Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht

	Dossier: AVD1150020174169	
		Aanwezig
1	NTS	x
2	Aanvraagformulier	x
3	Projectvoorstel	x
4	Bijlage beschrijving dierproeven	3x
5	DEC-advies	x
6	Ontvangstbevestiging	x
	Evt. Vragen CCD aan aanvrager	x
	Evt. antwoorden aanvrager	
7	Beschikking en vergunning	x

Centrale Commissie Dierproeven

Format
Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Uitvoerbaarheid en veiligheid van nieuwe technieken om afwijkend slijmvlies in het maagdarmkanaal te behandelen.
1.2	Looptijd van het project	5 jaar
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Endoscopische behandeling; endoscopie; endoscopische resectie; maagdarmkanaal; gastroscopie

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 ☐ 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 Projectbeschrijving

3.1	Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	**Het doel van het onderzoeksproject** Het doel van dit project is de zorg voor patiënten met afwijkend slijmvlies van het maagdarmkanaal (bijvoorbeeld slokdarmkanker en darmkanker) te verbeteren. Dit doel willen wij op drie manieren bereiken. Ten eerste gaan wij nieuwe behandeltechnieken, die een maag-darm-lever arts kan toepassen tijdens een kijkonderzoek (endoscopische behandeling), onderzoeken. Ten tweede willen wij nieuwe technieken onderzoeken om complicaties na endoscopische behandeling te voorkomen. Ten derde zullen endoscopisten worden getraind in het uitvoeren van nieuwe technieken. **Belang van het onderzoeksproject** De onderzoeken binnen dit project zijn van groot belang omdat ze gericht zijn op het verbeteren van de behandeling van een veelvoorkomend

		probleem. Zo is slokdarmkanker de snelst toenemende vorm van kanker in de Westerse wereld en is dikke darm kanker ook een veelvoorkomend en toenemend probleem. De nieuwe technieken die wij gaan onderzoeken zullen mogelijke voordelen hebben voor patiënten, bijvoorbeeld minder pijn na behandeling en minder complicaties. Hiermee zouden ziekenhuisbezoeken voor het behandelen van die pijn en complicaties voorkomen kunnen worden en daarmee de belasting voor de patiënt worden verminderd.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Wij verwachten door het onderzoeken van nieuwe behandeltechnieken betere en effectievere behandelingen met minder kans op complicaties te ontwikkelen. Wanneer patiënten minder last hebben van een behandeling, zullen zij sneller weer hun dagelijkse bezigheden kunnen oppakken. Als patiënten minder vaak een complicatie hebben na een behandeling, scheelt dit veel ziekenhuisbezoeken voor extra controles en extra behandelingen. Door endoscopische behandeltechnieken van afwijkend slijmvlies van het maagdarmkanaal te verbeteren, kan bij sommige patiënten een operatie worden voorkomen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor ons onderzoek zullen in totaal maximaal 217 varkens worden gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Het onderzoek kan negatieve gevolgen hebben voor het welzijn van de proefdieren. De negatieve gevolgen hebben betrekking op het maagdarmkanaal en daarmee het eten en drinken en ontlastingspatroon van de dieren. Een mogelijke complicatie is vernauwing van het maagdarmkanaal na endoscopische behandeling. Daarom zal het eetpatroon en het gewicht van de varkens goed in de gaten gehouden worden. Een andere mogelijke complicatie is dat er een gaatje gemaakt wordt in het maagdarmkanaal. Hiervoor zal goed in de gaten gehouden worden of de varkens koorts ontwikkelen.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Terminaal: 0%, 0 dieren Licht: 27,2%, 59 dieren Matig: 36,4%, 79 dieren Ernstig: 36,4%, 79 dieren
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Voor het onderzoek is het belangrijk om de schade aan het weefsel van het maagdarmkanaal ook onder de microscoop te laten onderzoeken door een patholoog. Hiervoor moeten de dieren worden gedood. De overige organen zullen niet worden beschadigd en kunnen voor andere onderzoeks- en onderwijsdoeleinden worden gebruikt.

4 Drie V's

4.1	**Vervanging** Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Er bestaat een nagemaakt maagdarmkanaal apparaat, genaamd Erlangen Endo-Trainer. Dit proefdiervrije model wordt toegepast voor training van endoscopisten en voordat dierproefexperimenten worden uitgevoerd. Een nieuwe techniek zal echter uiteindelijk altijd in een dierproef moeten worden onderzocht. Pas dan wordt de invloed van beweging van het maagdarmkanaal en omliggende organen duidelijk. Complicaties en genezingsprocessen kunnen ook alleen worden waargenomen bij levende organismen.

4.2	**Vermindering** Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Onze proefdierexperimenten zullen beginnen met een startexperiment. Dit houdt in dat wij bij 1 of 2 varkens zullen onderzoeken of de techniek haalbaar en uitvoerbaar is. Op basis van deze bevindingen passen wij het experiment zo nodig aan. Zo voorkomen wij onnodig gebruik van proefdieren. Indien voor het onderzoeken van een nieuwe techniek een beperkt gedeelte van het maagdarmkanaal nodig is, zullen per dier meerdere procedures worden uitgevoerd.
4.3	**Verfijning** Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Varkens zijn een geschikt proefdiermodel voor het maagdarmkanaal door de overeenkomsten qua anatomie en grootte met het maagdarmkanaal van de mens. Er is veel literatuur beschikbaar over het varken als proefdiermodel voor endoscopische behandelingen. Binnen ons onderzoeksteam is er ook veel ervaring met het onderzoeken van endoscopische technieken op het maagdarmkanaal van varkens.
	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Om het ongerief voor de dieren te minimaliseren wordt de behandeling uitgevoerd onder algehele narcose. De nieuwe technieken zullen worden uitgevoerd door ervaren maag-, darm- en leverartsen om de kans op complicaties te minimaliseren. Nadien zullen de dieren goed in de gaten worden gehouden door gekwalificeerd personeel en pijnstilling krijgen indien nodig. Dingen waarop zal worden gelet zijn tekenen van pijn en ongerief (verandering in gedrag, houding, eetpatroon, gewicht, koorts). Indien het dier niet goed eet, zal de voeding worden aangepast naar vloeibare voeding. Er zal voor kooiverrijking gezorgd worden. De dieren zullen sociaal, dus niet alleen, worden gehuisvest. Verder zal bij het bereiken van de humane eindpunten het experiment voortijdig beëindigd worden om onnodig lijden van het dier te voorkomen. Tot slot zullen de proefdieren na afloop van het onderzoek beschikbaar worden gesteld voor ander onderzoek of onderwijsdoeleinden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	
Beoordeling achteraf	
Andere opmerkingen	

Centrale Commissie Dierproeven

Aanvraag
Projectvergunning Dierproeven
Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl. of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? *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
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.*	Straat en huisnummer: Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht Postbus: 12007 Postcode en plaats: 3501AA Utrecht IBAN: NL27INGB0000425267 Tenaamstelling van het rekeningnummer: Universiteit Utrecht
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters: [redacted] ☒ Dhr. ☐ Mw. Functie: Maag-, darm- en leverarts Afdeling: Maag-, darm- en leverziekten 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: Arts-onderzoeker Afdeling: Maag-, darm- en leverziekten 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	☐ Dhr. ☐ Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	
1.7	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	☐ Ja > *Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag*	
		☒ Nee	

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

3.1	Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	1 - 1 - 2018
		Einddatum	1 - 1 - 2023
3.2	Wat is de titel van het project?	Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken.	
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	Uitvoerbaarheid en veiligheid van nieuwe technieken om afwijkend slijmvlies in het maagdarmkanaal te behandelen.	
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 € 1541 Lege

☐ Wijziging € Lege

4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
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.

☐ Via een eenmalige incasso

☒ Na ontvangst van de factuur

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	
Plaats	Utrecht
Datum	23-11-2017
Handtekening	[redacted]

Centrale Commissie Dierproeven

Format
Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht
1.3	Vul de titel van het project in.	Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken.

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☐ Fundamenteel onderzoek
- ☒ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☒ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek
- ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

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

opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Het slijmvlies van het maag-darmkanaal kan maligne ontaarden. Voorstadia van kanker (dysplasie) en vroege vormen van kanker kunnen door de maag-, darm- en leverarts behandeld worden tijdens een kijkonderzoek (endoscopische behandeling) zonder dat een operatie nodig is. Hiervoor zijn meerdere technieken beschikbaar; namelijk het wegsnijden van het afwijkende weefsel (endoscopische resectie) of het wegbranden (bijv. radiofrequente ablatie en argon plasma coagulatie) of bevriezen (cryotherapie) van het afwijkende weefsel. Alle huidige behandeltechnieken hebben echter nadelen en daarom worden er continu nieuwe behandeltechnieken ontwikkeld en bestaande technieken geoptimaliseerd.

Maligne ontaarding van het slijmvlies van het maag-darmkanaal is een veel voorkomend probleem. Slokdarmkanker is de snelst toenemende vorm van kanker in de Westerse wereld met een incidentie van 2540 per jaar in 2016, terwijl dit in 2000 nog 1133 per jaar was (bron IKNL). Barrett slijmvlies is een voorstadium van slokdarmkanker. Patiënten met Barrett slijmvlies worden regelmatig endoscopisch gecontroleerd door de MDL-arts om maligne ontaarding van het slijmvlies vroeg te detecteren en zo nodig ook te behandelen. Dikke darm en endeldarmkanker zijn ook een veel voorkomend, toenemend probleem in Nederland met een totale incidentie van 15.427 per jaar in 2016 tegenover 9106 per jaar in 2000 (bron IKNL). Afwijkingen zullen door de invoering van het bevolkingsonderzoek voor darmkanker vaker in een vroeg stadium worden ontdekt en vaker door de MDL-arts behandeld kunnen worden.

Endoscopische resectie en het wegbranden van afwijkend slijmvlies zijn behandeltechnieken, die al uitgebreid worden toegepast in de dagelijkse praktijk. Deze technieken zijn uitgebreid onderzocht en effectief en veilig gebleken. Wel bestaat er bij de huidige technieken een reëel risico op complicaties, zoals het optreden van bloedingen, perforaties of strictuurvorming. Het risico op een late bloeding na endoscopische resectie in de slokdarm of maag ligt bijvoorbeeld op 1.5% (1), het risico op een perforatie bij een endoscopische resectie in de dikke darm op ongeveer 2% (2) en strictuurvorming na bijvoorbeeld radiofrequentie ablatie van de slokdarm rond de 12%(3). Een uitgebreide endoscopische resectie van de slokdarm (wat nodig kan zijn als er uitgebreide neoplasie aanwezig is) leidt zelfs tot ernstige strictuurvorming in meer dan 90% van de patiënten. Strictuurvorming is vooral in de slokdarm een probleem en is van grote invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt, omdat het de mogelijkheid van eten en drinken wegneemt en er vaak meerdere oprekbehandelingen van de slokdarm nodig zijn om dit te verhelpen. Hiervoor moeten patiënten 1-2 wekelijks worden teruggezien in het ziekenhuis.

Gezien het frequente voorkomen van complicaties bij de huidig beschikbare behandeltechnieken voor afwijkend slijmvlies van het maag-darmkanaal, willen wij nieuwe technieken met minder complicaties onderzoeken en de huidige, bestaande technieken verder optimaliseren. Een voorbeeld van een nieuwe behandeltechniek is het bevriezen van afwijkend slijmvlies in plaats van branden. Hitte induceert denaturatie van eiwitten en geeft permanente veranderingen in de slokdarm. Bij bevriezing blijft de extracellulaire matrix intact en treden geen permanente veranderingen op in de structuur van het slijmvlies. Dit zou het risico op strictuurvorming kunnen verminderen en daarnaast zou bevriezing van het weefsel mogelijk ook een pijnstillend effect hebben.
Daarnaast willen wij het probleem ook van de andere kant benaderen: als de kans groot is dat een behandeltechniek een complicatie gaat veroorzaken, zijn er dan technieken om deze complicaties te voorkomen? Een voorbeeld hiervan is het aanbrengen van ontstekingsremmend poeder op het slijmvlies van de slokdarm direct na het uitvoeren van een uitgebreide endoscopische resectie van de slokdarm (een ingreep waarvan vrijwel met zekerheid kan worden gezegd dat dit zal leiden tot strictuurvorming).

Endoscopisten zullen moeten worden getraind in het gebruik van nieuwe technieken. Hierbij zijn er meerdere scenario's mogelijk. Er zullen dierproeven plaatsvinden naar effectiviteit en veiligheid van nieuwe technieken, waarvoor training nodig zal zijn. Nadien, bij introductie van een nieuwe techniek in de dagelijkse medische praktijk, zullen endoscopisten ook getraind moeten worden in het gebruik van nieuwe technieken voordat zij dit op mensen kunnen toepassen.

1. Komeda Y, Bruno M, Koch A. EMR is not inferior to ESD for early Barrett's and EGJ neoplasia: An extensive review on outcome, recurrence and complication rates. Endosc Int Open. 2014 Jun; 2(2): E58-E64.
2. Pissas D, Ypsilantis E, Papagrigoriadis S, et al. Endoscopic management of iatrogenic perforations during endoscopic mucosal resection (EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal polyps: a case series. Therap Adv Gastroenterol. 2015 Jul;8(4):176-81.
3. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs. endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 Mar 26;311(12):1209-17.

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

De algemene doelstelling van dit project is het optimaliseren van de endoscopische behandeling voor patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van de tractus digestivus. Dit willen wij bereiken door:

1. de veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe endoscopische resectie- en ablatietechnieken te onderzoeken. Veiligheid is hierbij gedefinieerd als het optreden van complicaties. Complicaties kunnen acuut zijn (tijdens of vlak na de procedure), maar ook later optreden (tot ongeveer 30 dagen na behandeling). Uitvoerbaarheid is gedefinieerd als het technisch uitvoerbaar zijn van een nieuwe techniek, het aantal succesvol uitgevoerde procedures.
   Voorbeelden: een concreet voorbeeld van een nieuwe ablatietechniek, waar nog meer onderzoek naar nodig is, is cryoballonablatie. Hierbij wordt het slijmvlies van het maagdarmkanaal behandeld door bevriezing van het slijmvlies door stikstofoxide in een ballon te sprayen. Het slijmvlies herstelt zich nadien tot normaal slijmvlies. De apparatuur en technieken waarmee dit gebeurt, zijn continu in ontwikkeling en zullen onderzocht moeten worden. Een ander voorbeeld is het combineren van twee technieken, zoals het endoscopisch wegsnijden van weefsel in combinatie met cryoballonablatie. Na het wegsnijden van weefsel kan er stenosevorming optreden. Stenosevorming kan het gebruiken van een cryoballon of een radiofrequente ablatie ballon onmogelijk maken. Door dit in één behandeling toe te passen, zouden deze behandelingen wel allebei kunnen worden uitgevoerd.
2. nieuwe technieken ter preventie van het optreden van complicaties van endoscopische behandeling (zoals bloedingen en strictuurvorming) te onderzoeken.
   Voorbeelden: een veel voorkomende complicatie is het optreden van stenose in de slokdarm na een resectie of een ablatie behandeling. Deze behandelingen worden vaak uitgevoerd en aan de hand van de uitgebreidheid van de behandeling is het goed mogelijk te voorspellen welke patiënten een stenose zullen ontwikkelen. Een voorbeeld van een preventieve techniek is het aanbrengen van extracellulaire matrix in de vorm van een poeder of drank om verlittekening van het slokdarmweefsel en daarop volgende stenose te voorkomen.
3. Training van endoscopisten in het gebruik van nieuwe technieken. Dit kunnen trainingen zijn om een nieuwe techniek aan te leren om toe te passen in een proefdierexperiment, of trainingen, al dan niet na een succesvol proefdierexperiment, om een nieuwe techniek aan endoscopisten te leren voor toepassing in de dagelijkse medische praktijk voor patiënten.

