

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

Versie 2006

Herziene versie

DECNR: 2011-032

Ontvangen: 26-09-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag 2
29-09-2011	Nieuw / Herz.versie / Pilot

VROM/GGONR ³
nvt

LVN/CBDNR ⁴
nvt

Hoofdproject	CARIM	NUTRIM	Hersenen en gedrag	GROW	biomaterialen	Ander UM	Geen UM
--------------	-------	--------	--------------------	------	---------------	----------	---------

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

Financieel beheerder	
----------------------	--

Budgetnummer	30983284 B
--------------	------------

Titel van het onderzoek:

Titel: intrapericardiale toediening van VEGF

startdatum 1-3-2011

einddatum 9 1-3-2014

Duur van de proef¹⁰: 1.5 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. 12	
5.				Art.12	

Diergroep	1	2	3	4	5		
ctrl/exp/sham	pilot	pilot	ctrl	Exp	Exp		
Diersoort	rat	rat	rat	rat	rat		
Stam	Wistar	Wistar	Wistar	Wistar	Wistar		
Construct / mutatie ?	nee	nee	nee	nee	nee		
Herkomst (leverancier) *	CR	CR	CR	CR	CR		
Aantal	10	10	12	12	12		
Geslacht	m/v	m/v	m/v	m/v	m/v		
Dieren immuuncompetent ?	ja	ja	ja	ja	ja		
Leeftijd/gewicht	16 wk	16 wk	16 wk	16 wk	16 wk	ja/nee ⁸	ja/nee ⁸
Doel van de proef *	31	31	31	31	31		
Belang van de proef *	1	1	1	1	1		
Toxicologisch onderzoek *	1	1	1	1	1		
Bijzondere technieken *	1	1	1	1	1		
Anesthesie *	4	4	4	4	4		
Pijnbestrijding *	4	4	4	4	4		
Mate ongerief *	5	5	5	5	5		
Toestand dier einde exp*	1	1	1	1	1		

* VHI-coderingen zie bijlage

1 Verantwoording

Aanvraag dierproef DEC-UM

Titel: intrapericardiale toediening van VEGF

1. Doel van de proef.

Groefactor therapie die nieuwvorming van bloedvaten (neovascularisatie) stimuleert zou patiënten met vernauwde kransslagaderen en ischemie van het hart kunnen helpen. Deze therapie wordt meestal gezien als een extra behandeling bovenop primaire revascularisatie door Dotteren of stent plaatsen of door bypass chirurgie. Het blijkt namelijk dat 20% van de patiënten na primaire revascularisatie nog steeds klachten hebben op basis van niet behandelde vernauwingen elders in het kransslagader systeem. Deze klachten zijn doorgaans invaliderend (verminderde inspanningstolerantie).

De groefactor therapie werkt uitstekend in proefdieren, maar succes in klinische trials is tot op heden nog uitgebleven. Een van de redenen is dat de toedieningsvorm nog niet optimaal is ¹. Uit experimenteel onderzoek is gebleken dat de meest effectieve groefactor, VEGF-A, alleen werkt als het lokaal, in niet te steile concentratie gradiënten, en langdurig wordt toegediend. In samenwerking met en in het kader van het BMM programma PENT, ontwikkelen we microsferen en gelen die VEGF langzaam en in kleine hoeveelheden, lokaal afgeven.

Pericardiale toediening is aantrekkelijk omdat de pericard vloeistof traag wordt verversd en het VEGF opgenomen kan worden via het epicard. In een kleine chirurgische trial is dit concept waardevol gebleken met een andere groefactor, FGF-2 ². Medewerkers van de afdeling Farmacologie hebben uitvoerig ervaring opgedaan met langdurige pericardiale toediening van farmaca in de rat. Op deze ervaring bouwen we verder. Aangezien de microsferen nog niet klaar voor gebruik zijn, is het doel van deze studie om:

1. Een infarct model te combineren met langdurige pericardiale toediening
2. Te testen of langdurige pericardiale VEGF toediening de neovascularisatie in het hart bevordert

Punt 1 moet een doel op zich zijn omdat de methode van infarct maken in de rat op dit moment nog inhoudt dat het pericard chirurgisch wordt geopend en doorgaans niet meer wordt gesloten (in varkens doen we dat bijvoorbeeld wel). Het maken van een infarct waarna een intacte pericard holte blijft bestaan is nog niet geprobeerd.

