent dat het model niet meer gevalideerd en gestandaardiseerd hoeft te worden, wat tevens leidt tot een vermindering van het benodigde aantal dieren. Ook hebben we reeds met varkenskadavers de chirurgische techniek getest in het proefdierenlab. De metingen voor deze studie zullen gedaan worden met behulp van röntgenonderzoek. Deze manier van meten is gering invasief voor de proefdieren. Adequate pijnstilling per-en postoperatief moeten het ongerief zo min mogelijk maken bij de proefdieren.

4. Ethische afweging

Wervelkolom chirurgie binnen dierproeven is uitgebreid bekend. Hiervoor kunnen we gebruik maken van reeds vaststaande protocollen. Gezien de noodzaak om het eerder beschreven correctie- en fixatiesysteem te testen in een vergelijkbaar klinische situatie is het noodzakelijk om eerst te beschikken over een scoliose deformatie van de wervelkolom. Computersimulaties zijn tot dusverre er niet in geslaagd om een adequate representatie van de werkelijkheid te verschaffen. Hier wordt momenteel binnen de Universiteit Eindhoven en Twente aan gewerkt, hetgeen enkele jaren is beslag zal gaan nemen

Het belang van het onderzoek, het te verwachten ongerief voor de proefdieren en de hantering van een reeds bekend diemodel, rechtvaardigen ons inziens het gebruik van proefdieren bij dit onderzoek.

Wetenschap

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn verschillende onderzoeken verricht naar het induceren van een scoliose in diersmodellen. Er werden hier meerdere beperkingen beschreven. Enerzijds is er materiaalbreuk beschreven bij het toebrengen van een scoliose. Dit hopen we met de bekende eigenschappen van te voorkomen. Braun et al.⁵ hebben een review geschreven over het gebruik van proefdieren binnen de wervelkolomchirurgie. Hier werden zowel schapen, varkens en geiten beschreven als proefdiermodel binnen het wervelkolomonderzoek.

Een recente studie heeft reeds aangetoond dat varkens een adequaat scoliose inductie proefdiermodel vormen.⁵ Dit model maakt echter gebruik van polyesterdraden. Onduidelijk is het effect van UHMWPE draden in scolioseinductie chirurgie.

6. Wetenschappelijke beoordeling

Deze studie is mede beoordeeld en akkoord bevonden door het hoofd van het c.

Proefdier

7. Proefdier keuze

7a+b. Soort, stam / herkomst / eindbestemming + Sexe

Er is gekozen om varkens te gebruiken als proefdier. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat het varken zeer goed bruikbaar is als diermodel binnen wervelkolomchirurgie en met name voor het induceren van een scoliose.⁴ Het is noodzakelijk dat de wervelkolom nog deels groeit na de operatie om een scoliose te induceren. Hiervoor zullen we 3 maanden wachten alvorens de dieren worden opgeofferd. Tussentijds zullen röntgenfoto's gemaakt worden en uiteindelijk zal na opoffering een CT-scan gemaakt worden.

De voorkeur gaat uit naar varkens van ongeveer 3 maanden oud gezien de groeipotentie en vergelijking met de klinische toepassingen. De herkomst van de varkens betreft een geregistreerde leverancier in Nederland. Alle dieren zijn voor de vergelijkbaarheid van het experiment van het vrouwelijke geslacht. Tevens is bekend dat varkens van het mannelijke geslacht agressiever gedrag kunnen vertonen hetgeen eventueel tot implantaatfalen kan leiden. Ook zijn de vrouwelijke dieren makkelijker te huisvesten in groepsverband. De dieren zullen opgeofferd worden in het kader van de proef.