De hoofdonderzoeker van dit projectvoorstel is [redacted], heeft een uitgebreid netwerk en korte lijnen met de ontwikkelaars van nieuwe endoscopische technieken. Hierdoor is de verwachting dat wij snel kunnen beschikken over nieuw ontwikkelde technieken. Daarnaast is er daarna de mogelijkheid om de onderzochte technieken toe te passen in de kliniek. Tot slot heeft de hoofdonderzoeker uitgebreide ervaring met het uitvoeren van onderzoek naar endoscopische behandelingen bij varkens en hier meerdere wetenschappelijke artikelen over gepubliceerd [redacted]

[redacted] Bevindingen uit eerder onderzoek en de uitgebreide ervaring zullen de basis vormen voor de onderzoeken die binnen deze projectaanvraag zullen worden uitgevoerd. Daarom denken wij dat onze doelstellingen reëel en haalbaar zijn.

'Nieuwe technieken' is een ruim begrip, maar door de continue, snelle ontwikkeling op het gebied van gastro-intestinale endoscopie is een nadere definitie niet mogelijk zonder toekomstige, in potentie zeer effectieve technieken uit te sluiten van dit projectvoorstel.

Dit projectvoorstel heeft betrekking op het gehele maag-darmkanaal, maar de focus van de onderzoeken zal liggen op het behandelen van afwijkend slijmvlies van de slokdarm en maag.

3.3 Belang

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

Dit project is zowel van wetenschappelijk als maatschappelijk belang. Het is van wetenschappelijk belang voor de voortgang van klinische studies naar de optimale behandeling van (pre)maligne afwijkingen van het maag-darmkanaal met zo min mogelijk complicaties. Technieken moeten worden onderzocht op haalbaarheid, uitvoerbaarheid en veiligheid in een dierproefstudie, voordat de technieken op patiënten kunnen worden onderzocht op effectiviteit. Daarnaast is het ook van maatschappelijk belang, omdat de nieuwe technieken toegepast zullen worden voor ziektebeelden (slokdarmkanker, darmkanker, Barrett epitheel) die toenemend voorkomen in Nederland.

Het onderzoeken van nieuwe technieken ter preventie van het optreden van complicaties na endoscopische behandeling (zie 3.2, doelstelling 2 voor een voorbeeld) in een dierproefstudie en de extrapolatie daarvan naar de klinische praktijk, zou een aanzienlijke verbetering kunnen zijn voor de patiënt. Tevens zou het voorkomen van complicaties en de daarvoor benodigde behandelingen, kosten besparend kunnen zijn. Daarnaast is het van belang endoscopische behandelingen te onderzoeken met wellicht minder kans op complicaties (zoals bijvoorbeeld cryoballonablatie) dan de huidige, reeds in de praktijk toegepaste behandelingen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Doelstelling 1: de veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe endoscopische resectie- en ablatietechnieken onderzoeken.
Op het moment dat er een nieuwe techniek beschikbaar komt, zullen wij eerst de tot dan toe opgedane kennis evalueren en kijken of er aanvullende ex-vivo experimenten nodig zijn voor toepassing van de techniek in een proefdierexperiment (go/no-go moment). Er zal worden nagegaan of er niet eerder proefdieronderzoek verricht is met deze nieuwe techniek en aanvullend onderzoek daadwerkelijk nodig is (go/no-go moment). Wij zullen naar verwachting altijd starten met een pilot experiment, omdat het technieken zijn die niet eerder zijn onderzocht. Bij deze experimenten richten wij ons op haalbaarheid, uitvoerbaarheid en veiligheid. Vervolgonderzoek naar de effectiviteit van een nieuwe techniek is vaak niet aan de orde, omdat hier afwijkend slijmvlies voor nodig is en dit hebben de proefdieren niet. Indien een techniek uitvoerbaar en veilig is in een pilotstudie (go/no-go moment), zal vervolgonderzoek plaatsvinden bij patiënten met daadwerkelijk afwijkend slijmvlies. Training van endoscopisten maakt deel

uit van deze onderzoekslijn, zowel voor het uitvoeren van proefdierexperimenten (go/no-go moment) als voor het implementeren van de techniek de dagelijkse klinische praktijk bij patiënten.
Doelstelling 2: Nieuwe technieken ter preventie van het optreden van complicaties na endoscopische behandeling (zoals bloedingen en strictuurvorming) onderzoeken.
Op het moment dat er een nieuwe techniek beschikbaar komt, zullen wij eerst de tot dan toe opgedane kennis evalueren en kijken of er aanvullende ex-vivo experimenten nodig zijn voor toepassing van de techniek in een proefdierexperiment (go/no-go moment). Er zal worden nagegaan of er niet eerder proefdieronderzoek verricht is met deze nieuwe techniek en aanvullend onderzoek daadwerkelijk nodig is (go/no-go moment). Wij zullen naar verwachting altijd starten met een pilot experiment, omdat het technieken zijn die niet eerder zijn onderzocht. Bij deze experimenten richten wij ons op haalbaarheid, uitvoerbaarheid en veiligheid. Voor deze doelstelling is vervolgonderzoek wel van toepassing, omdat de effectiviteit van het voorkomen van een complicatie bij proefdieren onderzocht moet worden voor de toepassing bij patiënten kan plaatsvinden. De effectiviteit (het niet optreden van de te verwachten complicatie) moet goed zijn voordat de techniek in de dagelijkse kliniek onderzocht kan worden (go/no-go moment). Op basis van de bevindingen in de pilotstudie, zal een powerberekening worden uitgevoerd voor het vervolgonderzoek. Endoscopisten zullen voor deze onderzoeken ook getraind moeten worden in het gebruik van de preventieve technieken, zowel voor dierproeven als voor het latere implementeren in de klinische praktijk.

Doelstelling 3: Zoals hierboven reeds beschreven werd, zullen voor beide experimenten trainingen voor endoscopisten essentieel zijn.

Er kunnen meerdere dierproeven, vallend onder zowel doelstelling 1 als 2, tegelijkertijd worden uitgevoerd omdat het uitblijven van positieve resultaten van een experiment geen effect zal hebben op andere experimenten, die een andere nieuwe techniek onderzoeken. Dit geldt uiteraard niet voor vervolgonderzoek onder doelstelling 2. Vervolgonderzoek wordt uitgevoerd na een pilot studie (go/no-go moment).

De anatomie en grootte van de slokdarm, maag en endeldarm van een varken komen overeen met die van een mens. De slokdarm van een varken, zoals gebleken uit eerdere proefdierexperimenten, is gevoeliger voor behandelingen en het optreden van complicaties dan de slokdarm van een mens en is dus een zeer sensitief dierproefmodel. Met andere woorden: indien een nieuwe techniek veilig toepasbaar is bij de slokdarm van varkens is de kans groot dat dit ook bij mensen zo is.

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

De eerste twee doelstellingen van dit projectvoorstel vormen de hoofdlijnen.

Doelstelling 1: de veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe endoscopische resectie- en ablatietechnieken onderzoeken.
De experimenten die vallen onder deze hoofdlijn zijn gericht op het onderzoeken van de veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe endoscopische resectie- en ablatietechnieken. Veiligheid is gedefinieerd als het uitblijven van complicaties na behandeling, waarbij koorts, perforaties of bloedingen veelvoorkomende complicaties na endoscopische behandeling zijn. De dierproeven zullen wij, indien mogelijk, starten met een 'proof-of-principle' studie. Hierbij wordt bij 1 of 2 varkens onderzocht of de techniek uitvoerbaar is en of er veranderingen/aanpassingen nodig zijn voordat het in een pilot experiment onderzocht kan worden (go/no-go moment). Indien de techniek uitvoerbaar blijkt, zullen deze eerste proefdieren onderdeel uit maken van de pilot studie. Eventueel vervolgonderzoek naar effectiviteit zal niet bij dieren plaatsvinden, maar bij patiënten omdat hier afwijkend slijmvlies voor nodig is. Nieuwe endoscopische resectie- en ablatietechnieken is een ruim begrip, maar omdat gastro-intestinale endoscopie een gebied is met snelle ontwikkelingen kan dit niet nader worden gespecificeerd. Tevens kan onder een nieuwe techniek ook een combinatie van twee reeds bestaande technieken worden verstaan of een bestaande techniek in combinatie met een nieuwe techniek. Daarnaast maakt training en scholing van endoscopisten in het uitvoeren van nieuwe technieken een belangrijk deel uit van deze

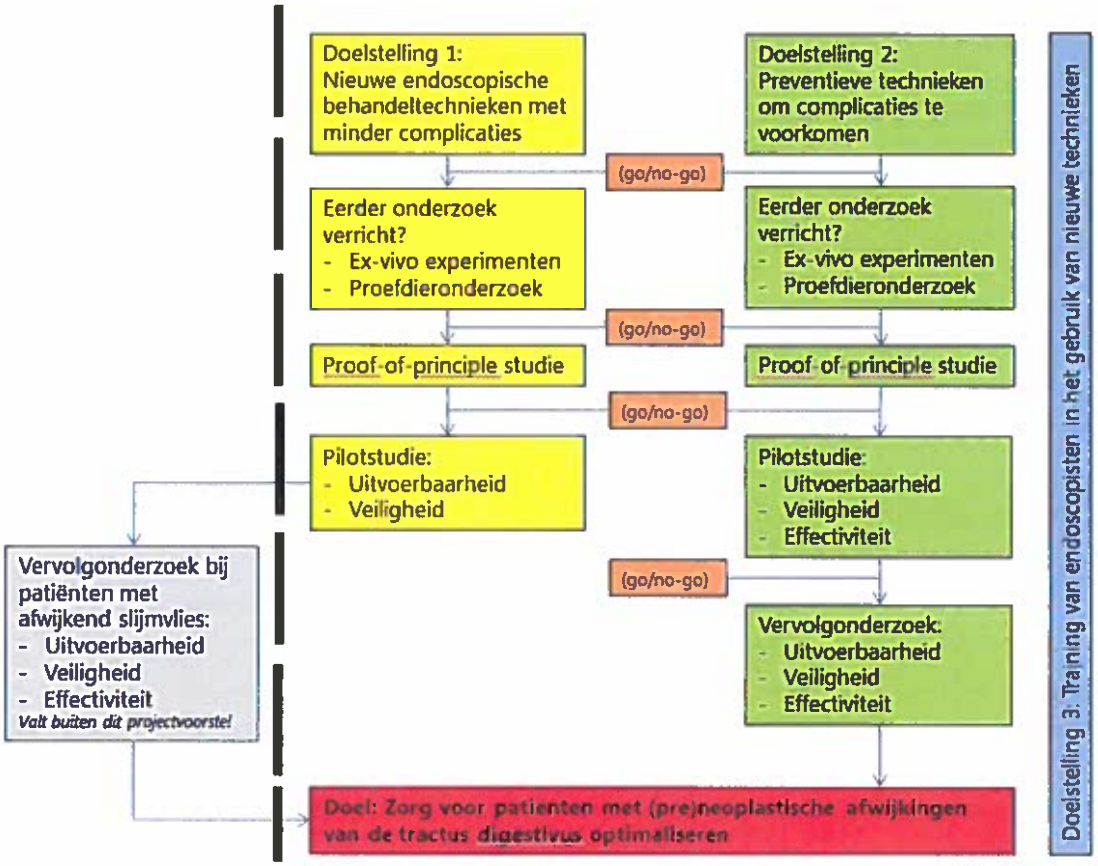
studielijn. Endoscopisten zullen moeten worden getraind in het hanteren van nieuwe medische hulpmiddelen, voordat zij dit kunnen uitvoeren in studieverband of als behandeling bij patiënten. Voor deze hoofdlijn zullen dus type dierproeven 1 en 3 worden uitgevoerd.

Doelstelling 2: Nieuwe technieken ter preventie van het optreden van complicaties na endoscopische behandeling (zoals bloedingen en strictuurvorming) onderzoeken.
De experimenten die vallen onder deze hoofdlijn zijn gericht op het onderzoeken van nieuwe technieken om complicaties na endoscopische behandeling te voorkomen. Om dit te kunnen onderzoeken, zullen wij complicaties moeten veroorzaken in het maagdarmkanaal van varkens. Op basis van eerder uitgevoerde experimenten weten wij hoe we bepaalde complicaties moeten induceren. Bloedingen en perforaties zijn makkelijk te veroorzaken. Voor strictuurvorming is het uitvoeren van een resectie nodig, waarbij de grote en locatie van de resectie de ernst van de strictuur bepalen. Wij starten, indien mogelijk, met een 'proof-of-principle' studie bij 1 of 2 varkens, waarbij een complicatie geinduceerd zal worden om vervolgens te kijken of de preventieve techniek haalbaar en effectief is (go/no-go moment). Indien dit effectief blijkt te zijn, zullen de proefdieren worden meegenomen als proefdieren in de pilotstudie.
Nieuwe technieken om complicaties te voorkomen is wederom een ruim begrip, maar ook dit onderzoeksgebied is volop in ontwikkeling en kan daarom niet nader worden gespecificeerd zonder uitsluiting van potentieel werkzame en interessante technieken. Een voorbeeld van een nieuwe techniek ter preventie van het optreden van complicaties na endoscopische behandeling is het aanbrengen van een extracellulair matrix poeder na een uitgebreide endoscopische resectie in de slokdarm. Een uitgebreide endoscopische resectie in de slokdarm heeft een hoog risico op stenose vorming. Soms is dit echter de enige mogelijke behandeloptie en zouden wij graag een preventieve behandeling toepassen om de kans op stenose vorming te verkleinen/voorkomen. Extracellulaire matrix poeder bevat componenten die de inflammatoire respons in een wond kunnen moduleren in een richting die minder fibrosevorming veroorzaakt, en regeneratie van pre-existente weefseltypen bevordert. Dit poeder zou toegediend kunnen worden in bijvoorbeeld een drank vorm, als spray of als vel om een overliggende laag over het wondbed te vormen. De laatste twee opties worden uitgevoerd tijdens een endoscopie, bij het eerste voorbeeld zal controle endoscopie moeten plaatsvinden om het effect te evalueren.
Daarnaast maakt training en scholing van endoscopisten in het uitvoeren van deze technieken ook een belangrijk deel uit van deze studielijn. Voor deze studielijn zullen dus type dierproeven 2 en 3 worden uitgevoerd.