Punt 2 is nodig om een uitgangssituatie te hebben en een proof-of-concept dat langdurige pericardiale VEGF toediening beter werkt dan systemische of kortdurende pericardiale toediening. Als dit model eenmaal staat, vormt het de basis voor het preklinisch testen van diverse microsfeer/groefactor combinaties die voorzien zijn in het PENT programma van BMM.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

De patiënten die een niet volledig succesvolle revascularisatie hebben ondergaan zijn behoorlijk geïnvalideerd door de resterende ischemie van het hart. Deze groep bedraagt ongeveer 20% van allen patiënten die een bypass operatie of PCI (Dotteren of stent) ondergaan en dit aantal is wereldwijd enkele honderdduizenden patiënten per jaar. Deze patiënten zouden met aanvullende

nieuwvorming van bloedvaten geholpen kunnen worden. Ofschoon we beschikken over zeer krachtige geneesmiddelen die hiertoe in staat zijn, is de toedieningsvorm nog niet optimaal. Deze studie draagt bij aan de ontwikkeling van die therapie.

3. Alternatieven

Deze studies dienen als basis om nieuwe biomaterialen, microsferen en groeifactor therapieën te testen. Deze materialen en therapieën moeten eerst getest worden op veiligheid voordat ze in patiënten kunnen worden gebruikt en getest. Daarvoor moet eerst de toepasbaarheid worden aangetoond en dat gaat niet in patiënten.

Vaatnieuw vorming vereist een complex biologisch systeem en is dus op dit moment alleen in proefdier onderzoek na te bootsen. Traditioneel worden deze experimenten in grote proefdieren uitgevoerd terwijl we in dit onderzoek met hoogwaardige techniek proberen het model te creëren in ratten. De aantallen dieren per groep zijn gebaseerd op power berekening en zijn zo conservatief mogelijk gehouden. Ook het aantal tijdstippen waarop data worden vergaard is zo beperkt mogelijk gehouden om onnodig ongerief te vermijden.

De setting waarin deze therapie klinisch wordt overwogen is er een van cardiale ischemie. In de rat is dit alleen te simuleren in een infarct model. In de literatuur is dit ook het standaard model om geneesmiddelen of celtherapie te testen met een mogelijk pro-neovasculatoir effect.

4. Ethische afweging

Bij gunstige ontwikkeling van deze nieuwe therapie, zullen per jaar honderdduizenden mensen wereldwijd meer valide zijn doordat restant ischemie na primaire revascularisatie is verminderd. Dit zal hun kwaliteit aanzienlijk verbeteren en wellicht hun levensverwachting doen toenemen.

In dit experiment wordt een infarct geïnduceerd en dit veroorzaakt voor de rat ernstig ongerief, die zoveel als mogelijk wordt beperkt door adequate pijnstilling. De therapie kan ook in het proefdier bijdragen aan vermindering van het ongerief doordat de ischemie wordt beperkt. Ons inziens is dit experiment dus ethisch gerechtvaardigd, omdat de mogelijke winst in de gezondheid en welbevindingen van een grote groep patiënten afweegt tegen het ongerief in een beperkte groep ratten.

5. Wetenschappelijke onderbouwing

VEGF-A is een krachtige en effectieve groeifactor die de vaatgroei bevordert. In vele proefdier modellen is de effectiviteit aangetoond, maar klinisch succes is, ondanks herhaalde pogingen, uitgebleven. Dit heeft allerlei mogelijke oorzaken, maar uit experimenteel onderzoek is gebleken dat zowel hoge dosering en steile gradiënten van VEGF-A, alsook te korte expositie aan de groeifactor leidt tot verminderde effectiviteit³. Bij te hoge dosering of te korte duur van de therapie kan de resultaat van VEGF-A zelfs averechts zijn doordat vaten van slechte kwaliteit worden gemaakt. Om deze therapie dus tot volle wasdom te laten komen is het nodig om VEGF-A langzaam, lang en lokaal toe te dienen. VEGF-A is een eiwit van 165 aminozuren dat veel minder dan bijvoorbeeld FGF of HGF bindt aan matrix eiwitten en dus een natuurlijk reservoir ontbeert. Meerdere malen is dan ook aangetoond dat eenmalige of systemische toediening niet werkt. Dit maakt het een ideaal therapeutikum om het principe van langdurige, lokale toediening te testen.