7.c. Aantallen

Het betreft een pilotstudie om te kijken of middels de beschreven techniek een scoliose van +/-50 graden bereikt kan worden gerelateerd aan de huidige klinische setting. (zie 2^e deel beschreven onder 8. experiment voor uitleg). Mogelijke complicaties zijn materiaalfalen, infectie of eventueel neurologische uitval welke tevens de humane eindpunten zijn. Voor deze pilotstudie verwachten wij 10 dieren nodig te hebben. Dit aantal is mede bepaald op basis van gegevens beschikbaar uit de literatuur, waarbij een complicatie percentage van 22% werd beschreven in een scolioseinductie experiment. Hierbij hebben zij gebruikt gemaakt van een groepsgrootte van 18 dieren. Met de inzichten verkregen uit deze studie en vernieuwde materiaaleigenschappen verwachten we niet dit aantal nodig te hebben maar het beschreven aantal van 10 dieren.^{4,5}

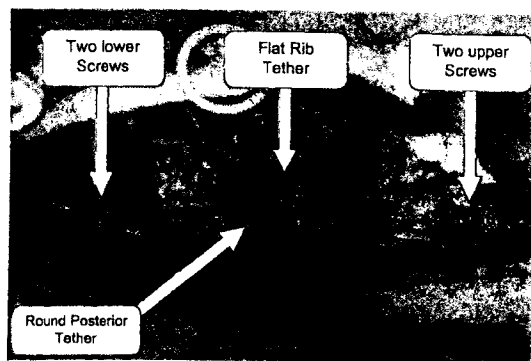
Dierproef

8. Experiment

Operatie:

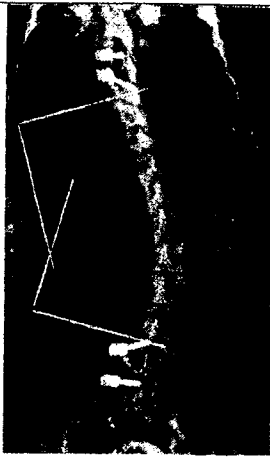
Midline incisie huid met scalpel na bepalen operatieniveau met rontgen. Diathermisch verder dissectie door subcutaan weefsel. Minimaal invasief vrijprepareren tot aan facetgewrichten. Bepalen thoracaal niveau met plaatsen pedikelschroeven onder rontgendoorlichting. Uiteindelijk plaatsen van 2 schroeven paravertebraal en/of laminar wires op thoracaal niveau en ipsilateraal op lumbaal niveau. Na het manueel licht buigen van de wervelkolom tot ongeveer 20 graden zal een UHMWPE draad submusculair gespannen worden welke wordt bevestigd aan de schroeven en/of laminar wires afhankelijk van de houvast. Ipsilateraal zullen ook een 5-tal ribben na minimaal invasief vrijleggen met een UHMWPE draad gefixeerd worden. Dit is om tijdens de groei de scoliose verder te laten ontwikkelen en tevens voor meer houvast van de reconstructie te zorgen. Vastleggen correctie met rontgen waarna sluiten paravertebrale spieren over constructie. Sluiten van de huid. (zie SOP1)

Figuur 2. laat een voorbeeld zien van scolioseinductie in het beschreven varkensmodel. Dit is een voorbeeld waarbij het maximaal invasief is benaderd en het operatiegebied volledig is geopend. Wij zullen met de huidige bestaande technieken zoveel mogelijk percutaan werken en de draden onder de spieren door geleiden. Dit zal leiden tot minimale wonden.



Op de dag van het experiment zal de operatie plaatsvinden waarbij direct onder narcose een pre- en postoperatieve röntgenfoto gemaakt zal worden. Indien nodig zal hiervoor een narcose noodzakelijk zijn. Na 2 weken zal wederom een röntgenfoto gemaakt worden. De röntgenfoto's zullen om de 2 weken herhaald worden. De dieren zullen na 3 maanden worden opgeofferd waarbij nogmaals een röntgenfoto en een CT-scan gemaakt zal worden. Het zal echter ook afhangen van de bereikte scoliosedeformiteit; indien er na +/- 6 weken al een adequate curve van ongeveer 50 gr graden is bereikt zullen de dieren eerder opgeofferd worden.