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 uiteindelijke doel van dit projectvoorstel is de zorg voor patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van de tractus digestivus te verbeteren. Door enerzijds nieuwe endoscopische behandelingstechnieken te onderzoeken en te optimaliseren en anderzijds nieuwe methodes te onderzoeken om de kans op complicaties te verminderen, hopen wij een zo min mogelijk belastende behandeling voor patiënten te bewerkstelligen.
Proefdierexperimenten van doelstelling 1 en 2 (type dierproef 1 en 2) kunnen tegelijkertijd plaatsvinden en per subdoel kunnen ook meerdere proefdierexperimenten tegelijkertijd plaatsvinden. Gerelateerde experimenten binnen de subdoelen zullen uiteraard gefaseerd plaatsvinden. Binnen elk proefdierexperiment zal, indien van toepassing, gestart worden met een proof of principle studie bij 1 of 2 varkens om onnodig gebruik van proefdieren te voorkomen. Na deze eerste fase wordt geëvalueerd of dit gevolgd wordt door een pilot experiment. Alleen indien een vervolg experiment nog niet kan worden uitgevoerd op patiënten zal een vervolg proefdierstudie worden opgezet. Benodigde training en scholing zullen gedurende de looptijd van deze projectaanvraag worden uitgevoerd onder dierproef type 3. Wij hebben de totale studieopzet weergegeven in een flowchart op de volgende pagina (flowchart 1).

Flowchart 1: projectvoorstel 'endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken'.



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

Volgnummer	Type dierproef
1	Endoscopische behandeling van (pre)maligne aandoeningen van de tractus digestivus
2	Preventie van complicaties na endoscopische resectie en ablatie
3	Training endoscopisten
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Centrale Commissie Dierproeven

Bijlage
Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in. *Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*	Volgnummer: 1 Type dierproef: Endoscopische behandeling van (pre)maligne aandoeningen van de tractus digestivus

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

De nieuwe endoscopische behandeltechnieken zullen worden onderzocht op het slijmvlies van het maag-darmkanaal van varkens.

Voordat wij een nieuwe techniek gaan onderzoeken zijn er bepaalde voorwaarden. Zo zullen wij nagaan of er technische controles van een nieuw medisch hulpmiddel verricht zijn. Daarnaast gaan wij na of er ex-vivo experimenten, eventuele experimenten op een simulatiemodel en eventuele eerdere proefdierexperimenten verricht zijn. Uit deze eerder verrichte controles en experimenten zullen de haalbaarheid, uitvoerbaarheid en veiligheid van de behandeltechnieken naar voren komen.

Een nieuwe endoscopische techniek is een ruim begrip. Dit begrip omvat bijvoorbeeld een nieuw ontwikkeld medisch hulpmiddel voor endoscopische behandeling, een nieuwe combinatie van bestaande technieken, een combinatie van een nieuwe en bestaande techniek en een nieuwe versie van een bestaand medisch hulpmiddel.

Bij het onderzoeken van nieuwe endoscopische technieken zijn er verschillende mogelijkheden voor de proefopzet.
1. Terminaal experiment: Indien wij de directe effecten van een nieuwe techniek op het slijmvlies van het maagdarmkanaal willen onderzoeken, zullen de dieren direct aansluitend aan de endoscopie getermineerd worden om het weefsel te onderzoeken op schade.
2. Gefaseerd experiment: Indien wij de schade aan het weefsel op meerdere momenten na het uitvoeren van de nieuwe endoscopische techniek willen onderzoeken, zal de terminatie van de varkens op verschillende momenten na het uitvoeren van de nieuwe endoscopische techniek plaatsvinden.

3. Follow-up experiment: Indien wij de late effecten van een nieuwe techniek op het slijmvlies van het maagdarmkanaal willen onderzoeken, zullen de dieren na een vooraf bepaalde periode getermineerd worden om het weefsel te onderzoeken op schade.

De uitkomstparameters bij het onderzoeken van een nieuwe endoscopische techniek zijn de uitvoerbaarheid en haalbaarheid van de nieuwe techniek, de veiligheid en de schade aan het weefsel (afhankelijk van de opzet van het experiment te bepalen aan de hand van de klinische verschijnselen van de proefdieren dan wel de histologische evaluatie van de slokdarm). Veiligheid is gedefinieerd als het optreden van complicaties. Complicaties kunnen acuut zijn (tijdens of vlak na de procedure), maar ook later optreden (tot ongeveer 30 dagen na behandeling). Uitvoerbaarheid is gedefinieerd als het technisch uitvoerbaar zijn van een nieuwe techniek, het aantal succesvol uitgevoerde procedures.

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.

Aard: nieuwe endoscopische techniek (zoals eerder omschreven in paragraaf 2A) tijdens een endoscopie
Frequentie: dit hangt af van de proefopzet: over het algemeen geldt dat de behandeling meestal eenmalig zal zijn, maar herhaalde behandelingen zijn niet uitgesloten.
Duur van de procedure: afhankelijk van de duur van de nieuwe endoscopische techniek, naar schatting zal dit rond de 60 minuten zijn per procedure.
Follow-up: afhankelijk van de proefopzet, variërend van 0 tot 56 dagen

De behandelfrequentie zal over het algemeen eenmalig zijn. Herhaling van endoscopische onderzoeken bij de proefdieren is echter niet uitgesloten. Soms zal het bijvoorbeeld nodig zijn het slijmvlies van het maagdarmkanaal na de behandeling te inspecteren, omdat niet alle effecten klinische verschijnselen bij het varken zullen geven. Meestal zullen varkens 1 endoscopie voor behandeling ondergaan, zonder of met 1 vervolg endoscopie om het effect te evalueren. Wij schatten dat bij ongeveer 20% van de varkens meerdere vervolgonderzoeken nodig zullen zijn om enerzijds de effecten te vervolgen in de tijd (1-6 vervolgonderzoeken) en anderzijds omdat behandelingen soms in meerdere tempi uitgevoerd moeten worden (1-3 vervolg behandelonderzoeken), omdat de behandeling in één keer uitvoeren een hoger risico geeft op complicaties. Dit blijft echter een grove schatting, omdat dit volledig afhankelijk is van de te onderzoeken techniek en bevindingen tijdens de proof- of-principle aanleiding kunnen geven tot aanpassingen in de behandelprocedure/benodigde controlemomenten.

Varkens krijgen een acclimatisatie periode voor de start van het experiment. De voorbereiding voor zowel gastroscopieën (maagonderzoek), coloscopieën (darmonderzoek) als sigmoïdoscopieën (endeldarmonderzoek) zal volgens het protocol van het dierenlaboratorium worden uitgevoerd. Voor een gastroscopie zal dit onder andere betekenen dat de varkens een periode nuchter zullen zijn en hiervoor aangepaste voeding krijgen. Daarnaast zal de huisvesting tijdelijk moeten worden aangepast om te voorkomen dat de varkens stro zullen eten. Voor coloscopieën/sigmoïdoscopieën zullen de varkens volgens protocol gelaxeerd worden. Hierbij geldt ook dat de voeding en huisvesting tijdelijk aangepast zullen moeten worden.

Tijdens de endoscopie is het varken onder algehele narcose en krijgt het adequate pijnstilling toegediend. De nieuwe endoscopische techniek wordt uitgevoerd door een ervaren MDL-arts. Na het experiment krijgen de varkens indien nodig proton pomp remmers, pijnstillers, en/of antibiotica toegediend. Daarnaast moet de intake van hard voedsel voorkomen worden (zoals bijvoorbeeld stro) en zal het dieet en indien nodig de leefomgeving hier tijdelijk op aangepast worden. In het geval van een acuut experiment zullen varkens aansluitend aan het experiment worden getermineerd en zijn de hierboven genoemde maatregelen na de endoscopische behandeling niet van toepassing.

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

Onze proefdierexperimenten zullen, indien mogelijk, starten met een proof-of-principle studie. Bij 1 of 2 varkens zullen wij onderzoeken of de techniek haalbaar en uitvoerbaar is en op basis van deze bevindingen zo nodig het experiment aanpassen en zo het onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. Aangezien het onderzoek van nieuwe technieken betreft, zullen er in de literatuur vrijwel geen gegevens beschikbaar zijn

om onze sample size berekening op te baseren en zullen de experimenten voornamelijk pilot studies zijn. Ervaring leert dat de pilotstudies meestal zullen worden uitgevoerd met 8 proefdieren. De dieren gebruikt voor de proof-of-principle, indien succesvol, maken deel uit van deze 8 proefdieren. Indien voor het onderzoeken van een nieuwe techniek een beperkt gedeelte van het maagdarmkanaal nodig is, zullen per dier meerdere procedures worden uitgevoerd tijdens dezelfde endoscopie.

B. De dieren

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

De experimenten die wij uitvoeren zijn voornamelijk translationeel van aard. Het is daarom belangrijk om varkens te gebruiken voor de experimenten met een maagdarmkanaal dat qua grootte zoveel mogelijk overeenkomt met de mens. Wij zullen gebruik maken van mest varkens, afkomstig van een leverancier goedgekeurd door het laboratorium waarmee wij samen zullen werken, met een gewicht van rond de 60-70 kg. Enkel vrouwelijke dieren komen in aanmerking voor dit projectvoorstel. Mannelijke dieren zijn agressiever en minder goed te houden in één verblijfsruimte. Daarnaast is het uitvoeren van een buikoperatie (slokdarmresectie, darmresectie) om weefsel te verkrijgen voor histopathologische evaluatie lastiger uitvoerbaar bij mannelijke dieren. Tot slot zijn eerdere experimenten op ons vakgebied ook altijd verricht met vrouwelijke dieren. Hierdoor is er meer ervaring met endoscopische technieken bij vrouwelijke dieren en zijn de resultaten van experimenten ook beter te interpreteren en relateren aan eerdere bevindingen in de literatuur.
Het geschatte aantal proefdieren hangt af van het aantal nieuwe endoscopische technieken dat wij zullen onderzoeken. Per experiment zullen wij in eerste instantie 2 dieren gebruiken voor het proof-of-principle, nadien zullen wij een pilot experiment uitvoeren waarbij in de regel nog 6 varkens gebruikt worden. Voor een pilotstudie gebruiken wij dan in totaal 8 proefdieren. Een controle groep is niet nodig.
Op basis van verrichte dierproeven in voorgaande jaren, verwachten wij de komende 5 jaar 5 nieuwe technieken te onderzoeken. Per pilotstudie zijn tenminste 8 proefdieren nodig, waarbij de dieren die een succesvolle proof-of-principle studie hebben doorlopen deel uit zullen maken van dit aantal van 8 proefdieren. Het aantal 8 is gebaseerd op onze ervaringen met eerder verricht proefdieronderzoek op dit gebied. Per extra proof-of-principle studie komen er 2 proefdieren bij. Voor 5 pilotstudies met 2 proof-of-principles per pilotstudie, hebben wij 50 proefdieren nodig. Hierbij moeten wij rekening houden met een uitvalpercentage van 10%, waarbij het totaal uitkomt op 56 proefdieren. Uitval kan worden veroorzaakt door acute complicaties tijdens de procedure, maar ook complicaties tijdens de follow-up periode van het experiment. Naar verwachting zullen deze twee zich 1:1 verhouden.

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.

De proefdierexperimenten hebben alleen betrekking op behandeling van het maagdarmkanaal, waarbij andere organen van het varken geen beschadiging oplopen. Andere organen van het varken kunnen voor andere onderzoeken of onderwijsdoeleinden gebruikt worden.

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.

Het gebruik zoals hierboven beschreven omvat het gebruik van organen na terminatie. Dit zal het ongerief voor het varken niet beïnvloeden.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging
Er bestaat een bio simulatiemodel van het maagdarmkanaal, genaamd Erlangen Endo-Trainer[1,2]. Hiervoor worden onderdelen van het maagdarmkanaal van slachtvarkens gebruikt. Dit proefdiervrije model wordt toegepast voordat dierexperimenten worden uitgevoerd. Echter, indien een techniek dit model succesvol

doorlopen heeft, blijft nadien het uitvoeren van een dierproef noodzakelijk. Ex-vivo modellen geven namelijk geen inzicht in fysiologische en regeneratieve processen, zoals het optreden van bloedingen en stenosevorming. Training van endoscopisten in het uitvoeren van nieuwe technieken kan ook deels plaatsvinden in simulatiemodellen, maar zal uiteindelijk ook op een levend organisme moeten plaatsvinden.

Alleen dan in aanwezigheid van alle omliggende structuren, zoals een bewegend hart en longen, en met het samentrekken en bewegen van het maagdarmkanaal, kan een endoscopist optimaal worden getraind in het toepassen van een nieuwe techniek.

Vermindering
Onze proefdierexperimenten zullen indien mogelijk starten met een proof-of-principle studie. Bij 1 of 2 varkens zullen wij onderzoeken of de techniek haalbaar en uitvoerbaar is en op basis van deze bevindingen zo nodig het experiment aanpassen en zo het onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. Aangezien het onderzoek van nieuwe technieken betreft, zullen er in de literatuur weinig gegevens beschikbaar zijn om onze sample size berekening op te baseren en zullen de experimenten voornamelijk pilot studies zijn. Indien een vervolgstudie nodig is, zal de sample size worden berekend op basis van de bevindingen in de pilot studie. Indien voor het onderzoeken van een nieuwe techniek een beperkt gedeelte van het maagdarmkanaal nodig is, zullen per dier meerdere procedures worden uitgevoerd (tijdens dezelfde endoscopie).

Verfijning
Om het ongerief te minimaliseren wordt er algehele narcose en adequate pijnstilling toegepast tijdens de endoscopie. De nieuwe technieken zullen worden uitgevoerd door ervaren MDL-artsen om de kans op complicaties te minimaliseren. Nadien zal intensieve observatie plaatsvinden van de varkens gedurende de gehele duur van de studie. De dieren zullen gemonitord worden op tekenen van pijn en discomfort (verandering in gedrag, houding, eetpatroon) en tijdens de follow-up ook adequate pijnstilling krijgen indien nodig. Indien het dier niet goed eet, zal de voeding worden aangepast. Er zal voor kooiverrijking gezorgd worden. Verder zal bij het bereiken van de humane eindpunten het experiment voortijdig beëindigd worden om onnodig lijden van het dier te voorkomen. Tot slot kunnen ook de eventueel voorafgaande ex-vivo experimenten bijdragen aan verfijning.