Omdat het geringe binding aan matrix eiwitten heeft moet toevlucht genomen worden tot biomaterialen die VEGF vast kunnen houden en gecontroleerd kunnen afgeven.

Pericardiale toediening is eerder in proefdier onderzoek en in humaan chirurgisch onderzoek effectief gebleken, althans met een andere groeifactor, namelijk FGF-2. In het proefdier onderzoek werd het of in een alginaat gemixt waardoor ook langzame afgifte werd bewerkstelligd, of het werd direct geïnjecteerd. Aangezien FGF-2 sterk aan heparansulfaten in de matrix bindt, is dat voor deze groeifactor in tegenstelling tot VEGF-A, wel toepasbaar. De mogelijke voordelen van pericardiale toediening zijn: a) de geringe klaring van de pericardiale vloeistof, b) het lokaal blijven van vrijgekomen eiwit, en c) het op de juiste locatie zijn het eiwit.

Het infarct model in de rat (of muis) is een gangbaar model om het effect van therapie te testen die beoogt neovascularisatie te bevorderen. De combinatie van een infarct model met pericardiale toediening is nieuw en nooit eerder geprobeerd. De pericardiale toediening van VEGF-A of toekomstige therapeutische groeifactoren heeft vooral zin als de pericard holte intact is. Dit houdt in dat tijdens het infarct maken hetzij het pericard intact blijft of het na incisie weer wordt hersteld – zoals we dat routinematig in varkensmodellen doen (o.a. protocol 2003-82). We denken dat het mogelijk is om per catheter embolisatie van de linker kransslagader van de rat te doen waardoor een infarct ontstaat, vergelijkbaar zoals dat met de hersen arteriën gebeurt. Mocht dit toch niet lukken, dan zullen we een infarct induceren op de traditionele manier door middel van ligatie van de linker kransslagader. Hiertoe moet het pericard worden geopend. We hopen dit te kunnen sluiten met weefsellijm, waardoor de pericard holte wordt hersteld.

6. Wetenschappelijke beoordeling

Het project maakt deel uit van het . programma dat door internationale referenten is beoordeeld en door een internationale scientific advisory board is geratificeerd. De PI van dit project is tevens VO van dit dierexperiment. Om een onafhankelijke wetenschappelijke beoordeling te waarborgen is een collega PI van CARIM gevraagd het project te beoordelen. Hij heeft het project wetenschappelijk goedgekeurd.

4 Proefdier

7. Proefdier keuze

7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

We maken in dit project gebruik van wildtype Wistar ratten van 18 weken. Hier is door medewerkers van de afdeling Farmacologie in het verleden ook met succes gewerkt om pericardiale toediening mogelijk te maken. De dieren zijn afkomstig van Charles River ivm de bacteriele infectie bij Harlan.

Voor de 1^e fase waarin de mogelijkheden van per catheter embolisatie van de kransslagaderen wordt getest en herstel van het pericard zakje, kunnen surplus dieren worden gebruikt. Dit hoeven niet noodzakelijkerwijs Wistar ratten te zijn.

Na afloop van het experiment wordt het dier ge-euthanaseerd en wordt het hart uitgenomen voor verdere analyse.

7b. Sexe

Beide geslachten worden gebruikt om gender bias te voorkomen. Voor vrouwtjes wordt geen rekening gehouden met de menstruele status.

7c. Aantallen

De studie bestaat uit 2 fasen:

Fase 1. Opzetten infarct model bij intact pericard

Twee methoden worden getest. Een, waarbij het infarct geïnduceerd wordt door embolisatie van de linker kransslagader via een catheter in de halsslagader. Om uit te zoeken of dit lukt en om de procedure te optimaliseren hebben we 10 dieren nodig.

De tweede methode houdt een klassiek open thorax infarct model in, maar dan met pogingen om het pericard te herstellen. Ook hiervoor hebben we 10 dieren nodig.

Fase 2. Vergelijkende studie

Gebaseerd op eerdere ervaring verwachten we dat de spreiding in neovascularisatie ongeveer 25% van het gemiddelde bevat. We willen een verschil van 35% aantonen (wat haalbaar is met VEGF therapie). Volgens Sachs komen hebben we dan $15,7 * (0.25/0.35)^2 = 8$ dieren per groep nodig voor de vergelijkende studie tussen een eenmalige pericardiale toediening van VEGF-A, een langdurige VEGF-A toediening, en een langdurige vehikel controle, de laatste 2 mbv een Alzet pomp (SOP 3). Bij een te verwachten uitval van 30%, moeten er in elke groep 12 dieren een infarct krijgen.

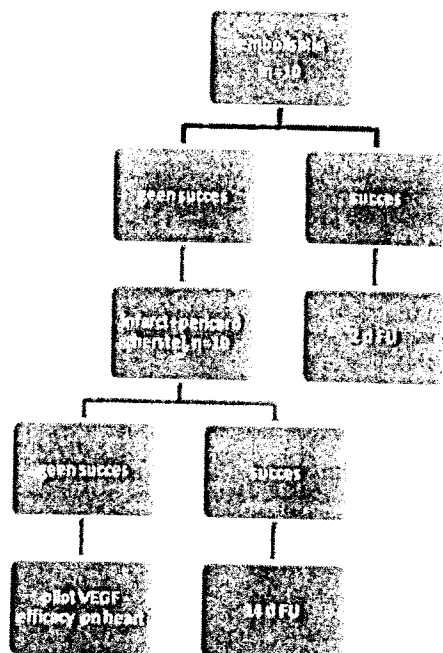
In totaal zijn $10 + 10 + 3 \times 12 = 56$ ratten nodig voor dit onderzoek.

De uitval van 30% is gebaseerd op de ervaring met myocardinfarct modellen in het algemeen. Deze modellen maken allen gebruik van ligatie een van de grote kransslagaderen (de LAD) middels thoracotomie en is vooral toegeschreven aan het infarct zelf en de grootte ervan. Bij de uiteindelijke uitval zijn we uitgegaan van dit model omdat we a) niet weten of de andere voorgestelde methode dmv embolisatie gaat werken en b) niet weten of de embolisatie minder uitval gaat opleveren. Dat laatste is wel aannemelijk omdat er geen thoracotomie nodig. Mocht uit de 1^e fase blijken dat de uitval veel minder is, dan wordt het aantal te opereren dieren dat nodig is om per groep 8 waarnemingen te krijgen proportioneel gereduceerd.

5 Dierproef

8. Experiment

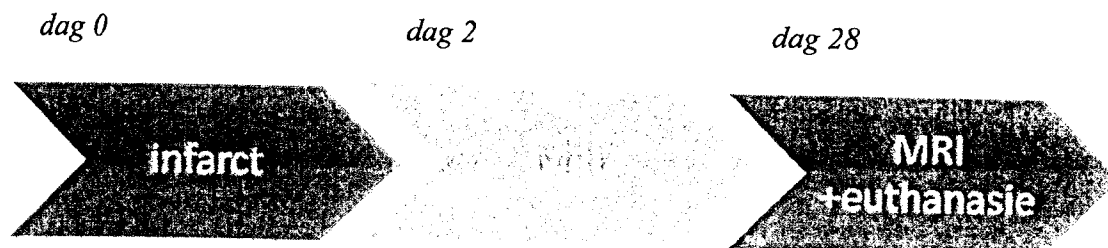
Fase 1 (zie diagram). Dit zijn testen of een methode kan worden gebruikt om een infarct te maken zonder het pericard te beschadigen of het pericard na incisie te herstellen. Het zijn vooral acute experimenten. Bij succes met de embolisatie



methode (SOP 1) zullen de dieren maximaal 2 dagen in leven worden gehouden om het infarct te beoordelen. Bij succesvol herstel van het pericard (SOP 2) is een follow up van 14 dagen nodig om adhesie vorming te controleren. Het gebruik van lijm om het pericard te herstellen zou immers kunnen leiden tot adhesie vorming die succes van pericardiale toediening in de weg zou kunnen staan. Als beide methoden zouden falen, zal toch worden onderzocht of lokaal VEGF (SOP 3) zelfs bij afwezig pericard (chirurgische situatie) de neovascularisatie van het hart bevordert (zie fase 2).

Fase 2. In deze studie wordt de vraag beantwoord of pericardiale VEGF therapie een effect op hartdoorbloeding en hartfunctie na een infarct en of dit therapeutische effect afhankelijk is van de manier van toedienen. Afhankelijk van het resultaat van fase 1 wordt het infarct door embolisatie of langs de klassieke manier geïnduceerd al of niet met herstel van het pericard. Het eindpunt van deze studie is neovascularisatie (histochemie) van het hart. Secundaire eindpunten zijn infarct herstel (histochemie, MRI) en hart-functie en -perfusie (MRI). De therapie wordt gerandomiseerd met inachtneming van gelijke geslachtsverdeling over de groepen, en de analyse wordt zoveel als mogelijk geblindeerd uitgevoerd (pompe is zichtbaar op MRI).

Op dag 0 wordt het infarct geïnduceerd en start de therapie; op dag 2 wordt een MRI onderzoek gedaan om de infarctgrootte vast te stellen en de functie van het hart. Op dag 28 tenslotte wordt opnieuw een MRI onderzoek gedaan en wordt het dier ge-ëuthanaseerd, gevolgd door histochemische analyse.



9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

Voor OK:

- **Midazolam/Sufentanil in overleg met dierenarts/proefdierdeskundige** en onderhouden met
- **Isofluraan 1.5 – 2.5 %** (beademing)
- intubatie

Voor MRI: inductie met **Isofluraan** 3-4% via neus/mond kapje gevolgd door 1.5-2% onderhoud **isofluraan**

Voor euthanasie als voor MRI

9b. Pijnbestrijding

Voor infarct: volgens **SOP 1/2**, ofwel **SOP FAR-05-R**

Post-operatief wordt, als de rat wakker is, subcutaan buprenorphine (Temgesic) 0.01-0.05 mg/kg toegediend (werkingsduur $\pm$ 12 uur). Temgesic wordt 2^e daags gegeven gedurende 3 dagen. Een NSAID is hier geen oplossing omdat het eindpunt -cardiale neovascularisatie- wordt beïnvloed door ontstekingsmediatoren zoals prostaglandines.

Voor MRI, euthanasie: geen

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

Euthanasie

Verbloeden onder narcose. (Hart wordt uitgenomen)

Humane eindpunten

Infarcering van het hart kan leiden tot hartfalen wat zich uit in gewichtsverlies (meer dan 10%) of juist toename (15% meer dan door groei wordt verwacht), gegeneraliseerde afname in zelfverzorging en abnormale verschijning over een lange periode, cyanose van snuit of oren, dyspnoe (bemoeilijkte ademhaling), optreden van ruwe haarvacht, in elkaar gedoken zitten. In dat geval zal het dier voortijdig worden ge-euthanaseerd.

10a. Ongerief

- Pre-operatief, voorbereiding: toediening pijnbestrijding subcutaan Ongerief: 02
- Minithoracotomie of volledige thoracotomie (2 dagen pijn met max pijnbestrijding) Ongerief: 05
- Leven met hartinfarct (3 dagen met maximale pijnbestrijding) Ongerief: 05
- Anesthesie en MRI (duur 4 uur) Ongerief: 03
- Terminaal experiment ten behoeve van MRI, euthanasie dier, weefsel oogst Ongerief: 02

10b. Welzijnsevaluatie

Op de _____ en in mindere mate _____ worden deze experimenten veelvuldig gedaan. Als het lukt om het infarct door embolisatie of met intact pericard te maken, wordt het ongerief minder dan in het klassieke model, aangezien geen thoracotomie nodig is. Ook het herstellen van het pericard leidt tot minder verklevingen die de pijn van de pericarditis reduceren.

11. Verzorging en huisvesting

De dieren worden standaard gehuisvest. Mannetjes en vrouwtjes gescheiden. Voor en na de ingreep kunnen de dieren sociaal gehuisvest worden. Indien dit postoperatief problemen met geeft ivm aanwezige hals/thorax wond zal worden overgestapt op individuele huisvesting. Standaardvoeding en drinkwater wordt ad libitum aangeboden.