Onderbouwing voor te bereiken curve: In de kliniek worden curves tot 50 graden vaak conservatief behandeld middels bracebehandeling. Rond de 50 graden en zeker bij progressieve bochten is het vaak noodzakelijk om tot chirurgische behandeling over te gaan. De keuze voor een hoek van 50 graden berust dus in het feit dat dit in de huidige kliniek van het omslagpunt is om bochten te gaan corrigeren. Er zijn in de huidige kliniek nog altijd kinderen die met een bocht van rond de 40 graden conservatief uitbehandeld worden. De hoeken worden berekend middels de zgn Cobb's angle te berekenen; hierbij wordt de hoek berekend van de craniale bovenste dekplaat van de meest schuine wervel en de onderste dekplaat van de meest schuine caudale wervel op de rontgenfoto. De volgende figuur illustreert een hoek van 41 graden gemeten middels de Cobb's methode:



4 week FU

40 degree Cobb

Hierna zal het wervelkolomsegment worden uitgenomen voor histologiestudies naar eventuele ontstekingsreacties en naar het biologische gedrag van de polyethyleendraden rond het ruggenmerg en de wervelboog.

<i>Dier T0</i>	<i>Tper-en postoperatief</i>	<i>T 2-4-6-8-10 wkn</i>	<i>T 3maanden</i>	
<i>Experiment/operatie</i>	<i>röntgenfoto</i>	<i>röntgenfoto</i>	<i>euthanasie</i>	<i>Rx/CT/histologie</i>

Het betreft 1 groep van 10 dieren waarbij overal dezelfde techniek en nabehandelingsschema gevolgd zal worden.

Na 2 weken zal er een röntgenfoto gemaakt worden om te kijken in hoeverre er een toename van de curve is opgetreden en/of er sprake is van materiaalfalen. Dit zal om de 2 weken herhaald worden. Indien er sprake is van een adequate curve van ongeveer 50 graden (hetgeen overeenkomt met klinische curves bij kinderen waarbij chirurgisch ingegrepen dient te worden) zal het dier opgeofferd worden voor nadere analyse. Volgens de literatuur is dit gemiddeld 12 weken.⁴

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

zie SOP 2.

9b. Pijnbestrijding

Als premedicatie zal eenmalig buprenorphine (0.01-0.05 mg/kgLG IM of IV iedere 6-12 uur) gegeven worden. Dan zal ook gestart worden met toediening Carprofen 2-4mg/kg IV of SC 1 keer per dag welke 24 uur werkzaam is. Postoperatief zal de pijnmedicatie gecontinueerd worden.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

- Euthanasie van de proefdieren wordt verricht na diepe sedatie 200mg/kg pentobarbital i.v. toe te dienen. Zie SOP 3.
- Humane eindpunten:
 1. ernstig lijden niet adequaat reagerend op pijnstilling
 2. ernstige neurologische uitval (dwarslaesie, motorische uitval waarbij het dier niet meer zelfstandig kan staan)
 3. diepe wondinfectie (pusproductie, uitgebreide roodheid) waarbij het dier systemische klachten krijgt zoals koorts, tachycardie en hypotensie) In deze gevallen en in het geval van andere ziektes zal de dierenarts in consult gevraagd worden.
 4. Indien er sprake is van een zeer snel progressieve curve van de wervelkolom zal het dier voortijdig uit het experiment gehaald worden en zullen we niet de follow-up van 3 maanden afwachten. (eindpunt is een bocht van 50 graden , Cobb's hoek)