1. Neumann M, Mayer G, Ell C, et al. The Erlangen Endo-Trainer: life-like simulation for diagnostic and interventional endoscopic retrograde cholangiography. Endoscopy. 2000;32(11)906-910.
2. Neumann M, Hochberger J, Felzmann T, et al. The Erlanger Endo-Trainer. Endoscopy 2001;33(10):887-890.

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.

Om de kans op pijn tot een minimum te beperken worden de varkens intensief gemonitord door gekwalificeerd personeel en indien nodig krijgen zij pijnstilling. Indien een humaan eindpunt bereikt wordt, zal het experiment voortijdig beëindigd worden om onnodig lijden te voorkomen. De varkens zullen sociaal worden gehuisvest in kooien met kooiverrijking om de kans op angst te minimaliseren.

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.

Niet van toepassing

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.

In principe worden de varkens gehuisvest volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU. Er zijn echter een aantal uitzonderingen. De huisvesting van de dieren zal de dagen rondom de endoscopie aan moeten worden gepast. De dagen voorafgaand aan de scopie is dit nodig i.v.m. de voorbereiding voor de procedure (nuchter zijn/laxeren). De dagen na de endoscopie is dit nodig i.v.m. het verkleinen van de kans op complicaties. Een voorbeeld hiervan is dat de varkens niet op stro gehuisvest kunnen worden, voor de procedure niet omdat zij dit op zullen eten als ze nuchter worden gehouden en de dagen na de endoscopie niet omdat het eten van stro het maagdarmkanaal kan irriteren.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

De endoscopie wordt uitgevoerd onder algehele anesthesie. De dieren worden intensief gemonitord op pijn en discomfort en zullen indien nodig pijnstilling toegediend krijgen, ook gedurende follow-up bij follow-up studies.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1. Verminderde intake met daarop volgend onvoldoende gewichtstoename of gewichtsverlies
2. Pijn
3. Koorts

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1. Verminderde intake, onvoldoende gewichtstoename of gewichtsverlies kunnen worden veroorzaakt door irritatie van het slijmvlies van het bovenste deel van het maagdarmkanaal door de endoscopische behandeling of door vernauwing van de slokdarm door littekenweefselvorming.
2. Pijn kan worden veroorzaakt op de plek waar de endoscopische behandeling in het maagdarmkanaal is uitgevoerd.
3. Koorts kan ontstaan in het geval van een perforatie van het slijmvlies van het maagdarmkanaal (gedekte perforatie of in combinatie met abcesvorming) als mogelijke complicatie van een

endoscopische behandeling.

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

Ten eerste worden de dieren intensief gemonitord (intake, gewichtsverlies of gebrek aan gewichtstoename). De voeding kan te allen tijde worden omgezet naar vloeibare voeding bij verminderde intake (eventueel met verrijking). Indien nodig zal de dagen rondom de endoscopie hard voedsel (zoals stro) vermeden worden. Tot slot zullen humane eindpunten worden gedefinieerd en bij twijfel over het welzijn zal overleg plaatsvinden met de instantie voor dierenwelzijn.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

☐ Nee > Ga verder met vraag K.

☒ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- Ernstige stenosering van de slokdarm zich uitend in langdurig slechte voedselinname en/of braken.
- Gewichtsverlies of gewichtstoename lager dan verwacht ondanks aanpassingen in voeding
- Lusteloosheid langer dan 3 dagen
- Ernstige infecties met aanhoudende koorts, niet reagerend op behandeling met antibiotica
- Aanhoudend zichtbare pijn ondanks adequate pijnstilling
- Aanhoudende bloeding, niet reagerend op een interventie om de bloeding te stoppen

Bij twijfel over bovenstaande punten of andere (onverwachte) uitingen van ongerief zal overleg plaatsvinden met de instantie voor dierenwelzijn.

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

Dit hangt sterk samen met de nieuwe techniek die wordt onderzocht en de follow-up duur, maar wij schatten dit percentage op 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.

Het ongerief wordt als matig geschat voor alle dieren die een endoscopische behandeling ondergaan en daarna vervolgd zullen worden op post procedurele klachten/complicaties. Wij schatten dat dit 70% van het aantal proefdieren in dit type experiment zal zijn.
Bij sommige experimenten zal geen follow-up plaatsvinden, maar zullen de dieren direct aansluitend aan het experiment getermineerd worden. Voor deze dieren wordt het ongerief geclassificeerd als licht. Er werd niet voor de classificatie terminaal gekozen, omdat de huisvesting van de dieren voorafgaand aan het experiment zal worden aangepast ter voorbereiding op de behandeling en de dieren dus wel licht ongerief zullen ervaren. Wij schatten dat dit 20% van het totaal aantal proefdieren zal zijn voor dit type experiment. Het ongerief voor dieren die een humaan eindpunt bereiken, wordt geschat als ernstig. Wij schatten dat dit 10% van het totale aantal dieren zal zijn. De eerste vier humane eindpunten zijn gerelateerd aan complicaties die even tijd nodig hebben om zich te ontwikkelen en wij verwachten dit met name rond 7-14 dagen na de behandeling. Pijn en bloedingen zullen vooral perioperatief worden geconstateerd.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee

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

Voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van een nieuwe techniek willen wij weten tot in welke laag van het weefsel (mucosa, submucosa, spierlaag) de nieuwe techniek verandering van structuur geeft. Hiervoor is het nodig het resectiepreparaat te laten evalueren door een patholoog.

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

Centrale Commissie Dierproeven

Bijlage
Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in. *Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*	Volgnummer	Type dierproef
		2	Preventie van complicaties na endoscopische resectie en ablatie

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Technieken om complicaties na endoscopische behandeling te voorkomen zullen worden onderzocht op het slijmvlies van het maag-darmkanaal van varkens.

Voordat wij een nieuwe techniek om complicaties te voorkomen gaan onderzoeken zijn er bepaalde voorwaarden. Zo zullen wij nagaan of er ex-vivo experimenten, eventuele experimenten op een simulatiemodel en eventuele eerdere proefdierexperimenten verricht zijn. Uit deze eerder verrichte controles en experimenten zullen de haalbaarheid, uitvoerbaarheid en veiligheid van de technieken naar voren komen.

Een techniek om een complicatie na endoscopie te voorkomen is een ruim begrip. Dit begrip omvat bijvoorbeeld een nieuw ontwikkeld medisch hulpmiddel/een medicijn/combinatie van bestaande technieken/een combinatie van een nieuwe en bestaande techniek/een nieuwe versie van een reeds bestaand medisch hulpmiddel/medicijn om complicaties te voorkomen.

Bij het onderzoeken van technieken om complicaties na endoscopie te voorkomen zijn er verschillende mogelijkheden voor de proefopzet.
1. Gefaseerd experiment: Indien wij het effect van de nieuwe techniek om complicaties te voorkomen op het weefsel op meerdere momenten na het uitvoeren van de nieuwe techniek willen onderzoeken, zal de terminatie van de varkens op verschillende momenten na het uitvoeren van de nieuwe techniek plaatsvinden.
2. Follow-up experiment: Indien wij de late effecten van de techniek om complicaties te voorkomen op het slijmvlies van het maagdarmkanaal willen onderzoeken, zullen de dieren na een vooraf bepaalde periode

getermineerd worden om het weefsel te onderzoeken op schade.

Dit type dierproef zal starten met een pilotstudie. Na aantonen van uitvoerbaarheid, haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van de techniek om complicaties na endoscopie te voorkomen in een pilot studie, zal op basis van die resultaten een powerberekening worden uitgevoerd en een vervolgstudie verricht kunnen worden.

De uitkomstparameters bij het onderzoeken van een techniek om complicaties na endoscopie te voorkomen, zijn de uitvoerbaarheid, haalbaarheid, veiligheid en effectiviteit van de techniek. Veiligheid is gedefinieerd als het optreden van complicaties. Complicaties kunnen acuut zijn (tijdens of vlak na de procedure), maar ook later optreden (tot ongeveer 30 dagen na behandeling). Uitvoerbaarheid is gedefinieerd als het technisch uitvoerbaar zijn van een nieuwe techniek, het aantal succesvol uitgevoerde procedures. Effectiviteit is gedefinieerd als het effectief voorkomen van de te verwachten complicatie.
Een concreet voorbeeld van een nieuwe techniek ter preventie van het optreden van complicaties na endoscopische behandeling is het aanbrengen van een extracellulair matrix poeder na een uitgebreide endoscopische resectie in de slokdarm. Een uitgebreide endoscopische resectie in de slokdarm heeft een hoog risico op stenosevorming. Soms is dit echter de enige mogelijke behandeloptie en zouden wij graag een preventieve behandeling toepassen om de kans op stenose vorming te verkleinen/voorkomen. Extracellulaire matrix poeder bevat componenten die de inflammatoire respons in een wond kunnen moduleren in een richting die minder fibrosevorming veroorzaakt, en regeneratie van pre-existente weefseltypen bevordert. Dit poeder zou toegediend kunnen worden in bijvoorbeeld een drank vorm, als spray of als vel om een overliggende laag over het wondbed te vormen. De laatste twee opties worden uitgevoerd tijdens een endoscopie, bij het eerste voorbeeld zal controle endoscopie moeten plaatsvinden om het effect te evalueren. Andere mogelijk te onderzoeken voorbeelden zijn het toedienen van corticosteroïden middels een injectie rondom/in het wondbed, dan wel in drank vorm. Hierbij kan tevens worden gedacht aan het toevoegen van een marker aan de drank om te kijken of de corticosteroïd drank voldoende hecht aan het wondbed en hoelang het hieraan hecht.
Afhankelijk van het type experiment en na een ethische afweging, zal wel of geen controle groep worden gebruikt.

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.

Aard: techniek om complicaties te voorkomen (zoals eerder omschreven in paragraaf 2A)
Frequentie: eenmalige endoscopie om complicatie te induceren en nadien afhankelijk van de te onderzoeken techniek eenmalig of herhaalde toediening van de techniek om de complicatie te voorkomen
Duur van de procedure: afhankelijk van de duur van de techniek, naar schatting zal dit 60 minuten zijn per procedure.
Follow-up: afhankelijk van de proefopzet, variërend van 0 tot 56 dagen

De behandelfrequentie zal volledig afhangen van het type techniek dat wij willen onderzoeken. Dit zullen wij uitleggen aan de hand van een aantal voorbeelden. Stel wij willen de complicatie strictuurvorming na endoscopische resectie van weefsel in de slokdarm voorkomen d.m.v. aanbrengen van een poeder. Dan willen wij op 1 moment in de tijd dit poeder aanbrengen en nadien observeren of dit poeder zijn werk doet door vervolg kijkonderzoeken en door het monitoren van klinische parameters. Ook zou een mogelijke studieopzet zijn, dat wij herhaaldelijk dit poeder aan willen brengen op het wondbed, waarbij er dus meerdere behandelingen nodig zijn. Wij schatten het aantal herhalingsbehandelingen en vervolgonderzoeken om de effecten te evalueren tussen de 1-6 vervolgonderzoeken.

Varkens krijgen een acclimatisatie periode voor de start van het experiment. De voorbereiding voor zowel gastroscopieën (maagonderzoek), coloscopieën (darmonderzoek) als sigmoïdoscopieën (endeldarmonderzoek) zal volgens het protocol van het dierenlaboratorium worden uitgevoerd. Voor een gastroscopie zal dit onder andere betekenen dat de varkens een periode nuchter zullen zijn en hiervoor aangepaste voeding krijgen. Daarnaast zal de huisvesting tijdelijk moeten worden aangepast om te voorkomen dat de varkens stro zullen eten. Voor coloscopieën/sigmoïdoscopieën zullen de varkens volgens protocol gelaxeerd worden. Hierbij geldt ook dat de voeding en huisvesting tijdelijk aangepast zullen moeten worden.

Tijdens de endoscopie is het varken onder algehele narcose en krijgt het adequate pijnstilling toegediend.

De endoscopie wordt uitgevoerd door een ervaren MDL-arts. De endoscopie zal starten met een behandeling van het maagdarmkanaal (ablatie dan wel resectie), waarbij kan worden aangenomen dat die behandeling een complicatie tot gevolg zal hebben. Een voorbeeld hiervan is een resectie over een lengte van 2 cm van de slokdarm en meer dan 50% van de circumferentie om strictuurvorming te induceren. Afhankelijk van de experiment opzet en de gewenste ernst van de complicaties zal de behandeling aangepast moeten worden. Vervolgens zal de techniek om complicaties na endoscopische behandeling te voorkomen ook worden uitgevoerd door een ervaren MDL-arts.
Na het experiment krijgen de varkens indien nodig proton pomp remmers, pijnstillers en/of antibiotica toegediend. De dieren worden intensief gemonitord. Daarnaast moet de intake van hard voedsel voorkomen worden (zoals bijvoorbeeld stro) en zal het dieet en indien nodig de leefomgeving hier tijdelijk op aangepast worden.

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

Onze proefdierexperimenten zullen indien mogelijk starten met een proof-of-principle studie. Bij 1 of 2 varkens zullen wij onderzoeken of de techniek haalbaar en uitvoerbaar is en op basis van deze bevindingen zo nodig het experiment aanpassen en zo het onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. Indien beschikbaar zal een sample size berekening worden gebaseerd op gegevens uit de literatuur. Indien het waarschijnlijke geval dat dit niet zo is, zullen wij starten met een pilotstudie met 8 proefdieren. De dieren gebruikt voor de proof-of-principle, indien succesvol, maken deel uit van deze 8 proefdieren. Hierna kan dan een gepowerde, gecontroleerde studie worden opgezet. Indien de onderzoeksopzet dit toelaat en er slechts een beperkt deel van het maagdarmkanaal nodig is per procedure, zullen voor het onderzoeken van een techniek per dier meerdere procedures uitgevoerd worden. Hierbij zal per experiment een afweging gemaakt moeten worden tussen het nadeel van cumulatie van ongerief door het uitvoeren van meerdere experimenten per proefdier en het voordeel van minder proefdiergebruik. Bij het uitvoeren van meerdere procedures op één dier zal overleg plaatsvinden met de IVD.

