

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM ⁸
Voorblad werkprotocol CPV ⁸

Versie nov. 2005

DECNR^{1#}: 2011-116

Ontvangen[#]: 06-09-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag ₂
	Nieuw

VROM/GGONR ³

LNV/CBDNR ⁴

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	
--------------	-------

Titel van het onderzoek:

Optimalisatie van tumorbehandeling door een combinatie van

startdatum **September 2011**

einddatum ⁹ **September 2015**

Duur van de proef¹⁰:

6 maanden

Naam

Tel (+ Tel privé

E-mailadres

Bevoegdheid⁵

Cap. groep /afdeling

enkel VO, VVO en VM)

1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)				Art 9	
2. Vervanger VO (VVO)				Art.9	
3. overige uitvoerenden				Art.12	
4.				Art.9	
5.				Art 9.	
6.				Art. 9.	
7.				Art.9	
8.					

Diergroep	1	2	3	4	5	6	7
ctrl/exp/sham	Exp	Exp	Exp	Exp			
Diersoort	02	02	02	02			
Stam	WAG/Rij	WAG/Rij	WAG/Rij	WAG/Rij			
Construct / mutatie ?	-	-	-	-			
Herkomst (leverancier) *	02	02	02	02			
Aantal	80	100+25	60+15	67+13			
Geslacht	m/v	m/v	m/v	m/v			
Dieren immuuncompetent ?	ja	ja	ja	ja			
Leeftijd/gewicht	5-7 wk	5-7 wk	5-7 wk	5-7 wk			
Doel van de proef *	30	30	30	30			
Belang van de proef *	01	01	01	01			
Toxicologisch onderzoek *	01	01	01	01			
Bijzondere technieken *	01	01	01	01			
Anesthesie *	04	04	04	04			
Pijnbestrijding *	01	04	04	04			
Mate ongerief *	03	04	04	04			
Toestand dier einde exp*	01/02/03	01/02/03	01/02/03	01/02/03			

* VHI-coderingen zie bijlage

2 Verantwoording

Aanvraag dierproef DEC-UM (kaders zijn licht flexibel, maar het geheel is max. 5 pag. nov.'05)

Titel: Optimalisatie van tumorbehandeling door een combinatie van

1. Doel van de proef.

..... (DEC2010-021) (DEC2009-126 en DEC2011-036).

Beide technieken hebben hun voor en nadelen, en in dit onderzoek willen we de twee methoden combineren om zo tot een optimale tumorthapie te komen.

.....

Er worden een drietal experimenten voorgesteld:

1)

Uitleesparameters:

-
-
-

2) Histologie en van de tumoren op verschillende tijdstippen na behandeling

Uitleesparameters:

-
-
-
-

3) Therapeutisch effect van de verschillende protocollen.

Uitleesparameters:

- Tumorgrootte
- Lichaamsgewicht
- Algemene welzijn van het dier aan de hand van welzijn scoringslijst

Alle drie de experimenten zullen worden uitgevoerd op tumordragende ratten.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie WHO is kanker wereldwijd een van de belangrijkste doodsoorzaken⁵. In 2010 zijn in Nederland ruim 42 duizend mensen overleden door kanker. De ziekte is daarmee verantwoordelijk voor bijna een derde van de totale sterfte. Door bevolkingsgroei en vergrijzing neemt het aantal sterfgevallen door kanker al decennia geleidelijk toe⁶.

Behandelmethode die deze ziekte effectiever aanpakken zijn daarom van groot belang. Door de komst van grootschalige screening programma's wordt de kanker steeds vaker in een vroeg stadium ontdekt. Hierdoor neemt de vraag naar niet-invasieve behandelmethode toe. Deze behandelmethode hebben aanzienlijk minder impact op het leven van de patiënt en verlagen tegelijkertijd de kosten door een verhoogde efficiency en verkorte ziekenhuisopname. Daarnaast komt het vaak voor dat een behandeling met chemotherapie gestopt moet worden vanwege bijwerkingen.

3. Alternatieven

..... Beide behandelingen zijn echter nog niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten, waardoor slechts een diermodel in aanmerking komt om te bepalen hoe deze twee benaderingen

optimaal gecombineerd worden.