Zorg

10a. Ongerief

Het betreft 1 groep met dezelfde chirurgische techniek en nabehandeling:

	ongerief	Aard, duur
T0 transport naar OK	1	Onrust, kortdurend
T0 inductie anaesthesie	3	Onrust, infuus, kortdurend
T0 anaesthesie/experiment	4	Na aantal experimenten zal OK duur korter worden: aanvankelijk te verwachten OK duur: +/- 120 minuten
Recovery	3	Het dier zal zeker enkele dagen moeten herstellen, waarbij de pijnmedicatie zn aangepast dient te worden
T2 weken: Rontgenfoto/anaesthesie	2	Onrust, infuus, kortdurend
T4 weken: Rontgenfoto/anaesthesie	2	Onrust, infuus, kortdurend
T6 weken: Rontgenfoto/anaesthesie	2	Onrust, infuus, kortdurend
T8 weken: Rontgenfoto/anaesthesie	2	Onrust, infuus, kortdurend
T10 weken: Rontgenfoto/anaesthesie	2	Onrust, infuus, kortdurend
T12 weken: Rontgenfoto/euthanasie	2	Onrust, infuus, kortdurend
Ongerief follow-up met scoliose deformatie	3	Langdurig, geleidelijk opbouw curve. Aanpassing lichaam aan scoliosedeformiteit.
Totaal ongerief	5	

In het geval van humane eindpunten zal de dierenarts erbij geroepen worden.

*code ongerief: 1=gering, 2=gering/matig, 3=matig, 4=matig/ernstig, 5=ernstig, 6=zeer ernstig

10b. Welzijnsevaluatie

Een welzijnsevaluatie zal gedurende de studie worden bijgehouden.

11. Verzorging en huisvesting

Het personeel van het CPV houdt toezicht op de dagelijkse verzorging van de proefdieren vóór aanvang van het experiment. Problemen worden direct gemeld aan de verantwoordelijk onderzoeker of de artikel 14 functionaris. Tijdens het experiment wordt het welzijn en de dagelijkse verzorging van de dieren gecontroleerd door de verantwoordelijk onderzoeker. De dieren worden sociaal gehuisvest binnen standaard laboratorium condities in het CPV. Bij calamiteiten dienen de verantwoordelijke onderzoekers te worden gewaarschuwd.

12. Deskundigheid

De hoofd onderzoeker, _____ is met artikel 9 bevoegd voor het uitvoeren van dierexperimenten. _____ is ook bevoegd met artikel 9 en heeft ruime ervaring met dierproeven. _____ heeft als ervaren wervelkolomchirurg veel ervaring met rugoperaties en is tevens in het bezit van artikel 9.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

SOP 1: Operatieprocedure, SOP 2: Anaesthesie, SOP 3: Euthanasie

Relevante literatuur

1. Lonstein JE, Winter RB, Moe JH, Bradford DS, Chou SN, Pinto WC. Neurologic deficits secondary to spinal deformity. A review of the literature and report of 43 cases. Spine. 1980 Jul-Aug;5(4):331-55
2. Zindrick MR, Knight GW, Bunch WH, Miller MC, Butler DM, Lorenz M, Behal R. J Bone Joint Surg Am. 1989 Jun;71(5):742-50. Factors influencing the penetration of wires into the neural canal during segmental wiring.
3. Dove J et al. Segmental wiring for spinal deformity. A morbidity report. Spine. 1989 Feb;14(2):229-31.
4. Schwab F et al. A Porcine model for progressive thoracal scoliosis. Spine 2009
5. Braun, MD, Ephraim Akyuz, MS, Ogilvie. The Use of Animal Models in Fusionless Scoliosis Investigations. Spine 2005

Overige literatuur

5. Curtis A, Dickman, Stephen M. Comparative Mechanical Properties of Spinal Cable and Wire Fixation. Spine 1997
6. Fujita M, Diab M, Xu Z. A Biomechanical Analysis of Sublaminar and Subtransverse Process Fixation Using Metal Wires and Polyethylene Cables. Spine 2006

SOP 1.