B. De dieren

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

De experimenten die wij uitvoeren zijn voornamelijk translationeel van aard. Het is daarom belangrijk om varkens te gebruiken voor de experimenten met een slokdarm die qua grootte zoveel mogelijk overeenkomt met de mens. Wij zullen gebruik maken van mest varkens afkomstig van een leverancier, goedgekeurd door het dierenlaboratorium waar wij de onderzoeken zullen verrichten, met een gewicht van rond de 60-70 kg. Enkel vrouwelijke dieren komen in aanmerking voor dit projectvoorstel. Mannelijke dieren zijn agressiever en minder goed te houden in één verblijfsruimte. Daarnaast is het uitvoeren van een buikoperatie (slokdarmresectie, darmresectie) om weefsel te verkrijgen voor histopathologische evaluatie lastiger uitvoerbaar bij mannelijke dieren. Tot slot zijn eerdere experimenten op ons vakgebied ook altijd verricht met vrouwelijke dieren. Hierdoor is er meer ervaring met endoscopische technieken bij vrouwelijke dieren en zijn de resultaten van experimenten ook beter te interpreteren en relateren aan eerdere bevindingen in de literatuur.
Het geschatte aantal proefdieren hangt af van het aantal technieken om complicaties te voorkomen die wij zullen onderzoeken. Per experiment zullen wij in eerste instantie 2 dieren gebruiken voor het proof-of-principle, nadien zullen wij een pilot experiment uitvoeren waarbij in de regel nog 6 varkens gebruikt worden. Voor een pilotstudie gebruiken wij dan in totaal 8 proefdieren. Per experiment moet overwogen worden of een controle groep nodig is en of het ethisch verantwoord is om een complicatie te veroorzaken bij proefdieren en dit vervolgens dan niet te behandelen. Dit zal samenhangen met de ernst van het type complicatie dat veroorzaakt moet worden.
Op basis van de resultaten van een pilotstudie, bepalen wij of een vervolgexperiment zinvol is en zullen wij dan een powerberekening uitvoeren. Wij verwachten in de komende 5 jaar 5 nieuwe technieken om complicaties na endoscopie te voorkomen te onderzoeken.
Per pilotstudie zijn tenminste 8 proefdieren nodig, waarbij de dieren die een succesvolle proof-of-principle studie hebben doorlopen deel uit zullen maken van dit aantal van 8 proefdieren. Het aantal 8 is gebaseerd op onze ervaringen met eerder verricht proefdieronderzoek op dit gebied. Per extra proof-of-principle studie komen er 2 proefdieren bij. Voor 3 pilotstudies met 2 proof-of-principles per pilotstudie, hebben wij 30 proefdieren nodig. Hierbij moeten wij rekening houden met een uitvalpercentage van 20%, waarbij het totaal uitkomt op 38 proefdieren. Uitval kan worden veroorzaakt door acute complicaties tijdens de procedure, maar ook complicaties tijdens de follow-up periode van het experiment. Naar verwachting zullen deze twee zich 1:1 verhouden. Wij verwachten dat voor 2 experimenten een controle groep nodig zal zijn,

waarbij dit uitkomt op 25 proefdieren.
Een grove schatting van het aantal varkens dat nodig is voor vervolgonderzoek, is een totaal aantal van 50 dieren. Een nauwkeurige schatting is niet mogelijk vanwege meerdere factoren. Ten eerste weten wij nog niet welke technieken wij gaan onderzoeken. Daarom kunnen wij de bestaande literatuur niet nazoeken om een powerberekening bij benadering uit te voeren. Ten tweede, zullen wij de powerberekening voor vervolgonderzoek baseren op onze pilotstudie, waarvan de resultaten nog onbekend zijn. Ten derde is het onbekend of wij een controle groep nodig hebben en ethisch verantwoord vinden, want dit hangt van het type techniek af.
Wij verwachten op basis van de bovenstaande aantallen 113 proefdieren nodig te hebben voor dit type dierproef.

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.

De proefdierexperimenten hebben alleen betrekking op behandeling van het maagdarmkanaal, waarbij andere organen van het varken geen beschadiging oplopen. Andere organen van het varken kunnen voor andere onderzoeken of onderwijsdoeleinden gebruikt worden.

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.

Het gebruik zoals hierboven beschreven omvat het gebruik van organen na terminatie. Dit zal het ongerief voor het varken niet beïnvloeden.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging
Er bestaat een bio simulatiemodel van het maagdarmkanaal, genaamd Erlangen Endo-Trainer[1,2]. Hiervoor worden onderdelen van het maagdarmkanaal van slachtvarkens gebruikt. Dit proefdiervrije model wordt toegepast voordat dierexperimenten worden uitgevoerd. Bij dit model kunnen echter slechts bepaalde complicaties worden geïnduceerd (zoals bloedingen en perforaties, strictuurvorming is niet mogelijk). Training van endoscopisten in het uitvoeren van nieuwe technieken kan dus ook deels plaatsvinden in simulatiemodellen, maar zal uiteindelijk ook op een levend organisme moeten plaatsvinden. Alleen dan in aanwezigheid van alle omliggende structuren, zoals een bewegend hart en longen, en met het samentrekken en bewegen van het maagdarmkanaal, kan een endoscopist optimaal worden getraind in het toepassen van een nieuwe techniek.

Vermindering
Onze proefdierexperimenten zullen indien mogelijk starten met een proof-of-principle studie. Bij 1 of 2 varkens zullen wij onderzoeken of de techniek haalbaar en uitvoerbaar is en op basis van deze bevindingen zo nodig het experiment aanpassen en zo het onnodig gebruik van proefdieren voorkomen. Aangezien het over het algemeen onderzoek van nieuwe technieken betreft, zullen er in de literatuur weinig gegevens beschikbaar zijn om een sample size berekening op te baseren en zullen de experimenten voornamelijk pilot studies zijn. Indien een vervolgstudie nodig is, zal de sample size worden berekend op basis van de bevindingen in de pilot studie. Indien voor het onderzoeken van een nieuwe techniek slechts een beperkt gedeelte van de slokdarm/maag/dunne darm/dikke darm nodig is, zullen per dier meerdere procedures worden uitgevoerd tijdens dezelfde endoscopie.

Verfijning
Om het ongerief te minimaliseren wordt er adequate sedatie en anesthesie toegepast tijdens de endoscopie. De technieken en het induceren van complicaties zullen worden uitgevoerd door ervaren MDL-artsen. Nadien zal intensieve observatie plaatsvinden van de varkens gedurende de gehele duur van de studie. De dieren

zullen gemonitord worden op tekenen van pijn en discomfort (verandering in gedrag, houding, eetpatroon) en tijdens de follow-up ook adequate pijnstilling krijgen indien nodig. Indien het dier niet goed eet, zal de voeding worden aangepast. Er zal voor kooiverrijking gezorgd worden. Verder zal bij het bereiken van de humane eindpunten het experiment voortijdig beëindigd worden om onnodig lijden van het dier te voorkomen. Tot slot kunnen ook de eventueel voorafgaande ex-vivo experimenten bijdragen aan verfijning.

1. Neumann M, Mayer G, Ell C, et al. The Erlangen Endo-Trainer: life-like simulation for diagnostic and interventional endoscopic retrograde cholangiography. Endoscopy. 2000;32(11)906-910.
2. Neumann M, Hochberger J, Felzmann T, et al. The Erlanger Endo-Trainer. Endoscopy 2001;33(10):887-890.

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.

Om de kans op pijn tot een minimum te beperken worden de varkens intensief gemonitord door gekwalificeerd personeel en indien nodig krijgen zij pijnstilling. Indien een humaan eindpunt bereikt wordt, zal het experiment voortijdig beëindigd worden om onnodig lijden te voorkomen. De varkens zullen sociaal worden gehuisvest in kooien met kooiverrijking om de kans op angst te minimaliseren.

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.

Niet van toepassing

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.

In principe worden de varkens gehuisvest volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU. Er zijn echter een aantal uitzonderingen. De huisvesting van de dieren zal de dagen rondom de endoscopie aan moeten worden gepast. De dagen voorafgaand aan de scopie is dit nodig i.v.m. de voorbereiding voor de procedure (nuchter zijn/laxeren). De dagen na de endoscopie is dit nodig i.v.m. het verkleinen van de kans op complicaties. Een voorbeeld hiervan is dat de varkens niet op stro gehuisvest kunnen worden, voor de procedure niet omdat zij dit op zullen eten als ze nuchter worden gehouden en de dagen na de endoscopie niet omdat het eten van stro het maagdarmkanaal kan irriteren.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

De endoscopie wordt uitgevoerd onder algehele anesthesie. De dieren worden intensief gemonitord op pijn en discomfort en zullen indien nodig pijnstilling toegediend krijgen, ook gedurende follow-up bij follow-up studies.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1. Verminderde intake met daarop volgend onvoldoende gewichtstoename of gewichtsverlies
2. Pijn
3. Koorts

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1. Verminderde intake, onvoldoende gewichtstoename of gewichtsverlies kunnen worden veroorzaakt door irritatie van het slijmvlies van het bovenste deel van het maagdarmkanaal door de endoscopische behandeling of door vernauwing van de slokdarm door littekenweefselvorming.
2. Pijn kan worden veroorzaakt op de plek waar de endoscopische behandeling in het maagdarmkanaal is uitgevoerd.
3. Koorts kan ontstaan in het geval van een perforatie van het slijmvlies van het maagdarmkanaal (gedekte perforatie of in combinatie met abcesvorming) als mogelijke complicatie van een endoscopische behandeling.

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

Ten eerste worden de dieren intensief gemonitord (intake, gewichtsverlies of gebrek aan gewichtstoename). De voeding kan te allen tijde worden omgezet naar vloeibare voeding bij verminderde intake (eventueel met verrijking). De dagen na de endoscopie zal hard voedsel (zoals stro) vermeden worden. Tot slot zullen humane eindpunten worden gedefinieerd en bij twijfel over het welzijn zal overleg plaatsvinden met de instantie voor dierenwelzijn.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

☐ Nee > Ga verder met vraag K.

☒ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- Ernstige stenosering van de slokdarm zich uitend in langdurig slechte voedselinname en/of braken.
- Gewichtsverlies of gewichtstoename lager dan verwacht ondanks aanpassingen in voeding
- Lusteloosheid langer dan 3 dagen
- Ernstige infecties met aanhoudende koorts, niet reagerend op behandeling met antibiotica
- Aanhoudend zichtbare pijn ondanks adequate pijnstilling
- Aanhoudende bloeding, niet reagerend op een interventie om de bloeding te stoppen

Bij twijfel over bovenstaande punten of andere (onverwachte) uitingen van ongerief zal overleg plaatsvinden met de instantie voor dierenwelzijn.

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

Dit hangt sterk samen met de effectiviteit van de techniek om complicaties te voorkomen die wordt onderzocht en de follow-up duur, maar wij schatten dit percentage op 20%.

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.

Het ongerief wordt als ernstig geschat voor alle dieren, waarbij complicaties geïnduceerd worden in een pilotstudie (100%, 63 dieren). Afhankelijk van het effect van de te onderzoeken techniek om complicaties na endoscopie te voorkomen zal dit ongerief afnemen naar matig, maar dit is vooraf niet te voorspellen en wij gaan dan ook uit van het slechtste scenario voor de pilotstudies.

Voor vervolgonderzoek (50 dieren) schatten wij dat voor 80% van de varkens de complicaties voorkomen zullen worden door de nieuwe techniek en deze dieren (80%, 40 dieren) matig ongerief zullen ervaren. Wij schatten dat bij 20% van de dieren het niet lukt complicaties te voorkomen en dat deze dieren ernstig ongerief zullen ervaren (20%, 10 dieren) en voor deze dieren een humaan eindpunt bereikt zal worden. Het optreden van complicaties tijdens de follow-up periode wordt met name verwacht 7-14 dagen na de behandeling.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee

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

Bij het onderzoeken van nieuwe technieken om complicaties na behandeling van het slijmvlies van het maagdarmkanaal te voorkomen is het belangrijk om naast klinische informatie over de dieren (eet- en ontlastingspatroon, gewichtsbeloop, optreden van complicaties als koorts en pijn) te evalueren. Daarnaast is het zeker van even groot belang om histopathologische evaluatie van het slijmvlies van het maagdarmkanaal van de varkens uit te voeren om de schade aan het slijmvlies ook op die manier te evalueren. Daarom zal het nodig zijn varkens aan het eind van het onderzoek te doden.

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

Centrale Commissie Dierproeven

Bijlage
Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in. *Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*	Volgnummer: 3 Type dierproef: Training endoscopisten

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

De training van endoscopisten in nieuwe technieken/medische hulpmiddelen zal worden verricht op het maagdarmkanaal van varkens.

Endoscopisten zullen moeten worden getraind in het gebruik van een nieuwe techniek, voordat zij proefdieronderzoek kunnen uitvoeren. Daarnaast zullen endoscopisten getraind moeten worden in het gebruik van nieuwe technieken voordat de technieken in de dagelijkse klinische praktijk kunnen worden toegepast.

De uitkomstparameter van dit type dierproef is het aantal succesvol uitgevoerde procedures door de getrainde endoscopist.

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.

Aard: training in het gebruik van een nieuwe endoscopische techniek/techniek om complicaties te voorkomen (zoals eerder omschreven in paragrafen 2A van dierproeven type 1 en 2) tijdens een endoscopie
Frequentie: eenmalig
Duur van de procedure: afhankelijk van de duur van de nieuwe endoscopische techniek en het aantal te trainen endoscopisten, naar schatting zal dit 2,5 uur zijn.
Follow-up: geen, het betreft een terminaal experiment met licht ongerief door het aanpassen van de huisvesting voorafgaand aan de procedure.

Varkens krijgen een acclimatisatie periode voor de start van het experiment. De voorbereiding voor zowel gastroscopieën (maagonderzoek), coloscopieën (darmonderzoek) als sigmoïdoscopieën

(endeldarmonderzoek) zal volgens het protocol van het dierenlaboratorium worden uitgevoerd. Voor een gastroscopie zal dit onder andere betekenen dat de varkens een periode nuchter zullen zijn en hiervoor aangepaste voeding krijgen. Daarnaast zal de huisvesting tijdelijk moeten worden aangepast om te voorkomen dat de varkens stro zullen eten. Voor coloscopieën/sigmoïdoscopieën zullen de varkens volgens protocol gelaxeerd worden. Hierbij geldt ook dat de voeding en huisvesting tijdelijk aangepast zullen moeten worden.

Tijdens de endoscopie wordt algehele anesthesie en adequate pijnstilling toegediend. Aansluitend aan de training zullen de varkens worden getermineerd.

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

Voor dit type dierproef zullen wij per dier meerdere procedures/technieken uitvoeren tijdens dezelfde endoscopie. Tevens zullen meerdere endoscopisten worden getraind per dier en aansluitend aan het experiment wordt het dier getermineerd om het ongerief zo veel mogelijk te beperken.