4. Ethische afweging

De ontwikkeling van betere en voor kanker is van groot belang voor de samenleving. Kanker is een ziekte die ruim een kwart van de Nederlandse bevolking treft. Het bestaan van, efficiënte behandelingsmethode zal de kwaliteit van het leven van kanker patiënten aanzienlijk verbeteren en de kosten voor de samenleving omlaag brengen.Gezien het grote aantal personen dat gebaat is bij een verbeterde behandelingsmethode van kanker, weegt ons inziens de maatschappelijke relevantie op tegen het ongerief van het dier.

4 Wetenschap

5. Wetenschappelijke onderbouwing

.....

Om deze vragen te beantwoorden, willen we in dit onderzoek een drietal experimenten uitvoeren:

Experiment 1: Dit is nodig om te bepalen welk protocol tot de hoogste medicijn-afgifte zal leiden. Er zullen drie opties getest worden (a,b en c), die vergeleken worden met 2 controle groepen (d en e):

- a)
- b)
- c)
- d)
- e)

.....

Experiment 2: Histologie en van de tumoren op verschillende tijdstippen na behandeling.

.....

Experiment 3: Therapeutisch effect van de verschillende protocollen.

In dit experiment zal gekeken worden of er verschil is in therapeutisch effect van de volgende behandel strategieën:

- a)
- b)
- c)
- d)
- e)
- f)

De laatste groep (groep f) is hieraan toegevoegd omdat we niet eerder een therapeutische studie met enkel hebben uitgevoerd.

6. Wetenschappelijke beoordeling

..... Verder is dit protocol intern beoordeeld en goedgekeurd door de direct leidinggevende van de principal investigators.

5 Proefdier

7. Proefdier keuze

7a. Soort, stam: WAG/Rij ratten

herkomst: leverancier met geregistreerde fok/afleververgunning

eindbestemming: gedood in de proef/gedood na de proef.

Wanneer geen tumorgroei optreedt zal gekeken worden of het dier hergebruikt kan worden in een ander DEC protocol (na einde proef in leven gelaten). Wanneer hergebruik niet mogelijk is, zal het dier geëuthanaseerd worden (gedood na beëindiging van de proef).

7b. Sexe: De sexe van de dieren is voor deze studie niet van belang. Gedurende de experimenten kunnen zowel mannelijke als vrouwelijke ratten worden gebruikt.

7c. Aantallen: $80 + 100 + 25 + 60 + 15 + 67 + 13 = 360$ ratten

In deze proef is gekozen voor We hebben voor dit tumormodel gekozen omdat dit model, na in onze groep gekarakteriseerd te zijn onder DEC2009-022, ook gebruikt wordt voor de therapiestudie met DEC2010-021.

De is een transplanteerbaar tumormodel en voor het behouden hiervan hebben we gedurende de proef iedere 2 à 3 weken een nieuwe donor nodig. Als er voor lopende experimenten dieren aanwezig zijn zal er steeds 1 extra dier worden besteld die gebruikt zal worden als donorrat. Als er geen lopende experimenten zijn, zullen er 2 ratten besteld worden op DEC2009-022 die beide bedoeld zijn om het tumormodel te behouden (1 donorrat en 1 reserve). Als er wel een lopend experiment is, zal 1 extra rat uit de experimentele groep worden gebruikt als donorrat. Een tweede extra rat als reserve is dan niet nodig, want er zijn dan sowieso nog meer tumordragende ratten aanwezig die, indien nodig, als reserve donorrat zouden kunnen dienen.

De duur van de gehele proef zal maximaal 200 weken bedragen. Met om de 2 à 3 weken een transplantatie komt dit neer op $200/2.5 = 80$ transplantaties. In totaal zijn hiervoor dus maximaal 80 ratten nodig als donorrat.

Benodigd aantal dieren: 80

Experiment 1:

Voor het bepalen van de groepsgroottes in het quantificatie experiment hebben we de sample size calculation tool van de VanDerBilt University gebruikt (www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps). Eerdere experimenten waarin we gedaan leverden een standaarddeviatie van ongeveer 5-10% op de meettechniek zelf, en een standaarddeviatie van ongeveer 50% tussen tussen verschillende tumoren. We verwachten dat de standaarddeviatie kleiner zal zijn, aangezien hierbij een kleinere rol speelt. Totaal genomen verwachten we een spreiding van ongeveer 30% voor deze proef ($\sigma = 30\%$), tezamen met een signaalverandering van ongeveer 65%. Als we een power van 80% aanhouden en een onbetrouwbaarheid van de toets van $\alpha = 0.05$, levert dit 5 dieren per groep op. In totaal zijn er 5 groepen (.....). We willen op 4 tijdstippen na toediening kijken. Omdat het merendeel van de dieren zal ontwaken na behandeling, verwachten we totaal een uitval van ongeveer 20% door (het uitblijven van) tumorgroei, anesthesie, en het herstel van het dier na de behandeling. Aangezien de dieren niet per groep worden ingezet, maar dier voor dier (.....), wordt de uitval over het totaal aantal dieren berekend.

Benodigd aantal dieren: 5 dieren x 5 groepen x 4 tijdstippen = 100 dieren

$(a - 0,2a) = 100, a = 125$

Benodigd aantal: 125

Experiment 2: Histologie en van de tumoren op verschillende tijdstippen na behandeling.

In dit experiment zal aan de hand van histologie en/of gekeken worden hoe het medicijn zich over de tumor verspreid afhankelijk van de tijd. Omdat dit een kwalitatieve analyse betreft, waarop geen statistiek wordt toegepast op de resultaten, verwachten we aan 3 dieren per tijdstip per groep voldoende te hebben. We willen op 4 tijdstippen na toediening kijken en dezelfde groepsindeling aanhouden als in experiment 1 (totaal 5 groepen).

Omdat het merendeel van de dieren zal ontwaken na behandeling, verwachten we totaal een uitval van ongeveer 20% door tumorgroei, anesthesie, en het herstel van het dier na de behandeling.

Benodigd aantal dieren: 3 dieren x 5 groepen x 4 tijdstippen = 60 dieren

$(a - 0,20a) = 60, a = 75$

Benodigd aantal: 75

Experiment 3: Therapeutisch effect van de verschillende protocollen.

Bij dit experiment willen we onderzoeken op welke manier van behandelen het beste therapeutische effect wordt bereikt. Hierbij zal de grootte van de tumor gedurende een langere periode na behandeling gemonitord worden met behulp van de schuifmaat.

Omdat het experiment een lange tijdsspan heeft waarbij een grotere variatie in tumorgroei (en krimp) zou kunnen optreden, verwachten we bij dit experiment een grotere spreiding van de resultaten van 50%. De onbetrouwbaarheid, power en het verwachte effect blijft gelijk ten opzichte van experiment 1 ($\alpha = 0.05$, power = 0.8, $\delta = 65\%$). Het berekenen van de groepsgrootte aan de hand van de sample size calculation tool levert dan 10 dieren per groep. In dit experiment is een extra groep toegevoegd om het therapeutisch effect van enkel ablatie te bepalen, wat het totaal op 6 groepen zet.

Vanwege de lange tijdsspan van dit experiment verwachten we dat ook de uitval bij dit experiment groter zal zijn dan bij de overige twee experimenten. Door tumorgroei, anesthesie, behandeling en het herstel van het dier en eventuele tumorgroei na de behandeling verwachten we een uitval van maximaal 25%.

Benodigd aantal dieren: 10 dieren x 6 groepen = 60 dieren

$(a - 0,25a) = 60, a = 80$

Benodigd aantal: 80

7 Dierproef

8. Experiment

In alle experimenten zal De tumoren zullen subcutaan op de heup/ achterpoot van de ratten getransplanteerd worden. Dit zal gebeuren onder kortdurende anesthesie (isofluraan), waarbij een stukje tumorweefsel onder de huid wordt ingebracht. Als alternatief, kan het tumorweefsel ook met behulp van een naald subcutaan worden aangebracht bij een wakker dier. Van de eerste methode weten we uit ervaring dat nagenoeg alle tumoren aanslaan (.....DEC 2008-135; eigen groep, DEC 2009-022), van de tweede methode weten we dat nog niet. Tumor op de heup/achterpoot: Op deze manier is de groei van de tumoren gemakkelijk te monitoren met behulp van een schuifmaat. Daarnaast kan de heup van de rat goed geïmmobiliseerd worden Het gebruik van een transplanteerbaar model zorgt ervoor dat de lokatie van de tumor exact te bepalen is, therapie vergemakkelijkt. Zodra de tumoren van de donordieren een grootte van ongeveer 4-5 cm³ hebben bereikt worden de dieren opgeofferd. De tumoren worden in stukjes gesneden en gebruikt voor transplantatie bij 4 nieuwe ratten. De transplantatie vindt plaats onder anesthesie. Zodra de tumoren een grootte hebben van > 300 mm³ kan therapie plaatsvinden.

De gebruikte dosis zal voor alle experimenten bedragen.

Experiment 1:

In dit experiment zal worden bepaald welk protocol tot de hoogste medicijn-afgifte zal lijden. Er zullen vijf opties getest worden:

- a)
- b)
- c)
- d)
- e)

Zodra de tumoren groot genoeg zijn voor behandeling met (> 300 mm³), zal het dier in de

Op verschillende tijdstippen na de behandeling worden de dieren ge-euthanaseerd en zal de tumor worden uitgehaald voor quantificatie van de hoeveelheid medicijn en/of die in de tumor terechtgekomen is. Vlak voor euthanasie zal er nog tumor karakterisatie plaatsvinden met

Tijdslijn voor alle groepen:

0	1-8 weken	0-240 min	0-4 weken	0-240 min	
T	M	I + U	H	I _t + S	E

T: Transplantatie van de tumor

M: Monitoren tumorgroei: minstens tweemaal per week

I: Injectie van

I_t: Injectie van contrastmiddel of tracer (in wakker dier of tijdens anesthesie)

U:

H: Herstelperiode (voor het tijdstip direct na therapie geldt H = 0 en zal het dier niet ontwaken uit

anesthesie)

E: Hartpunctie/euthanasie gevolgd door

S:

-- -: onder anesthesie (max. 4 uur)

Experiment 2: Histologie en van de tumoren op verschillende tijdstippen na behandeling.

In dit experiment zal gekeken worden hoe

Dit willen we doen op 4 verschillende tijdstippen na toediening voor alledrie de protocollen (groep a,b en c) en de controlegroepen (groep d en e), waarbij de behandeling hetzelfde zal zijn als tijdens experiment 1. Daarnaast willen we met behulp de tumor nauwkeurig karakteriseren. De resultaten hiervan kunnen worden vergeleken met de histologie verkregen op hetzelfde tijdstip.

Tijdslijn voor alle groepen:

0	1-8 weken	0-240 min	0-4 weken	0-240 min	
T	M	I + U	H	I _t + S	E

T: Transplantatie van de tumor

M: Monitoren tumorgroei: minstens tweemaal per week

I: Injectie van

I_t: Injectie van contrastmiddel of tracer (in wakker dier of tijdens anesthesie)

U:

H: Herstelperiode (voor het tijdstip direct na therapie geldt H = 0 en zal het dier niet ontwaken uit anesthesie)

S:

E: Hartpunctie/euthanasie gevolgd door histologie van de tumor en/of biodistributie

-- -: onder anesthesie (max. 4 uur)

Experiment 3: Therapeutisch effect van de verschillende protocollen.

In dit experiment gaan we kijken naar het daadwerkelijke therapeutische effect van de behandelingen. Naast de eerder genoemde groepen a t/m e is er voor dit experiment ook groep f waarbij naar het therapeutische effect van wordt gekeken. De behandeling voor groepen a t/m e is gelijk aan de behandelingen van deze groepen in experiment 1 en 2. Voor groep f wordt

Na de therapie wordt het effect op de tumor en tumorgrootte voor langere tijd gemonitord door de grootte op te meten met de schuifmaat. Bij deze dieren zal, omdat die hiervoor nodig is van invloed kan zijn op de tumorgroei.

Tijdslijn voor alle groepen:

0	1-8 weken	0-240 min	0-6 maanden	
T	M	I + U + I _t	H	E

T: Transplantatie van de tumor

M: Monitoren tumorgroei: minstens tweemaal per week

I: Injectie van

I_i: In geval van enkel ablatie therapie (groep e) injectie contrastmiddel

U:

H: Herstelperiode, monitoren tumorgrootte

E: Hartpunctie/euthanasie gevolgd door biodistributie

- - -: onder anesthesie (max. 4 uur)

9. Experimentele condities**9a. Anesthesie**

De ratten worden onder anesthesie gebracht door het toedienen van isofluraan (inductie 3-4%, onderhoud 1-2%) i.c.m. Medische Lucht 0,4 l/m als dragergas, in een inslaap-doos en vervolgens met een mondkapje.

9b. Pijnbestrijding

In alle gevallen zal pijnbestrijding worden toegepast van rymadyl=carprofen (subcutane injectie 3-4 mg/kg). 24 uur na de eerste pijnbestrijding toediening, zal zo nodig een extra dosis rymadyl (s.c. 3-4 mg/kg) ingespoten worden om ongerief na ontwaken uit de anesthesie te voorkomen. Wanneer gewenst, kan temgesic=buprenorfine (s.c. 0.05 mg/kg) bijgegeven worden.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

- De dieren worden onder anesthesie geeuthanaseerd door middel van cervicale dislocatie onder gehele anesthesie of een O₂/CO₂ kamer of met een overdosis isofluraan, sevofluraan of pentobarbital.
- Uitgangspunt voor de humane eindpunten is de code of practice voor kankeronderzoek (Inspectie W&V, 1999). Bij een gewichtsverlies van meer dan 15%, bij tumoren groter dan 10 cm³, en bij andere macroscopische waarneembare afwijkingen, zoals bloedingen, open wonden, afwijkend neurologisch gedrag en infecties zal, na overleg met de artikel 12 en/of 14 functionaris, worden overgegaan tot voortijdige euthanasie van het dier. Daarnaast zal wanneer de dieren tijdens het experiment tekenen vertonen van pijn en/of ongerief, direct contact worden opgenomen met de artikel 12 en/of 14 functionaris om het beleid te bepalen. Het welzijn van het dier staat voorop.

Zorg

10a. Ongerief



Tumor donor dieren:

Procedure	herhaling	Duur	Ongerief code
Implanteren van de tumor (mogelijk onder anesthesie)	1	10 min	02
Metten van de tumoren	2x per week	2 min	02
Ontwikkeling van de tumor (tot ca. 4-5 cm ³)	continue		03
Euthanasie onder anesthesie	1	10 min	02
Total			03

Experiment 1 en 2:

Voor de dieren die niet ontwaken na behandeling:

Procedure	herhaling	Duur	Ongerief code
Implanteren van de tumor (mogelijk onder anesthesie)	1	10 min	02
Metten van de tumoren	2x per week	2 min	02
Ontwikkeling van de tumor (tot ca. 400-600 mm ³)	continue		02
inspuiten	1	max. 4 hours	02
.....	1	max. 30 minutes	03
Euthanasie onder anesthesie	1	10 min	02
Total			04

Voor de dieren die ontwaken na behandeling:

Procedure	herhaling	Duur	Ongerief code
Implanteren van de tumor (mogelijk onder anesthesie)	1	10 min	02
Metten van de tumoren	2x per week	2 min	02
Ontwikkeling van de tumor (tot ca. 400-600 mm ³)	continue		02
inspuiten	1	max. 4 hours	02
.....	1	max. 30 minutes	03
Ontwaken na therapie/gevolgen van tumorbehandeling	1	max. 4 weken	04
Euthanasie onder anesthesie	1	10 min	02

Total	04
-------	----

Experiment 3:

Procedure	herhaling	Duur	Ongerief code
Implanteren van de tumor (mogelijk onder anesthesie)	1	10 min	02
Metten van de tumoren	2x per week	2 min	02
Ontwikkeling van de tumor (tot ca. 400-600 mm ³)	continue		02
inspuiten	1	max. 4 hours	02
.....	1	max. 30 minutes	03
Ontwaken na therapie/gevolgen van tumorbehandeling	1	max. 4 weken	04
.....	continue	max. 6 maanden	03
Gruisige tijd volgen van tumorgroei	continue	max. 6 maanden	02
Euthanasie onder anesthesie	1	10 min	02
Total			04

10b. Welzijnsevaluatie

Eerdere studies met dit tumormodel hebben uitgewezen dat het implanteren van de tumoren samen met de groei van de tumoren en het opmeten ervan een gering/matig ongerief opleveren (code 02).

.....

11. Verzorging en huisvesting

..... Verzorging zal gebeuren volgens standaard richtlijnen en worden uitgevoerd door medewerkers van de UM. Bij calamiteiten dient de Artikel 12/14 van het CPV direct gewaarschuwd te worden.

12. Deskundigheid

Ervaren artikel 12 functionarissen van de Universiteit Maastricht zullen het proefdierwerk uitvoeren. Zij zullen worden bijgestaan door de VO en VVO.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

.....

Relevante literatuur

.....



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, 31-08-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Optimalisatie van tumorbehandeling door een combinatie van* .
", is op de DEC vergadering van
26 augustus 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De DEC wijst er op dat we nu in 2011 leven (zie punt 2 "zal kanker vanaf 2010").
- Punt 8. De DEC wil graag "mogelijk onder anesthesie" verduidelijkt hebben.

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 **2011-116**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM

From:
Sent: dinsdag 6 september 2011 15:27
To:
Subject: RE: Project 2011-116-w, respons MQ-460-11
Attachments: 20110906_DEC proposal_ _MQ-460-11.docx

Beste secretaris DEC

In antwoord op de vragen/opmerkingen van de DEC naar aanleiding van projectaanvraag 2011-116:

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De DEC wijst er op dat we nu in 2011 leven (zie punt 2 “zal kanker vanaf 2010”).
De DEC heeft helemaal gelijk, de tekst is aangepast.
- Punt 8. De DEC wil graag “mogelijk onder anesthesie” verduidelijkt hebben.
Er is tekst toegevoegd, waardoor het hopelijk duidelijker is:
“De tumoren zullen subcutaan op de heup/ achterpoot van de ratten getransplanteerd worden. Dit zal gebeuren onder kortdurende anesthesie (isofluraan), waarbij een stukje tumorweefsel onder de huid wordt ingebracht. Als alternatief, kan het tumorweefsel ook met behulp van een naald subcutaan worden aangebracht bij een wakker dier. Van de eerste methode weten we uit ervaring dat nagenoeg alle tumoren aanslaan (Maastricht groep, DEC 2008-135; eigen groep, DEC 2009-022), van de tweede methode weten we dat nog niet.”

Bovenstaande antwoorden zijn in de aanvraag aangepast en in grijs gemarkeerd.
Hopende hiermee afdoende de vragen van de DEC te hebben beantwoord,

Met vriendelijke groet,

1

Phone
Email:

From: Q
Sent: Wednesday 31 August 2011 11:06
To:
Subject: Project 2011-116-w

Geachte onderzoeker,
 Uw projectaanvraag is in de DEC-UM – vergadering van **26 augustus 2011** besproken.
 De uitslag treft u aan in bijgaand attachment.
 Voortaan zult u uit efficiency overweging geen schriftelijke bevestiging meer ontvangen per post
 wanneer het een wijzigingsbrief betreft.
**De DEC verzoekt U in een brief de vragen van de DEC te beantwoorden en de wijzigingen in
 het protocol duidelijk grijs te markeren, zodat het bij het kopiëren ook zichtbaar is.**

Met vriendelijke groet namens DEC-UM:

7-9-2011



Aan: _____

Ons kenmerk

Doorkiesnummer

Maastricht
08-09-2011

Project: *Optimalisatie van tumorbehandeling door een combinatie van*

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM

Verantwoordelijk onderzoeker (VO)

p/a secretariaat DEC-UM

Secretariaat DEC-UM

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

Bezoekadres

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

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Projectnummer: 2011-116
Diersoort: rat
Aantal dieren: 307
Einddatum: 07-09-2015

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

Vicevoorzitter DEC-UM 