Operatie:

(voor elk dier hetzelfde)

Operatie:

Midline incisie huid met scalpel na bepalen operatieniveau met rontgen. Diathermisch verder dissectie door subcutaan weefsel. Minimaal invasief vrijprepareren paravertebrale spieren tot aan facetgewrichten. Bepalen thoracaal niveau met plaatsen pedikelschroeven onder rontgendoorlichting. Uiteindelijk plaatsen van 2 schroeven paravertebraal en/of laminar wires op thoracaal niveau en ipsilateraal op lumbaal niveau. Na het manueel licht buigen van de wervelkolom tot ongeveer 20 graden zal een UHMWPE draad gespannen worden welke wordt bevestigd aan de schroeven en/of middels laminar wires afhankelijk van de houvast aan de wervelkolom. Ipsilateraal zullen ook een 5-tal ribben na deels vrijleggen met een UHMWPE draad gefixeerd worden. Dit is om tijdens de groei de scoliose verder te laten ontwikkelen en tevens voor meer houvast van de reconstructie te zorgen. Vastleggen correctie met rontgen waarna sluiten paravertebrale spieren over constructie. Sluiten van de huid.

SOP 2.

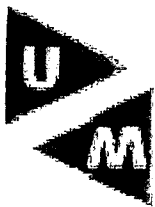
Augmentin iv (500/125mg) preoperatief en na 6 uur wederom 1 gift. Antibiotica wordt gegeven omdat er lichaamsvreemd materiaal wordt geïmplant. Dit wordt ook in de humane klinische setting gegeven bij inbrengen van b.v. osteosynthesemateriaal of rugsystemen.

Zie overig: SOP CPV- 1- V

SOP 3.

Na 3 maanden opnieuw sedatie en beademing met nemen röntgenfoto's en CT scan.

1. Na diepe sedatie wordt euthanasie verricht met 200 mg/kg pentobarbital
2. Alle lijnen, tube en infusen worden verwijderd, schoongemaakt en bewaard.
3. wervelsegment wordt vrijgeprepareerd voor Rx/CT/histologie.
4. Dier wordt verder afgevoerd



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon:

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 02-02-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: *“Ontwikkeling van een nieuw correctie-en fixatiesysteem voor de behandeling van scoliose bij kinderen; Scolioseinductie in een varkensmodel met gebruik van UHMWPE draden”*, is op de DEC vergadering van 28 januari 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De DEC merkt op dat de titel niet overeenkomt met het geplande experiment. De DEC verzoekt dit beter in overeenstemming met elkaar te brengen.
- De code voor “toestand dier einde experiment” op het voorblad dient aangepast te worden in code 01.
- Bij punt 4 verzoekt de DEC in de voorlaatste zin het woordje “gering” te verwijderen.
- Bij punt 6 verzoekt de DEC, achter [] , een punt te zetten en de rest van de tekst te verwijderen (je kunt als verantwoordelijke onderzoeker en vervangend verantwoordelijke onderzoeker niet je eigen aanvraag wetenschappelijk beoordelen).
- De DEC wenst bij punt 7a+b de motivering voor de geslachtskeuze.
- Bij punt 7c verzoekt de DEC de totale te verwachten drop-out als één percentage aan te geven.
- Bij punt 8 merkt de DEC op dat een curve van 50 graden erg veel, dit is geen geringe scoliose. De DEC wenst een onderbouwing voor de 50 graden, en hoe deze hoek berekend wordt. De DEC wil dit graag gerelateerd zien aan de humane eindpunten.
- Bij punt 10a verzoekt de DEC in een tabel, de aard, ernst, duur en frequentie beter te definiëren per handeling en groep, en het totale ongerief per groep aan te geven. Het 3 maanden leven met scoliose dient meegenomen te worden in het ongerief.

Conclusie:

Het project wordt aangehouden.

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in **een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.**

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer **2011-005**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend.

Voorzitter DEC-UM



University Maastricht

Aan: _____
Voorzitter DEC-UM

Maastricht, 07-02-2011, DEC 2011-005

Geachte heer _____, geachte commissie

Nav uw brief met betrekking tot de voorgestelde wijzigingen en vragen over DEC aanvraag 2011-005 kan ik u het volgende melden:

De wijzigingen zijn in de bijgevoegde DEC aanvraag grijs gemarkeerd. Ik hoop dat deze op de juiste wijze zijn doorgevoerd.