B. De dieren

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

Het is belangrijk om varkens te gebruiken voor de experimenten met een maagdarmkanaal dat qua grootte zoveel mogelijk overeenkomt met de mens. Wij zullen gebruik maken van mest varkens afkomstig van een leverancier, goedgekeurd door het laboratorium waar wij de training zullen verrichten, met een gewicht van rond de 60-70 kg. Enkel vrouwelijke dieren komen in aanmerking voor dit projectvoorstel. Mannelijke dieren zijn agressiever en minder goed te houden in één verblijfsruimte. Daarnaast is het uitvoeren van een buikoperatie (slokdarmresectie, darmresectie) om weefsel te verkrijgen voor histopathologische evaluatie lastiger uitvoerbaar bij mannelijke dieren. Tot slot zijn eerdere experimenten op ons vakgebied ook altijd verricht met vrouwelijke dieren. Hierdoor is er meer ervaring met endoscopische technieken bij vrouwelijke dieren en zijn de resultaten van experimenten ook beter te interpreteren en relateren aan eerdere bevindingen in de literatuur.
Het geschatte aantal proefdieren hangt af van het aantal nieuwe endoscopische technieken/technieken om complicaties te voorkomen dat wij zullen onderzoeken en hoeveel endoscopisten getraind zullen moeten worden.
Wij verwachten 5 nieuwe endoscopische technieken en 3 technieken om complicaties te voorkomen te onderzoeken in de komende 5 jaar. Per nieuw type techniek schatten wij dat 2-6 endoscopisten getraind moeten worden. Dan komen wij uit op een maximaal totaal aantal van 48 proefdieren voor dit type dierproef in de komende 5 jaar.

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.

De training heeft alleen betrekking op het maagdarmkanaal, waarbij andere organen van het varken geen beschadiging oplopen. Andere organen van het varken kunnen voor andere onderzoeken of onderwijsdoeleinden gebruikt worden.

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.

Het gebruik zoals hierboven beschreven omvat het gebruik van organen na terminatie. Dit zal het ongerief voor het varken niet beïnvloeden.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging

Er bestaat een bio simulatiemodel van het maagdarmkanaal, genaamd Erlangen Endo-Trainer[1,2]. Hiervoor worden onderdelen van het maagdarmkanaal van slachtvarkens gebruikt. Training van endoscopisten in het uitvoeren van nieuwe technieken kan deels plaatsvinden in simulatiemodellen, maar zal uiteindelijk ook op een levend organisme moeten plaatsvinden. Alleen dan in aanwezigheid van alle omliggende structuren, zoals een bewegend hart en longen, en met het samentrekken en bewegen van het maagdarmkanaal, kan een endoscopist optimaal worden getraind in het toepassen van een nieuwe techniek.
Vermindering
In het geval van training voor proefdieronderzoek draagt training in het gebruik van de nieuwe techniek bij aan standaardisatie van de proefopzet. Dit leidt tot een lagere spreiding van de uitkomstmaat en dus uiteindelijk tot minder proefdiergebruik. Als er 1 varken nodig is voor een training, zullen wij proberen rekening te houden met het organiseren van trainingen met aanwezigheid van andere varkens in het laboratorium. Daarmee voorkomen wij dat wij meer dan 1 dier nodig hebben voor een training, omdat de dieren sociaal gehuisvest moeten worden. Indien er geen andere varkens in het laboratorium zijn in de periode van de benodigde training, zullen wij indien mogelijk de planning aanpassen en als het niet anders kan, 2 dieren gebruiken. Hierbij laten wij het belang van sociale huisvesting zwaar wegen, met de regel 'liever meer proefdieren met minder ongerief, dan minder proefdieren met meer ongerief' in ons achterhoofd.
Indien voor de training een beperkt gedeelte van het maagdarmkanaal nodig is, zullen per dier meerdere procedures worden uitgevoerd tijdens dezelfde endoscopie en eventueel meerdere endoscopisten worden getraind op hetzelfde proefdier.

Verfijning
Om het ongerief te minimaliseren wordt er algehele anesthesie en adequate pijnstilling toegepast tijdens de endoscopie. Aansluitend aan het experiment worden de dieren getermineerd. Tot slot dragen ex-vivo trainingen ook bij aan verfijning.

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.

Tijdens de endoscopie wordt algehele anesthesie toegepast. Aansluitend aan het experiment worden de varkens getermineerd. Voorafgaand aan het experiment zullen de varkens sociaal worden gehuisvest in kooien met kooiverrijking om de kans op angst te minimaliseren.

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.

Niet van toepassing

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.

In principe worden de varkens gehuisvest volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU. Er zijn echter uitzonderingen. Het is noodzakelijk de huisvesting van de dieren de dagen voor de endoscopie aan te passen. Dit is nodig i.v.m. de voorbereiding voor de procedure (nuchter zijn/laxeren). Een voorbeeld hiervan is dat de varkens niet op stro gehuisvest kunnen worden voor de procedure, omdat zij dit op zullen eten als ze nuchter worden gehouden.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse

verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Adequate anesthesie en analgesie zullen worden toegepast tijdens de endoscopie, zodat de varkens geen pijn ervaren.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Nee

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

N.v.t.

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

N.v.t.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

☒ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Licht ongerief (100%, 48 dieren); er is voor licht ongerief, en niet voor terminaal ongerief, gekozen, omdat de huisvesting van de dieren voorafgaand aan de behandeling aangepast zal moeten worden en de dieren hier ongerief van zullen ondervinden.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee

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

Er worden bij dit type dierproef meerdere procedures uitgevoerd bij de varkens. Er bestaat een reële kans dat dit leidt tot complicaties waarvan de dieren ernstig ongerief van zouden ondervinden indien zij zouden ontwaken uit anesthesie. De dieren zijn niet meer geschikt om verder onderzoek bij te verrichten op het gebied van het maagdarmkanaal. In overleg met andere onderzoekers kan het weefsel zeker worden gebruikt voor andere onderzoeken/of onderwijs doeleinden.

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

DEC UTRECHT

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2017.II.535.029
2. Titel van het project : Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe endoscopische resectie- en ablatiemethodes en nieuwe methodes om complicaties van endoscopische behandelingen te voorkomen
3. Titel van de NTS : Uitvoerbaarheid en veiligheid van nieuwe technieken om afwijkend slijmvlies in het maagdarmkanaal te behandelen

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: 06-09-2017
   - ☐ aanvraag compleet:
   - ☒ in vergadering besproken: 20-09-2017
   - ☐ anderszins behandeld:
   - ☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 26-09-2017/19-10-2017 en 03-11-2017/06-11-2017
   - ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
   - ☐ aanpassing aanvraag:
   - ☒ advies aan CCD: 15-11-2017

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

8. Eventueel horen van aanvrager
   - Datum:
   - Plaats:
   - Aantal aanwezige DEC-leden:
   - Aanwezige (namens) aanvrager:
   - Gestelde vragen en verstrekte antwoorden:
   - Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager
   - Datum vragen: 26-09-2017

- Datum antwoord: 03-11-2017
- Gestelde vragen en antwoorden:

  Projectvoorstel

  - 3.4 Onderzoeksstrategie: U schrijft: 'Nieuwe technieken om complicaties te voorkomen is wederom een ruim begrip, maar ook dit onderzoeksgebied is volop in ontwikkeling en kan daarom niet nader worden gespecificeerd zonder uitsluiting van potentieel werkzame en interessante technieken.' De DEC begrijpt dat niet alles vooraf gespecificeerd kan worden, maar ontvangt toch graag een aantal voorbeelden, zodat ze zich een beter beeld kan vormen van beoogde technieken en medicijnen.
    De onderzoekers begrijpen dat dit verwarrend is en moeilijk in te beelden zonder concreet voorbeeld van een beoogde techniek. Potentiele complicaties na endoscopische behandeling liggen met name op het terrein van bloedingen (intra procedureel of post procedureel), perforatie en stenosevorming. Een voorbeeld van een nieuwe techniek ter preventie van het optreden van complicaties na endoscopische behandeling is het aanbrengen van een extracellulair matrix poeder na endoscopische resectie in de slokdarm. Endoscopische resectie in de slokdarm heeft een hoog risico op stenose vorming, zeker als de resectie uitgebreid is. Soms is dit echter de enige mogelijke behandeloptie en zouden wij graag een preventieve behandeling toepassen om de kans op stenose vorming te verkleinen/voorkomen. Extracellulaire matrix poeder is een van de middelen met dit beoogde effect door bij te dragen aan het herstel van het slokdarm slijmvlies. Dit poeder kan worden toegediend in bijvoorbeeld een drank vorm, als spray of als vel om een overliggende laag over het wondbed te vormen. De laatste twee opties worden uitgevoerd tijdens een endoscopie, bij het eerste voorbeeld zal controle endoscopie moeten plaatsvinden om het effect te evalueren. Dit voorbeeld werd toegevoegd aan het projectvoorstel in paragraaf 3.4.2. Andere voorbeelden zijn het toedienen van corticosteroïden (in drank vorm of door middel van injectie) na een resectie om stenosevorming te voorkomen of inspuiten van een substantie in het slijmvlies van het maagdarmkanaal om de bovenste laag van het slijmvlies beter van de onderste laag te kunnen onderscheiden (dit voorbeeld valt eigenlijk onder beide doelstellingen omdat het een nieuwe techniek voor endoscopische behandelingen, maar tegelijkertijd gericht is op het voorkomen van complicaties, wat in dit geval bloedingen en perforaties zijn).

  Alle bijlagen

  - A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC vraagt zich af of u ervan op de hoogte bent dat maagulcera veel voorkomen bij varkens. De verwekker (Helicobacter suis) komt ook voor in SPF-dieren. Maagulcera kunnen de slokdarm beïnvloeden en zouden dus een confounding factor kunnen zijn. Graag uw visie.
    Wij waren niet op de hoogte van het veelvuldig voorkomen van maagulcera bij varkens. In onze eerdere onderzoeken is dit echter nooit een probleem gebleken. Misschien hebben wij nooit maagulcera gezien omdat we onze experimenten tot nu toe hebben verricht bij biggen van rond de 60-80 kg, en wij ons zouden kunnen voorstellen dat deze dieren dan te

jong zijn geweest voor het ontwikkelen van ulcera, maar dat is slechts een hypothese. Tijdens de endoscopie worden de slokdarm en maag eerst geïnspecteerd en eventuele bijzonderheden worden genoteerd, zodat deze informatie beschikbaar is voor latere analyse. Daarnaast starten wij alle experimenten met een proof-of-principle studie, waardoor dit snel wordt ondervangen mocht dit toch een beperkende factor blijken te zijn. Maar, zoals gezegd, herkennen wij de maagulcera niet als een klinisch probleem. Dit antwoord werd niet verwerkt in het projectvoorstel.

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC vraagt zich af of u rekening heeft gehouden met de consequenties van een lange follow-up met betrekking tot het gewicht van de varkens. Zijn de varkens aan het einde van het experiment nog hanteerbaar?
  Dit is een terechte en goede vraag. Wij zijn ons bewust van de consequenties van een lange follow-up duur (de grootte van de dieren, benodigde aangepaste huisvesting, kosten). Voor de meerderheid van onze onderzoeken binnen dit projectvoorstel zal gelden dat de follow-up ongeveer 1 maand zal zijn. Wij verwachten echter dat een enkel onderzoek een langere follow-up duur nodig zal hebben, vandaar de genoemde langere follow-up periode in de bijlagen van het onderzoeksvoorstel. Wij hebben de maximale follow-up duur bijgesteld naar 8 weken in plaats van 90 dagen en dit werd dan ook aangepast in alle drie de bijlagen van projectvoorstel.
- B. De dieren: De DEC gaat ervan uit dat beide geslachten gebruikt kunnen worden – afhankelijk van het aanbod van de leverancier – aangezien het geslacht van de dieren in de tekst niet nader genoemd wordt. Is dit juist?
  Dit is niet juist. Voor de experimenten binnen dit onderzoeksvoorstel wordt uitsluitend gebruik gemaakt van vrouwelijke dieren. Mannelijke dieren zijn agressiever en minder goed te houden in één verblijfsruimte. Daarnaast is het uitvoeren van een buikoperatie (slokdarmresectie, darmresectie) om weefsel te verkrijgen voor histopathologische evaluatie lastiger uitvoerbaar bij mannelijke dieren. Tot slot zijn eerdere experimenten op ons vakgebied ook altijd verricht met vrouwelijke dieren. Hierdoor is er meer ervaring met endoscopische technieken bij vrouwelijke dieren en zijn de resultaten van experimenten ook beter te interpreteren en relateren aan eerdere bevindingen in de literatuur. Dit werd aangepast in alle drie de bijlagen.
- B. De dieren: De DEC vraagt zich – met het oog op de translatie van resultaten – af of de leeftijd van de varkens goed gekozen is. De varkens zijn relatief jong, terwijl de beschreven ingrepen vooral in oudere mensen toegepast zullen worden. Graag uw visie.
  Wij zijn ons bewust van de leeftijdsverschillen tussen de varkens en de uiteindelijke patiëntenpopulatie. De afmetingen van de slokdarm van jonge varkens zijn echter vergelijkbaar met die van de mens. Voor de meeste experimenten die wij uitvoeren binnen dit projectvoorstel, is dit een zeer belangrijke parameter om te kijken of technieken uitvoerbaar en haalbaar zijn. Daarnaast hebben wij ook rekening gehouden met de groei van varkens in het geval van een follow-up experiment. Als wij volwassen varkens zouden gebruiken zijn onze experimenten al snel niet meer praktisch uitvoerbaar. Tot slot is uit

eerder proefdieronderzoek met varkens op dit gebied gebleken dat het maagdarmkanaal van het varken een zeer sensitief proefmodel is. Met andere woorden: het slijmvlies van het maag-darmkanaal van het varken is gevoeliger voor manipulatie dan bij mensen en endoscopische resecties in het maagdarmkanaal van varkens leiden sneller tot complicaties dan bij de uiteindelijke patiëntenpopulatie. Daarom zijn wij er gerust op dat als de technieken veilig en effectief zijn bij varkens dit ook zo zal zijn bij patiënten. Dit werd niet aangepast in de bijlagen.

Bijlage 1

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De rode alinea die begint met '*Een nieuwe endscopische techniek...*' en eindigt met '*...een bestaand medisch hulpmiddel.*' is een herhaling van dezelfde alinea op de pagina ervoor. Graag verwijderen.
  Dit is verwijderd.
- B. De dieren: Het aantal varkens lijkt niet op de correcte wijze te zijn berekend. Het benodigde aantal dieren moet gezien worden als 90% (dit aantal dieren moet overblijven na 10% uitval), en daarmee komt de berekening uit op (50/90 x 100 = 56) 56 dieren per groep. Graag aanpassen.
  Dit is aangepast.