12. Deskundigheid

De VO (art 9) heeft 22 jaar ervaring met groot en klein proefdier onderzoek, inclusief eigenhandige ervaring met myocard infarct in de rat en cardiaal MRI onderzoek van muizen, ratten, en grote proefdieren. Daarnaast heeft de VO uitgebreide ervaring in het coronair catheteriseren van dieren (maar nog nooit in een levend dier van dergelijke kleine omvang). De art 12 functionaris heeft ervaring met myocard infarct in de rat. Het canuleren van het pericard zal aanvankelijk onder auspiciën van medewerkers van de _____ plaatsvinden.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

SOP 1. Infarcering door embolisatie

Narcose :

- Midazolam/Sufentanil in overleg met dierenarts/proefdierdeskundige en onderhouden met
- Isofluraan 1.5 – 2.5 % (beademing)
- intubatie

als de rat goed onder narcose is :

- hals scheren en desinfecteren met jodium
- ogen behandelen met oogzalf
- de rat op de rug leggen en fixeren
- mediane incisie in de huid van de hals maken
- submandibulaire klieren spreiden en a.carotis vrijprepareren en teugelen
- onder fluoroscopische geleide een gebogen catheter over 0.012" guidewire inbrengen en aanhaken aan het linker coronair ostium.
- Injectie van 50 µl microsferen van 50 µm met fibrine gecoat
- Catheter terugtrekken en a. Carotis afbinden.

- de huid hechten met 3 – 0 hechtzijde
- rat bijlaten komen in een verwarmde ruimte met een temperatuur van 30°C

SOP 2. Myocard infarct van het hart in de rat

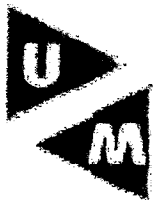
Deze SOP is gebaseerd op SOP 05-R van CPV met als aanvulling dat voor sluiten van de thorax geprobeerd wordt het pericard met weefsellijm te herstellen. Bovendien wordt de anesthesie gebruikt zoals in SOP 1 aangezien deze procedure direct zal volgen op het induceren van het myocardinfarct.

SOP 3. Canulatie van het pericard bij de rat

Deze SOP is identiek aan SOP 04-R van met aanpassing van de anesthesie volgens SOP 1

Relevante literatuur

1. Molin D, Post MJ. Therapeutic angiogenesis in the heart: protect and serve. *Curr Opin Pharmacol.* 2007.
2. Laham RJ, Rezaee M, Post M, Novicki D, Sellke FW, Pearlman JD, Simons M, Hung D. Intrapericardial delivery of fibroblast growth factor-2 induces neovascularization in a porcine model of chronic myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(2):795-802.
3. Ozawa CR, Banfi A, Glazer NL, Thurston G, Springer ML, Kraft PE, McDonald DM, Blau HM. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis. *J Clin Invest.* 2004;113(4):516-527.



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 : 1

Maastricht, 01-03-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Intrapericardiale toediening van VEGF*", is op de DEC vergadering van 25 februari 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De DEC verzoekt een vervangend verantwoordelijke onderzoeker op het voorblad te vermelden en de PI (zie punt 6) met naam op het voorblad te vermelden.
- Bij punt 9a verzoekt de DEC de anesthesie in overeenstemming te brengen met de SOP (de voorkeur gaat uit naar de anesthesie beschreven in de SOP)

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 **2011-032**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM



Aan: DEC

Scientific Director

Financial Director

Program Coordinators
Thrombosis and Haemostasis

Cardiac Function

Vascular Biology

International Scientific
Advisory Board

Chairman

Your Ref.

Maastricht, 26-09-2011

Our Ref. CARIM/SV/11-769

Telephone, +31 (0) 43 383 8383
www.carimmaastricht.nl

Betreft: reactie op uw brief d.d. 01-03-2011, betreft protocol 2011-032

Geachte leden van de DEC,

Betreft protocol 2011-032.

In antwoord op uw brief 1-3-2011:

- De VVO wordt De naam van de PI is op het voorblad ingevuld.
Bijgevoegd gewijzigd voorblad
- De beschrijving van de anesthesie is in overeenstemming gebracht met SOP.
Gelieve tekst in grijs aan te treffen in bijgevoegd gewijzigd protocol.

Hoogachtend,

Aan:

*Ons kenmerk**Doorkiesnummer*
043-*Maastricht*
29-09-2011**Project:** *Intrapericardiale toediening van VEGF.*DEC-UM
Voorzitter DEC-UM**Verantwoordelijk onderzoeker (VO):** M. Post

p/a secretariaat DEC-UM

Namens de Vergunninghouder van de DEC-UM, delen wij u mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.

Secretariaat DEC-UM

De DEC maakt geen bezwaar tegen uitvoering van dit project zoals aangevraagd en geeft een **positief advies**.

Bezoekadres

Projectnummer: 2011-032
Diersoort: rat
Aantal dieren: 56
Einddatum: 29-09-2015

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

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

Vicevoorzitter DEC-UM