De antwoorden van de vragen staan erachter vermeld:

- *De DEC wenst bij punt 7a+b de motivering voor de geslachtskeuze;*

het is bekend dat mannelijke varkens agressiever gedrag kunnen vertonen, hetgeen kan leiden tot voortijding falen van de constructie. Tevens kunnen mannelijke dieren moeizamer in een groep gehuisvest worden. Hierdoor en gezien de uniformiteit hebben wij gekozen voor vrouwelijke dieren.

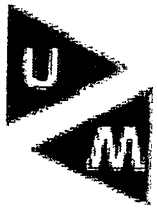
- *Bij punt 8 merkt de DEC op dat een curve van 50 graden erg veel, dit is geen geringe scoliose. De DEC wenst een onderbouwing voor de 50 graden, en hoe deze hoek berekend wordt. De DEC wil dit graag gerelateerd zien aan de humane eindpunten;*

In de kliniek worden curves tot 50 graden vaak conservatief behandeld middels bracebehandeling. Rond de 50 graden en zeker bij progressieve bochten is het vaak noodzakelijk om tot chirurgische behandeling over te gaan. De keuze voor een hoek van 50 graden berust dus in het feit dat dit in de huidige kliniek van het omslagpunt is om bochten te gaan corrigeren. Er zijn in de huidige kliniek nog altijd kinderen die met een bocht van rond de 40 graden conservatief uitbehandeld worden. De hoeken worden berekend middels de zgn Cobb's angle te berekenen; hierbij wordt de hoek berekend van de craniale bovenste dekplaat van de meest schuine wervel en de onderste dekplaat van de meest schuine caudale wervel op de röntgenfoto.

A high-contrast, black and white photograph of a person's face, heavily shadowed and distorted by a grid-like pattern, possibly a wire mesh or a stylized graphic overlay. The image is grainy and has a stark, almost abstract quality.

Ik hoop hiermee de vragen beantwoord te hebben,
met vriendelijke groet

Project 2011-005



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

voorzitter

p/a Secretariaat DEC-UM

Postbus 616

NL-6200 MD Maastricht

Telefoon:

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 04-03-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Ontwikkeling van een nieuw correctie-en fixatiesysteem voor de behandeling van scoliose bij kinderen; Scolioseinductie in een varkensmodel met gebruik van UHMWPE draden*", is op de DEC vergadering van 25 februari 2011 besproken.

De DEC heeft nog één enkele opmerking:

- De DEC dankt de verantwoordelijke onderzoeker voor zijn antwoorden, maar merkt nog het volgende op: Bij nadere studie is gebleken dat 2 dieren gebruikt worden voor training die de verantwoordelijke onderzoeker drop-out noemt. Aangezien het puur gaat om inductie is het de DEC niet duidelijk waarom er nu een powerberekening wordt uitgevoerd. De DEC zou dan toch graag een onderbouwing willen hebben voor het aantal dieren dat de verantwoordelijke onderzoeker nodig acht voor deze pilot.

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in **een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.**

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer **2011-005**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM

From:
Sent: zondag 13 maart 2011 16:12
To:
Subject: FW: Project 2011-005-w

Dag

De DEC heeft toch nog de volgende opmerking:

Reactie DEC:

Het blijft helaas onduidelijk welke aantallen op basis van welke oorzaken worden berekend t.g.v. uitval, maar het lijkt erop dat er door de onderzoeker een onderscheid gemaakt is o.b.v. materiaalfalen/technische complicaties enerzijds, en anderzijds uitval t.g.v. dieren die de beoogde scoliosedeformiteit (50 graden) niet bereiken. Dit laatste type uitval is echter alleen van belang bij berekeningen van groepsgroottes waarbij een vergelijking gemaakt wordt met een behandeling die wordt toegepast ter voorkoming/herstel van de beoogde scoliose, en is dus strict genomen niet van toepassing in de huidige opzet. De uitval dient dus nog altijd verduidelijkt te worden (en incorrecte informatie uit de oorspronkelijke aanvraag te worden verwijderd) en als 1 percentage te worden weergegeven om zo het totale aantal benodigde dieren te berekenen. Ook de originele powerberekening is niet correct uitgevoerd: de termen beoogd effect (delta, δ) en verwachte spreiding (sigma, σ) worden niet correct benoemd (er wordt gesproken over "verschil tussen dieren" en "behandelingseffect"), en ook is het berekende aantal van 7.85 niet te reproduceren o.b.v. de aangegeven 25% (spreiding?) en 75% (beoogd effect?). Tevens dient men aan te geven op basis waarvan (bv eerdere resultaten, referentie) men een bepaalde spreiding verwacht. Indien deze aanpassingen en correcties het aangevraagde aantal van 12 dieren na revisie wel duidelijk en correct onderbouwen kan dit protocol alsnog goedkeuring tegemoet zien.

Graag je reactie.

Met vriendelijke groet namens DEC-UM:

Ambtelijk secretaris

Postbus 616- 6200 MD Maastricht T ()
E-mail:

Werktijden: Ma-Di-Wo-Don van 08.00 uur tot 16.00 uur

From:
Sent: maandag 7 maart 2011 13:06
To:
Subject: RE: Project 2011-005-w

Beste

inderdaad jammer dat het project niet goedgekeurd is. Ik hoop dat we hier wel snel uit kunnen komen.

Tav de opmerking dat er 2 extra dieren nodig zullen zijn ivm training is niet wat ik bedoeld heb. We hebben inclusief nog een geplande studie 2 kadaverexperimenten (training) gedaan voordat we met deze pilot zullen starten. Dit was om de chirurgische techniek verder te trainen. De 2 extra dieren genoemd in de DEC aanvraag zijn dus niet voor de chirurgische training maar meegenomen in de berekening tav mogelijk materiaalfalen, en niet zozeer chirurgisch falen. Het is misschien inderdaad niet zo duidelijk geformuleerd in de DEC aanvraag. We zullen wel na 2 experimenten de eerste resultaten goed bekijken ahv rontgenfoto's om zo eea nog verder te verbeteren.

Powerberekening is verricht na eerdere opmerking bij de prescreening. Powerberekening is verricht om aan de hand van het beoogde effect (de verwachting dat een dergelijke curve bereikt kan worden) het aantal die en te berekenen. Dit om toch meer het aantal dieren te onderbouwen. Er worden inderdaad geen groepen vergeleken, echter je kunt ook een powerberekening uitvoeren ahv het beoogde effect.

Al met al is zoals eerder besproken de totale te verwachten drop-out hoog. Dit is echter niet wat we hopen tijdens de experimenten en wellicht wat hoog ingeschat.

Hoe kan ik het beste dit verder aanpakken; toch een brief schrijven en de DEC aanvraag deels aanpassen of kun jij dit terugkoppelen?

ik hoor het wel,

met vriendelijke groet.

Aan:

*Ons kenmerk**Doorkiesnummer**Maastricht*
29-03-2011

Project: *Ontwikkeling van een nieuw correctie-en fixatiesysteem voor de behandeling van scoliose bij kinderen; Scolioseinductie in een varkensmodel met gebruik van UHMWPE draden.*

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM

p/a secretariaat DEC-UM

Verantwoordelijk onderzoeker (VO):*Secretariaat DEC-UM*
T (043) 38 81108

Hierbij delen wij U mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.
De DEC maakt geen bezwaar tegen uitvoering van dit project zoals aangevraagd en geeft een **positief advies**.

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Projectnummer: 2011-005
Diersoort: varken
Aantal dieren: 10
Einddatum: 23-03-2015

Uw project staat bij de DEC en CPV geregistreerd onder bovenstaand nummer. Gelieve dieren, die voor dit project bestemd zijn, ook onder dit nummer aan te vragen.

Voorzitter DEC-UM

Vice-Voorzitter DEC-UM