Bijlage 2

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De rode alinea die begint met '*Een techniek om een complicatie...*' en eindigt met '*...om complicaties te voorkomen.*' is een herhaling van dezelfde alinea op de pagina ervoor. Graag verwijderen.
  Dit is verwijderd.
- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC is van mening dat het onderzoeken van nieuwe medicijnen niet in lijn is met de doelstelling van het project, omdat u dan in feite werkt aan de optimalisatie van endoscopische behandelingen, en niet enkel aan de veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken. Dat zou anders liggen wanneer u alleen gebruik maakt van reeds bestaande medicijnen. Graag uw visie.
  Wij begrijpen dat deze vraag naar boven komt. Allereerst is wellicht van belang te vermelden dat het inderdaad niet in de lijn van dit project ligt om onderzoek te doen naar medicatie op zich. Als wij echter zoeken naar technieken / methodes die complicaties van endoscopische behandeling kunnen voorkomen dan behoren (lokaal toegepaste) medicijnen daar ook toe. Als we weer als voorbeeld noemen het voorkomen van ernstige stenosering na uitgebreide endoscopische resectie van de slokdarm, dan valt bijvoorbeeld te denken aan het plaatsen van een tijdelijke stent (wat in het verleden ook werkelijk onderzocht is). Met het toedienen van een medicijn/substantie op het wondbed kan hetzelfde doel worden nagestreefd (zoals het eerder genoemde voorbeeld van extracellulaire matrix poeder). Je zou ook kunnen denken aan een combinatie van een stent met op de buitenkant een coating van medicatie die de wondgenezing beïnvloedt. Wij zijn van mening dat dit soort nieuwe strategieën wel binnen de doelstelling van het project liggen. Het is uiteraard

belangrijk welke definitie wordt gehanteerd voor een 'nieuw medicijn'. Neem bijvoorbeeld het extracellulaire matrix poeder. Is dit een medicijn of een hulpmiddel? Dit poeder wordt nog niet toegepast in reguliere patiëntenzorg (en dus als nieuw beschouwd kan worden), maar is al wel in dierexperimenten en bij mensen gebruikt ter modulering van de wondgenezing in het algemeen (dus niet in de tractus digestivus). Deze techniek zal niet direct op menselijk slijmvlies van het maagdarmkanaal kunnen worden onderzocht, omdat eerst de effectiviteit, haalbaarheid van toediening en de optimale manier van toediening nog onderzocht moeten worden. De uitleg in de tekst van bijlage 2 werd aangevuld.

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De laatste zin luidt: '*Indien de onderzoeksopzet dit toelaat en er slechts een beperkt deel van het maagdarmkanaal nodig is per procedure, zullen voor het onderzoeken van een techniek per dier meerdere procedures uitgevoerd worden.*' De DEC vraagt zich af of u rekening houdt met cumulatie van ongerief, en of het denkbaar is dat de uitgevoerde procedures invloed hebben op elkaar. Graag uw reactie.
  Het is zeker denkbaar dat procedures van invloed zouden kunnen zijn op elkaar, bijvoorbeeld in het geval dat endoscopische behandelingen te dicht op elkaar zouden worden uitgevoerd. Dit zullen wij voorkomen door voldoende slijmvlies van het maag-darmkanaal tussen behandelingen onaangetast te laten. De precieze afstand zal afhangen van het type endoscopische behandeling dat wordt onderzocht. Wij zijn ons bewust van cumulatie van ongerief en zullen per experiment afwegen of er sprake kan zijn van cumulatief ongerief en of de mogelijke gevolgen van cumulatief ongerief door het uitvoeren van meerdere procedures per dier opweegt tegen het voordeel van beperken van proefdiergebruik en bij twijfel hierover overleggen met de IVD. Dit werd aangepast in de tekst van bijlage 2.
- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC heeft behoefte aan iets meer uitleg over 'het poeder'. Om wat voor poeder gaat het, en wat is het werkingsmechanisme? In lijn met de vraag bij 3.4 Onderzoeksstrategie zou de DEC ook graag een aantal voorbeelden zien van andere medicijnen die mogelijk onderzocht worden.
  Voor het antwoord op deze vraag verwijs ik u naar het antwoord op vraag 2 onder dit kopje (bijlage 2). Er werden een extra voorbeeld toegevoegd aan de uitleg in bijlage 2.
- B. De dieren: Het aantal varkens lijkt niet op de correcte wijze te zijn berekend. Het benodigde aantal dieren moet gezien worden als 80% (dit aantal dieren moet overblijven na 20% uitval), en daarmee komt de berekening uit op (30/80 x 100 = 38) 38 dieren per groep. Graag aanpassen.
  Dit is aangepast. Daarnaast werd ook het aantal verwachte benodigde proefdieren voor de controle groepen aangepast naar (20/80 x 100 = 25) 25 proefdieren en het totaal aantal proefdieren voor dit type experiment naar 113 proefdieren.
- B. De dieren: De DEC vraagt zich – met het oog op de translatie van resultaten – af of de leeftijd van de varkens goed gekozen is. De varkens zijn relatief jong, terwijl de beschreven ingrepen vooral in oudere mensen toegepast zullen worden. Graag uw visie.

Ik verwijs u hiervoor naar het kopje 'alle bijlagen', vraag 4.

Bijlage 3

- H. Pijn en pijnbestrijding: De DEC vindt dit punt ongelukkig geformuleerd en adviseert u de tekst te herschrijven.
  Dit is aangepast.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

- Datum vragen: 03-11-2017
- Datum antwoord: 06-11-2017
- Gestelde vragen en antwoorden:
  - In de bijlagen dient nog de rechtvaardiging voor het gebruik van enkel vrouwelijke dieren te worden opgenomen.
    Onze motivatie voor het uitsluitend gebruiken van vrouwelijke dieren in de vorige reactie brief werd toegevoegd aan de bijlagen beschrijving dierproeven type 1, 2 en 3.
  - Bijlage 2, A: De DEC is van mening dat bij het uitvoeren van meerdere technieken op een dier altijd overlegd moet worden met de IvD en niet alleen bij twijfel.
    Dit werd aangepast in bijlage 2. Aangezien alle werkprotocollen worden opgesteld in overleg met de IVD, gaan wij ervan uit dat de studieprocedures altijd besproken worden met de IVD. De afweging tussen nadeel van cumulatie van ongerief en het voordeel van minder proefdiergebruik wordt dan in overleg gemaakt.
  - Nadere informatie vanuit de expertise van enige DEC-leden voor wat betreft het voorkomen van maagulcera bij varkens:
    - Maagulcera komen vanaf 2 maanden leeftijd voor. Bij slachtvarkens is de prevalentie 20 procent. Als klinisch probleem worden maagulcera vaak niet onderkend. Voor u kan van belang zijn te kunnen differentiëren tussen de 'spontaan' optredende ulcera en de experiment gerelateerde. Graag uw visie.
      In Diseases of Swine (Zimmerman, 10th edition, section II, pagina 208) wordt beschreven dat ulcera bij varkens met name voorkomen op de overgang van het pars esophagea naar de cardia mucosa en dat ulceraties zich zelden uitbreiden naar het aangrenzende slijmvlies van de slokdarm of het glandulaire gebied van de maag. Om te kunnen differentiëren tussen ulcera door een experiment en spontaan optredende ulcera, moeten de nieuwe technieken bij voorkeur niet op het pars esophagea, het non-glandulaire gedeelte van het slijmvlies, worden uitgevoerd gezien de verhoogde a priori kans op het ontwikkelen van ulceraties in dit gebied. Daarnaast is het voor onze experimenten belangrijk dat wij goed documenteren op welke gebieden van de slokdarm en/of maag een techniek wordt uitgevoerd, zodat wij bij het optreden van een ulcus weten of dit op de plaats van de behandeling is geweest. Tot slot, willen wij vermelden dat de hoofdonderzoeker van dit projectvoorstel veel ervaring heeft met het uitvoeren van endoscopische technieken bij varkens voor wetenschappelijk onderzoek

en dat dit bij alle uitgevoerde experimenten tot nu toe nooit een relevant probleem is geweest.

- Voor wat betreft de gewichtstoename stelt u de follow up bij tot 8 weken. Varkens groeien gemiddeld 800 gram per dag hetgeen toch leidt tot afname van de hanteerbaarheid. Een suggestie is om de dieren met grasbrok te voeden(500 gram groei per dag i.p.v. 800) zodat de groei minder hard gaat. Bovendien heeft dit een gunstig effect op de conditie van de maag omdat de fijnheid van het voer een risico is voor parakeratose van het pars oesophagea. Graag uw visie.
  Wij realiseren ons dat voeding bij alle experimenten binnen dit projectvoorstel een belangrijke rol speelt. De benodigde aanpassingen van voeding zijn verschillend voor alle verschillende fases van het experiment (voorbereiding, uitvoering, follow-up) en ook per type procedure voor het experiment (gastroscopie, coloscopie, sigmoïdoscopie).

- 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.
   Een veelvoorkomende vorm van kanker is de maligne ontaarding van het slijmvlies van het maagdarmkanaal. Voorstadia en vroege vormen van kanker kunnen door maag-, darm- en leverartsen (MDL-artsen) endoscopisch behandeld worden. Daarvoor zijn verschillende technieken voorhanden, maar ze hebben allemaal het nadeel dat behandeling vaak gepaard gaat met complicaties. Dergelijke complicaties hebben een grote invloed op de levenskwaliteit van de patiënten, en daarom is de behoefte aan betere of nieuwe behandelstrategieën groot. Het doel van de voorliggende aanvraag is om aan deze behoefte tegemoet te komen en de endoscopische behandeling van patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van het spijsverteringskanaal te optimaliseren. Aan de hand van drie subdoelen zal met behulp van een varkensmodel de veiligheid, uitvoerbaarheid en effectiviteit van nieuwe technieken in kaart gebracht worden. De relatie tussen het hoofddoel en de drie subdoelen komt in grote lijnen

overeen met voorbeeld 4B uit de 'Handreiking Invulling Definitie Project', maar de subdoelen zijn niet geheel onafhankelijk van elkaar. De wijze waarop de drie subdoelen met elkaar verweven zijn is door de aanvrager helder toegelicht in de projectaanvraag. Per subdoel is duidelijk welke handelingen de individuele dieren zullen ondergaan en welke mate ongerief deze handelingen tot gevolg hebben. Dit alles in ogenschouw nemend is de DEC van mening dat de voorliggende aanvraag als een toetsbaar en haalbaar project beschouwd dient te worden – ook al voldoet de opbouw van het project niet exact aan de de kenmerken die onder 4B in de handreiking beschreven worden.

2. Voor zover de DEC bekend, is er geen mogelijk tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de dierexperimenten in de weg zou kunnen staan.

3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorieën sluiten aan bij de hoofddoelstellingen.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is drieledig: 1) de veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe endoscopische resectie- en ablatietechnieken onderzoeken, 2) de effectiviteit van nieuwe technieken ter preventie van het optreden van complicaties van endoscopische behandelingen onderzoeken, en 3) endoscopisten trainen in het gebruikt van nieuwe technieken. Het uiteindelijke doel van het project is het optimaliseren van de endoscopische behandeling van patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van het spijsverteringskanaal. Met het bereiken van de drie – sterk met elkaar verweven – subdoelen wordt een belangrijke stap gezet voor het bereiken van het uiteindelijke doel. De DEC is daarom van mening dat er in voldoende mate een relatie is tussen het directe doel en het uiteindelijke doel. Daarnaast is het directe doel gerechtvaardigd in de context van het onderzoeksveld.

5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: de proefdieren, de doelgroep (patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van het spijsverteringskanaal) en het onderzoeksveld. De morele waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: welzijn (gezondheid en stress) en rechtvaardigheid (intrinsieke waarde). De intrinsieke waarden van de dieren wordt aangetast door het feit dat ze als proefdieren ingezet worden – dit staat nog los van de handelingen die ze zullen ondergaan. De morele waarden die voor de doelgroep worden bevorderd zijn: welzijn (kwaliteit van leven) en rechtvaardigheid (beschikbaarheid van een doeltreffende therapeutische behandelingen). De patiënten hebben baat bij het mogelijk beschikbaar komen van verbeterde en nieuwe behandelstrategieën die ontwikkeld kunnen worden met behulp van resultaten die voortkomen uit het voorliggende project. De morele waarden die voor het onderzoeksveld worden bevorderd zijn: welzijn (wetenschappelijke ontwikkelingen). Het onderzoeksveld is gebaat bij het publiceren van de nieuwste ontwikkelingen. Het is mogelijk dat de onderzoekers het publiceren van deze ontwikkelingen van belang achten voor hun carrière, maar voor de DEC speelt dit geen rol bij het maken van de ethische afweging over de toelaatbaarheid van het gebruik van de proefdieren.

6. De aanvrager geeft niet aan nadelige effecten op het milieu te verwachten. De DEC ziet geen aanleiding om aan te nemen dat zich toch nadelige effecten zullen voordoen.

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 onnodige negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven. De DEC is van mening dat het projectvoorstel aansluit bij recente inzichten en dat het geen belangrijke hiaten bevat die de bruikbaarheid van de resultaten beperken. De lijnen tussen de ontwikkelaars van nieuwe technieken aan de ene kant, en kliniek waarin de technieken toegepast zullen worden aan de andere kant, zijn kort. Dit draagt, samen met het feit dat MDL-artsen uit de kliniek de experimenten zelf zullen uitvoeren, in sterke mate bij aan de haalbaarheid van het project.

8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Het project bestaat uit drie subdoelen die elk in een eigen bijlage/type dierproef onderzocht worden. De relatie tussen de subdoelen, de rationale van de verschillende typen dierproeven en de verschillende go/no-go momenten zijn in de projectbeschrijving helder weergegeven. De DEC is van mening dat de drie subdoelen logisch met elkaar samenhangen en terecht onderdeel zijn een en hetzelfde project. De DEC heeft gediscussieerd over de vraag of de onderzoeksvraag uit bijlage 2 in lijn is met de hoofddoelstelling van het project. De DEC heeft deze vraag voorgelegd aan de onderzoekers, en kan zich vinden in de beantwoording ervan. De DEC is het met de onderzoekers eens dat het van meerwaarde is dat medicijnen/hulpmiddelen, die reeds in de reguliere patiëntenzorg worden toegepast maar nog niet voor de toepassing die men in dit project voor ogen heeft, onderdeel zijn van dit project. Wanneer de effectiviteit, haalbaarheid en optimale wijze van toediening voor medicijnen/hulpmiddelen met behulp van dit project in kaart gebracht worden, dan is een belangrijke eerste stap gezet in de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën ter voorkoming van complicaties. Met behulp van bijlage 3 worden MDL-artsen niet alleen getraind zodat ze de experimenten uit de bijlagen 1 en 2 optimaal kunnen uitvoeren, maar ook om een in een dierproef succesvol gebleken techniek toe te kunnen passen in patiënten. De DEC waardeert het dat op deze wijze de overstap naar de kliniek gefaciliteerd wordt.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
   - ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
   - ☐ Niet-menselijke primaten (10e)

- ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
- ☐ Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I EU richtlijn)
- ☐ Zwerfdieren (10h)
- ☐ Hergebruik (1e lid 2)
- ☐ Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- ☐ Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- ☐ Dodingsmethode niet volgens bijlage IV EU richtlijn (13c lid 3)

10. De dieren worden niet gedurende het gehele experiment gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn. Enkele dagen voor en na een endoscopische ingreep wordt geen stro verstrekt. Dit is noodzakelijk in verband met nuchter zijn voorafgaand aan een endoscopie (bijlagen 1 t/m 3) en het voorkomen van irritatie van het maagdarmkanaal na afloop van een endoscopie (bijlagen 1 en 2).

11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. In bijlage 1 wordt het ongerief voor 70% van de dieren ingeschat als matig. Deze dieren ondergaan een endoscopische behandeling en worden daarna een aantal weken vervolgd om eventuele postoperatieve klachten en complicaties in beeld te kunnen brengen. Een aantal dieren (10%) wordt direct aansluitend aan het experiment getermineerd. Deze dieren ervaren geen ongerief als gevolg van de endoscopische ingreep, maar wel licht ongerief omdat zij gedurende enkele dagen een aangepaste huisvesting hebben (geen stro, zie ook C10). Men houdt er rekening mee dat zich bij 20% van de dieren peri- en postoperatieve complicaties kunnen voordoen die gepaard gaan met ernstig ongerief. Voor de inschatting van het ongerief in bijlage 2 gaat men uit van het meest ongunstige scenario. Daarbij wordt het ongerief voor alle dieren uit de pilotstudies ingeschat als ernstig, omdat men er niet vanuit kan gaan dat de te onderzoeken technieken de geïnduceerde complicaties inderdaad kunnen voorkomen. Voor de dieren die deel uitmaken van het vervolgonderzoek wordt het ongerief ingeschat als matig voor de dieren waarbij complicaties voorkomen kunnen worden (80% van de dieren) en ernstig voor de dieren waarbij dit niet lukt (20% van de dieren). Voor bijlage 3 wordt het ongerief voor alle dieren ingeschat als licht, omdat zij niet bijkomen uit de anesthesie en alleen ongerief ervaren ten gevolge van de aangepaste huisvesting.

12. Naar de mening van de DEC wordt de integriteit van de dieren door de voorgenomen experimenten niet 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. Met houdt er rekening mee dat 10% van de dieren uit bijlage 1 en 20% van de dieren uit bijlage 2 voortijdig uit de proef genomen moeten worden in verband met peri- en postoperatieve complicaties (bijlagen 1 en 2) en onvoldoende effectiviteit van de technieken die complicaties moeten

voorkomen (bijlage 2). Het is onwaarschijnlijk dat zich in bijlage 3 situaties zullen voordoen die het hanteren van humane eindpunten vereisen.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. In eerste instantie wordt de uitvoerbaarheid van een nieuwe techniek in een proefdiervrij model onderzocht, namelijk in een bio-simulatiemodel van het maagdarmkanaal dat gebruik maakt van slachtmateriaal afkomstig van varkens. Wanneer dit succesvol is verlopen gaat men over op in vivo experimenten met varkens, omdat deze belangrijke aanvullende informatie verschaffen. In vivo modellen geven namelijk inzicht in fysiologische en regeneratieve processen, zoals het optreden van bloedingen en stenosevorming. Training van endoscopisten zal ook in levende varkens plaatsvinden, omdat de aanwezigheid van omliggende structuren (zoals een bewegend hart en longen) en het samentrekken en bewegen van het maagdarmkanaal belangrijke aspecten zijn waar een endoscopist rekening mee moet houden.

15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. In de bijlagen 1 en 2 wordt gewerkt met een gefaseerde aanpak, waarbij achtereenvolgens een proof-of-principle studie, een pilotstudie en eventueel een vervolgstudie uitgevoerd worden. Wanneer een proof-of-principle studie succesvol is verlopen worden de betreffende varkens ook meegerekend in de daaropvolgende pilotstudie. Wanneer een vervolgstudie gewenst is wordt de benodigde groepsgrootte berekend met behulp van gegevens uit de daarvóór uitgevoerde pilotstudie. In bijlage 3 wordt het aantal benodigde proefdieren op een andere wijze gereduceerd. Indien voor een training een beperkt gedeelte van het maagdarmkanaal nodig is zullen per dier meerdere procedures worden uitgevoerd tijdens dezelfde endoscopie (eventueel uitgevoerd door verschillende endoscopisten). De training ten behoeve van een dierproef met een nieuwe techniek draagt bij aan de standaardisatie van de proefopzet en daarmee dus ook aan de vermindering van het benodigde aantal proefdieren.

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. De onderzoekers hebben in het projectvoorstel en in reactie op een vraag van de DEC helder uiteengezet waarom het gebruikte varkensmodel een zeer geschikt model is voor het behalen van de doelstellingen. De anatomie en afmetingen van de slokdarm, maag en endeldarm van varkens zijn vergelijkbaar met die van de mens. Het feit dat voor de experimenten jonge varkens gebruikt worden, terwijl de endoscopische behandelingen in de kliniek vooral bij oudere patiënten toegepast zullen worden, staat de transleerbaarheid van de resultaten niet in de weg. Daarnaast is het slijmvlies van het maagdarmkanaal van een varken gevoeliger voor manipulatie en het optreden van complicaties na een endoscopie dan het slijmvlies van een mens. Daarmee

is het een sensitief diermodel, waarmee goed in kaart gebracht kan worden welke nieuwe technieken op termijn veilig en effectief toegepast kunnen worden patiënten. De DEC is van mening dat de onderzoekers adequaat geantwoord hebben op de vragen met betrekking tot het optreden van maagulcera en het gewicht (en de daarop aangepaste voeding) van de varkens. De DEC gaat ervan uit dat de onderzoekers het model goed in de vingers hebben, en dat zij bij onverhoopte problemen met betrekking tot maagulcera of de groei van de varkens contact opnemen met de IvD.

17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Er zullen in alle bijlagen alleen vrouwelijke dieren gebruikt worden. De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager in voldoende mate heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om de proeven met alleen vrouwelijke dieren uit te voeren. De praktische uitvoerbaarheid van de experimenten speelt daarbij een belangrijke rol.

19. De dieren worden in het kader van het project gedood, omdat de doelstellingen van het project (voor wat betreft de bijlagen 1 en 2) alleen behaald kunnen worden wanneer het weefsel van het maagdarmkanaal post mortem uitgebreid geanalyseerd wordt. Voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van een nieuwe techniek is het van belang om te weten tot in welke laag van het weefsel (mucosa, submucosa, spierlaag) veranderingen van structuur teweeggebracht worden. Hiervoor is het nodig resectiepreparaten te laten evalueren door een patholoog. Voor de training van endoscopisten (bijlage 3) geldt dat bij dit type dierproef meerdere procedures uitgevoerd zullen worden bij een varken. Er bestaat een reële kans dat dit leidt tot complicaties waarvan de dieren ernstig ongerief zouden ondervinden indien zij zouden ontwaken uit de anesthesie. Daarom is er in de ogen van de DEC terecht voor gekozen ook deze dieren te doden in het kader van het project. De dieren worden in overeenstemming met bijlage IV van de EU richtlijn op een passende wijze gedood.

20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gedood worden in het kader van het experiment.

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is: rechtvaardigt het belang van het voorliggende project, dat bijdraagt aan de optimalisatie van de endoscopische behandeling van patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van het spijsverteringskanaal, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn van de gebruikte proefdieren?

2. Er vindt een aanzienlijke aantasting van het welzijn van de proefdieren plaats, met licht tot ernstig ongerief tot gevolg. Indien de hierboven genoemde doelstellingen behaald worden, dan zal dit project eraan bijdragen dat patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van het spijsverteringskanaal een beter toekomstperspectief geboden kan worden in de vorm van nieuwe en verbeterde behandelstrategieën. Het voorliggende project is van grote translationele waarde, doordat nieuwe technieken onderzocht en aangeleerd kunnen worden in een model dat dicht bij de mens staat en zeer sensitief is. De DEC kent hier veel gewicht aan toe. Het is aannemelijk dat de translationele doelstellingen behaald zullen worden. Daarvoor is de inzet van proefdieren noodzakelijk, maar de onderzoekers doen al het mogelijke om het ongerief voor de dieren en het aantal dieren tot een minimum te beperken. Dat het voor de individuele onderzoeker van belang kan zijn om aansprekende onderzoeksresultaten te boeken is juist, maar in de uiteindelijke afweging van de DEC speelt dit geen rol van betekenis.

3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat de in de projectaanvraag beschreven experimenten bijdragen aan de optimalisatie van de endoscopische behandeling van patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen van het spijsverteringskanaal, en daarmee een substantieel belang vertegenwoordigen. In de ogen van de DEC weegt dit substantiële belang op tegen de aanzienlijke aantasting van het welzijn van de proefdieren. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. Het project is goed opgezet, de verschillende onderzoeksvragen zijn terecht ondergebracht in één project, en het is aannemelijk dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van het doel binnen het kader van het project. Doordat de experimenten worden uitgevoerd door MDL-artsen en de te onderzoeken medicijnen/hulpmiddelen reeds in de kliniek worden toegepast is het in de ogen van de DEC reëel dat de resultaten uit dit project op relatief korte termijn kunnen bijdragen aan de optimalisatie van de endoscopische behandeling van patiënten met (pre)neoplastische afwijkingen. Dit alles in ogenschouw nemend is het gebruik van de proefdieren zoals beschreven in de aanvraag naar de mening van de DEC gerechtvaardigd.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden.

- ☐ Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
- ☐ Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
- ☐ Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...

☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

- ☐ De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
- ☐ De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
- ☐ De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. Er zijn geen knelpunten/dilemma's naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies.

Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht
[redacted]
Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht 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
AVD1150020174169
Bijlagen
2

Datum 24 november 2017
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [redacted]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 24 november 2017. Het gaat om uw project "Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1150020174169. 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:
24 november 2017
Aanvraagnummer:
AVD1150020174169

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:
- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
24 november 2017
Aanvraagnummer:
AVD1150020174169

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA:	11500
Naam instelling of organisatie:	UMC Utrecht
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde:	[redacted]
Straat en huisnummer:	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht 12007
Postcode en plaats:	3501 AA UTRECHT

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:	[redacted]
Functie:	Maag-, darm- en leverarts
Afdeling:	Maag-, darm- en leverziekten
Telefoonnummer:	[redacted]
E-mailadres:	[redacted]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam:	[redacted]
Functie:	Arts-onderzoeker
Afdeling:	Maag-, darm- en leverziekten
Telefoonnummer:	[redacted]
E-mailadres:	[redacted]

Over uw aanvraag

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

Over uw project

Geplande startdatum:	1 januari 2018
Geplande einddatum:	1 januari 2023
Titel project:	Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken
Titel niet-technische samenvatting:	Uitvoerbaarheid en veiligheid van nieuwe technieken om afwijkend slijmvlies in het maagdarmkanaal te behandelen
Naam DEC:	DEC Utrecht
Postadres DEC:	Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC:	dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen:	€ 1.541,-
De leges voldoet u:	na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:	[x] Projectvoorstel [x] Beschrijving Dierproeven [x] Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen:	[x] DEC-advies

Ondertekening

Naam:	[redacted]
Functie:	[redacted]
Plaats:	Utrecht
Datum:	23 november 2017

Centrale Commissie Dierproeven

> 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
AVD1150020174169
Bijlagen
2

Datum 24 november 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur
Factuurdatum: 24 november 2017
Vervaldatum: 24 december 2017
Factuurnummer: 174169
Ordernummer: o.v.v. CB.841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1150020174169	€ 1.541,00

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.

From: info@zbo-ccd.nl
To: Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht
Cc: [redacted]
Subject: Aanhouden AVD1150020174169
Date: vrijdag 5 januari 2018 10:42:49

Geachte [redacted]

Op 24-11-2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken" met aanvraagnummer AVD1150020174169. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In dit bericht leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig
Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

Onduidelijkheden
Kunt u een nieuwe Bijlage Dierproeven 3.4.4.2 sturen waarin u het ongerief van de 50 dieren voor het vervolgonderzoek duidelijk beschrijft? Het is nu niet helder of er sprake is van ernstig ongerief of matig. Kunt u hierbij ook vraag 2L beantwoorden, waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor de proef?

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen
Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing
De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

[redacted]
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

UMC Utrecht
[redacted]
Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht 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
AVD1150020174169
Bijlagen
1

Datum 5 februari 2018
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [redacted]

Op 24 november 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken" met aanvraagnummer AVD1150020174169. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing
Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 5 februari 2018 tot en met 1 januari 2023.
De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie
Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie (DEC) DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is ontvangen op 24 november 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Het advies van de DEC is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Nadere vragen aanvrager
Op 5 januari 2018 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op het ongerief voor de dieren en waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is in Bijlage Dierproeven 3.4.4.2. Uw antwoord is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen
Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Beoordeling achteraf
Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d en artikel 10a1 lid 3 van de wet. De reden van deze beoordeling achteraf is dat in dit project dieren ernstig ongerief ondergaan. Deze beoordeling zal uiterlijk januari 2024 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

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).

Datum:
5 februari 2018
Aanvraagnummer:
AVD1150020174169

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:
[redacted]

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

Centrale Commissie Dierproeven

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:	UMC Utrecht
Adres:	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht 12007
Postcode en plaats:	3501 AA UTRECHT
Deelnemersnummer:	11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 5 februari 2018 tot en met 1 januari 2023, voor het project "Endoscopische behandeling van (pre)maligne afwijkingen van de tractus digestivus: veiligheid en uitvoerbaarheid van nieuwe technieken" met aanvraagnummer AVD1150020174169, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht.
De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Maag-, darm- en leverarts.
Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 24 november 2017
2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
   a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 24 november 2017;
   b Bijlagen dierproeven
      - 3.4.4.1 Endoscopische behandeling van (pre)maligne aandoeningen van de tractus digestivus, zoals ontvangen op 24 november 2017;
      - 3.4.4.2 Preventie van complicaties na endoscopische resectie en ablatie, zoals ontvangen op 2 februari 2018;
      - 3.4.4.3 Training endoscopisten, zoals ontvangen op 24 november 2017;
   c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 2 februari 2018;
   d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 24 november 2017
   e De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 2 februari 2018.

Aanvraagnummer:
AVD1150020174169

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1 Endoscopische behandeling van (pre)maligne aandoeningen van de tractus digestivus			
	Varkens (Sus scrofa domesticus)	56	10,0% Ernstig 70,0% Matig 20,0% Licht
3.4.4.2 Preventie van complicaties na endoscopische resectie en ablatie			
	Varkens (Sus scrofa domesticus)	113	64,6% Ernstig 35,4% Matig
3.4.4.3 Training endoscopisten			
	Varkens (Sus scrofa domesticus)	48	Terminaal

Voorwaarden

Beoordeling achteraf
In dit project worden dierproeven toegepast die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk januari 2024 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Ter informatie
Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.

Aanvraagnummer:
AVD1150020174169

- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Centrale Commissie Dierproeven

Aanvraagnummer:
AVD1150020174169

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:
AVD1150020174169

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 blijven 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.

Beoordeling achteraf
Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden.