

	Dossier: AVD11500202519059	
		Aanwezig
1	NTS	X
2	Aanvraagformulier	X
3	Projectvoorstel	X
4	Bijlage beschrijving dierproeven	X
5	DEC-advies	X
6	Ontvangstbevestiging	X
	Evt. Vragen CCD aan aanvrager	2X
	Evt. antwoorden aanvrager	2X
7	Beschikking en vergunning	X

NIET-TECHNISCHE PROJECTSAMENVATTING

Naam van het project	Het ontwikkelen van een slim implantaat om verkromming van de rug te genezen
NTS-identificatiecode	NTS-NL-574403 v.1, 13-11-2025
Land	Nederland
Taal	nl
Duur van het project, uitgedrukt in maanden.	60
Trefwoorden	Meetapparaat Verkromming Rug Krachten Hulpmiddel
Doel(en) van het project	Omzettinggericht en toegepast onderzoek: Spier- en botandoeningen bij de mens

DOELSTELLINGEN EN VERWACHTE VOORDELEN VAN HET PROJECT

Beschrijf de doelstellingen van het project (bijvoorbeeld het aanpakken van bepaalde wetenschappelijke onduidelijkheden, of wetenschappelijke of klinische behoeften).	<p>Scoliose is een aandoening waarbij de wervelkolom geleidelijk scheefgroeit. Dit komt vooral voor bij kinderen. In sommige gevallen is de verkromming zo ernstig dat een operatie nodig is om verdere vervorming te voorkomen.</p> <p>Een veelgebruikte behandelmethode is het vastzetten van de rug door een operatie. Dit stopt de verkromming, maar voorkomt verdere groei van de wervelkolom. Voor jongere kinderen is dit een nadeel, omdat zij nog moeten groeien. Daarom worden er bij hen groeisystemen geplaatst. Deze systemen zorgen ervoor dat de rug rechter komt te staan terwijl het kind verder groeit. Helaas moeten de huidige systemen regelmatig worden verlengd met operaties, wat belastend is voor het kind en de ouders. Ook raken deze systemen relatief vaak beschadigd en kan de rug na verloop van tijd verstijven.</p> <p>Wij ontwikkelen nu een verbeterde versie van dit systeem: het dubbeleveerreductiesysteem (DSR) wat verkrommingen in meerdere richtingen corrigeren en de veren opnieuw opspanning kan brengen met een kleine ingreep om de krachten constant te houden. Uit eerder onderzoek is gebleken dat dit systeem goed werkt. In dit project willen wij onderzoeken hoeveel kracht dit medisch hulpmiddel precies moet geven om een veilige en geleidelijke correctie mogelijk te maken. We denken dat dit per kind kan verschillen. Daarom willen we met dit project gegevens verzamelen over de reactie van de rug en omliggende structuren op de krachten van het systeem. Deze data kunnen we toepassen in ons computermodel waarmee we per patiënt kunnen bepalen hoeveel kracht er nodig is om de scoliose te genezen.</p> <p>Met behulp van het computermodel willen we ook bepalen hoe vaak zo'n ingreep nodig is. Het ontwikkelen van het computermodel, en het verbeteren van het DSR-systeem zal in dierstudie 1 plaatsvinden. Met een tweede dierstudie willen wij verder onderzoek doen naar de kracht-effect relatie tussen de kracht die het DSR-systeem levert en de reactie van de wervelkolom. Voorwaarde voor het starten van dit tweede onderzoek geldt wel dat het computermodel in dierstudie 1 met redelijke voorspelbaarheid/accuratesse de benodigde kracht en timing van de operatie kan bepalen. Via de tweede dierstudie willen wij, door het krachtenspel te bestuderen, het bestaande computermodel verder te verbeteren waardoor de benodigde kracht en timing van de operatie per individu bepaald kan worden. Dit kan vervolgens worden vergeleken met andere methodes om de optimale kracht en timing van de operatie te kunnen bepalen.</p>
Welke potentiële voordelen kan dit project opleveren? Leg uit hoe de wetenschap vooruit kan worden geholpen of mensen, dieren of het milieu uiteindelijk voordeel kunnen hebben bij het project. Maak, waar van toepassing, een onderscheid	<p>Dit project kan bijdragen aan de verbetering van de behandeling van kinderen met scoliose door meer inzicht te krijgen in hoe de wervelkolom en omliggende structuren reageren op het DSR-systeem. Deze kennis kunnen we toepassen in de praktijk en daardoor per patiënt bepalen hoeveel kracht nodig is om een kromgegroeide rug op een veilige manier recht te laten groeien.</p> <p>Daarnaast testen we het vernieuwde DSR-systeem, waarbij de veer na verloop van tijd via een kleine ingreep opnieuw op spanning gebracht kan worden. Hierdoor blijft de corrigerende kracht van het systeem behouden, wat een optimale correctie van de stand van de rug mogelijk maakt. Een grote</p>

tussen voordelen op korte termijn (binnen de looptijd van het project) en voordelen op lange termijn (die mogelijk pas worden bereikt nadat het project is afgerond).

en ingrijpende operatie om de rug definitief vast te zetten kan hiermee worden voorkomen, waardoor de risico's van zo'n ingreep vermeden worden en de bewegelijkheid van de rug behouden kan blijven.

VOORSPELDE SCHADE

<p>In welke procedures worden de dieren gewoonlijk gebruikt (bijvoorbeeld injecties, chirurgische procedures)? Vermeld het aantal en de duur van deze procedures.</p>	<p>In dit project worden de dieren verdeeld in vier groepen. In alle groepen wordt een kromming van de wervelkolom (scoliose) opgewekt (eerste operatie), waarna deze behandeld wordt met het DSR-implantaat (tweede operatie). We verdelen de dieren in groepen zodat we snel kunnen zien als er iets misgaat, bijvoorbeeld als de draden kapot zijn. Hierdoor kunnen wij een plan maken om te voorkomen dat in andere dieren dezelfde probleem opnieuw gebeurt.</p> <p>Tijdens het onderzoek meten we met draden op het DSR hoe de wervelkolom en omliggende structuren reageren op het systeem.</p> <p>Om te volgen wat er in de rug gebeurt, worden de dieren gedurende de eerste elf dagen van beide fases drie keer per dag in een hangmatje gelegd. Daarin blijven ze vijftien minuten liggen terwijl een apparaat de positie van het implantaat en de draden meet. De dieren worden vooraf getraind om te wennen aan het liggen in het hangmatje.</p> <p>Daarnaast worden op vaste momenten röntgenfoto's en CT-scans van de rug gemaakt. Voor deze beeldvorming krijgen de dieren een kalmerend middel zodat ze geen stress ervaren. Beeldvorming wordt verricht direct voor en na de eerste operatie, na elf dagen, na zes weken, na elf weken en na twaalf weken. Voor de tweede operatie fase wordt beeldvorming verricht voor en na de operatie, na elf dagen en na zes weken. Daarnaast krijgen de dieren in de tweede operatie fase een kleine ingreep om de veren opnieuw op spanning te brengen. Hiervoor wordt ook voorafgaand- en na de operatie beeldvorming verricht. Deze ingreep is te vergelijken met het nemen van een klein weefselmonster. Wanneer deze ingreep uitvoeren, hangt af van de eerste resultaten van het onderzoek.</p> <p>Aan het eind van het experiment worden de dieren gedood. Het systeem wordt hierbij verwijderd en verder onderzocht.</p>																
<p>Wat zijn de verwachte gevolgen/nadelige effecten voor de dieren, bijvoorbeeld pijn, gewichtsverlies, inactiviteit/verminderde mobiliteit, stress, abnormaal gedrag, en wat is de duur van die effecten?</p>	<p>De varkens zullen als gevolg van de operaties pijn, ongerief en stress ervaren (matig ongerief). Ook het maken van röntgenfoto's en CT-scans kan stressvol zijn, vooral vanwege de herhaling ervan. Hoewel een enkele sessie licht ongerief veroorzaakt, leidt de frequentie ervan in dit project tot een matige mate van ongerief.</p> <p>Na de operaties verwachten we dat de dieren binnen twee tot drie dagen grotendeels herstellen. Tijdens deze herstelperiode krijgen ze pijnstilling en worden ze nauwlettend gevolgd.</p> <p>De metingen met de draden veroorzaken naar verwachting geen extra ongerief. Tijdens deze metingen liggen de dieren kortdurend in een hangmatje, wat vergelijkbaar is met wegen. Deze procedure wordt vooraf geoefend, zodat de dieren eraan gewend zijn en minder stress ervaren.</p>																
<p>Welke soorten en aantallen dieren zullen naar verwachting worden gebruikt? Wat zijn de verwachte ernstgraden en de aantallen dieren in elke ernstcategorie (per soort)?</p>	<table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">Soort:</th><th rowspan="2">Totaal aantal</th><th colspan="4">Geraamde aantallen naar ernstgraad</th></tr><tr><th>Terminaal</th><th>Licht</th><th>Matig</th><th>Ernstig</th></tr></thead><tbody><tr><td>Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)</td><td>28</td><td>0</td><td>0</td><td>28</td><td>0</td></tr></tbody></table>	Soort:	Totaal aantal	Geraamde aantallen naar ernstgraad				Terminaal	Licht	Matig	Ernstig	Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	28	0	0	28	0
Soort:	Totaal aantal			Geraamde aantallen naar ernstgraad													
		Terminaal	Licht	Matig	Ernstig												
Varkens (<i>Sus scrofa domesticus</i>)	28	0	0	28	0												
<p>Wat gebeurt er met de dieren die aan het einde van de procedure in leven worden gehouden?</p>	<table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">Soort:</th><th colspan="3">Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren</th></tr><tr><th>Hergebruikt</th><th>Teruggeplaatst</th><th>Geadopteerd</th></tr></thead></table>	Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren			Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd									
Soort:	Geraamd aantal te hergebruiken, in het habitat-/houderijsysteem terug te plaatsen of voor adoptie vrij te geven dieren																
	Hergebruikt	Teruggeplaatst	Geadopteerd														
<p>Geef de redenen voor het geplande lot van de dieren na de procedure.</p>	<p>Aan het einde van het experiment worden de dieren gedood. Zij krijgen voorafgaand een kalmerend middel toegediend, waarna een injectie volgt om het dier rustig te laten inslapen. De dieren worden gedood omdat alle DSR-systemen weer verkregen moeten worden. Deze methode om de dieren te doden is zowel door de Europese Unie als de Amerikaanse dierenartsenvereniging erkend.</p>																

TOEPASSING VAN DE DRIE V'S

1. Vervanging

Beschrijf welke diervrije alternatieven op dit gebied voorhanden zijn en waarom zij niet voor het project kunnen worden gebruikt.

In theorie zouden proeven in het laboratorium, met kadavers of met computermodellen het gebruik van dieren kunnen vervangen. Voor dit project is dat echter niet mogelijk. Met dit project willen wij onderzoeken hoe het lichaam op korte en lange termijn reageert op krachten van het DSR-systeem. Ook willen we het effect van het opnieuw opspannen van het DSR-implantaat bestuderen. Voor beide doelstellingen is een levend en groeiend model noodzakelijk, omdat we anders de reactie van levend weefsel niet kunnen vastleggen voor ons model.

2. Vermindering

Leg uit hoe de aantallen dieren voor dit project zijn bepaald. Beschrijf de stappen die zijn genomen om het aantal te gebruiken dieren te verminderen en de beginselen die zijn gebruikt bij het opzetten van de studies. Beschrijf, waar van toepassing, de praktijken die gedurende het hele project zullen worden toegepast om het aantal dieren die in overeenstemming met de wetenschappelijke doelstellingen werden gebruikt, tot een minimum te beperken. Deze praktijken kunnen bijvoorbeeld bestaan uit proefprojecten, computermodellen, het delen van weefsel en hergebruik.

Voor de dierstudie is gekozen voor het minimaal benodigde aantal dieren (28). Omdat er in elk onderzoek een kleine kans bestaat dat één tot twee dier(en) door complicaties uitvallen, bijvoorbeeld door infectie doordat draden uit het lichaam lopen, is rekening gehouden met mogelijke uitval tijdens de studie. Zo voorkomen we dat het hele onderzoek opnieuw moet worden uitgevoerd. Tevens is dit aantal gebaseerd op het minimale wat nodig is om verschil tussen twee groepen aan te tonen. Daarbij houden wij rekening met eventuele uitval van een tot twee door complicaties.

3. Verfijning

Geef voorbeelden van de specifieke maatregelen (bv. verscherpte monitoring, postoperatieve behandeling, pijnbestrijding, training van dieren) die in verband met de procedures moeten worden genomen om de welzijnskosten (schade) voor de dieren tot een minimum te beperken. Beschrijf de mechanismen om gedurende de looptijd van het project nieuwe verfijningstechnieken in gebruik te nemen.

Het dierverslijf waar het onderzoek plaatsvindt, heeft ruime ervaring met de verzorging van Göttingen-minivarkens. Dit geldt ook voor het herkennen van signalen van verminderd dierwelzijn. Die ervaring draagt bij aan het beperken van ongerief. Daarnaast nemen we de volgende maatregelen om de belasting voor de dieren zoveel mogelijk te beperken:

In de eerste week na aankomst zullen de dieren wennen aan hun nieuwe omgeving, de verzorgers en de handelingen (zoals wegen en dagelijkse zorg)

De dieren worden sociaal gehuisvest, zowel vóór als na de operatie (met uitzondering van de eerste elf dagen na de operatie wanneer zij de metingen ondergaan), en krijgen onbeperkt toegang tot voer.

Handelingen waarvoor narcose nodig is, worden zoveel mogelijk gecombineerd (bijvoorbeeld beeldvorming combineren met de operatie), zodat het aantal keren dat het dier onder narcose moet, wordt beperkt.

Met behulp van de metingen kunnen we de reactie van het lichaam op het systeem volgen. Zonder deze methode zouden we meerdere CT-scans of röntgenfoto's per dag moeten maken, wat veel te belastend zou zijn voor de dieren vanwege herhaalde narcose.

Licht de keuze van de soorten en de bijbehorende levensstadia toe

We hebben gekozen voor het Göttingen-minivarken omdat de wervelkolom van dit dier veel overeenkomsten heeft met die van een kind, met name in de groei van de wervels. In eerder onderzoek hebben we gewerkt met dit type varken en daaruit bleek dat het dier dit goed doorstaat met behulp van het protocol dat we volgen. De kans dat we betrouwbare resultaten behalen met dit model is daardoor groot.

VOOR EEN BEOORDELING ACHTERAF GESELECTEERD PROJECT

Project geselecteerd voor BA?	nee
Termijn voor BA	
Reden voor de beoordeling achteraf	
Bevat ernstige procedures	
Maakt gebruik van niet-menselijke primaten	
Andere reden	
Toelichting van de andere reden voor de beoordeling achteraf	

AANVULLENDE VELDEN

Link naar de eerdere versie van de NTS buiten het EC-systeem	
--	--

Current version: 7.12.202512181451 (80ff320)Version date: 2025-12-18 14:51:30

[Top](#) | [Contact](#) | [Cookies](#) | [Privacy_policy](#) | [Legal notices](#) | [Accessibility](#)



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 neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in	11500
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Wat voor aanvraag doet u?	<input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 1.3	
		<input type="checkbox"/> Wijziging > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.1	
		<input type="checkbox"/> Melding > Vul hiernaast het AVD nummer van uw vergunde project in en ga verder met vraag 2.2	
1.3	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht
		Titel, voorletters en achternaam van de portefeuillehouder	Titel Voorletters Achternaam <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw
		E-mailadres contactpersoon	info@ivd-utrecht.nl
		Titel, voorletters en achternaam van de diens gemachtigde (indien van toepassing)	Titel Voorletters Achternaam <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw
		E-mailadres gemachtigde	
	Vul de gegevens van het postadres in.	Straat en huisnummer	Instantie voor Dierenwelzijn Utrecht 50
		Postcode en plaats	3584 CS Utrecht
		Postbus, postcode en plaats	80125 3508 TC Utrecht
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	Orthopedisch Chirurg
		Afdeling	Orthopedie
		Telefoonnummer	

1.5	<i>(Indien van toepassing)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	E-mailadres	[REDACTED]
		(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	Arts-onderzoeker Orthopedie
		Afdeling	Orthopedie
1.6	<i>(Indien van toepassing)</i> Vul hier de gegevens in van de persoon aan wie de portefeuillehouder de verantwoordelijkheid inzake de algemene uitvoering van het project en de overeenstemming daarvan met de projectvergunning heeft gedelegeerd.	Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
		(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	
1.7	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de Instantie voor Dierenwelzijn	Afdeling	
		Telefoonnummer	030 253 1569
1.8	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	E-mailadres	info@ivd-utrecht.nl
		<input type="checkbox"/> Ja > <i>Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nee	

2 Over uw aanvraag

2.1	Gaat uw aanvraag over een <i>wijziging</i> op een vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
		<input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder kort de wijziging en de onderbouwing daarvan weer. Geef in de originele formulieren (niet-technische samenvatting, projectvoorstel en bijlage dierproeven) duidelijk aan (bij voorbeeld in een andere kleur) waar de projectaanvraag wijzigt. Ga daarna verder met vraag 6.
2.2	Gaat uw aanvraag over een <i>melding</i> op een vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn?	<input type="checkbox"/> Nee > Ga verder met vraag 3
		<input type="checkbox"/> Ja > Geef hier onder weer wat deze melding inhoudt en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

3.1	Wat is de geplande start- en einddatum van het project?	Startdatum	06 - 10 - 2025
		Einddatum (t/m)	5 jaar na verlenen vergunning
3.2	Wat is de titel van het project?	DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis	
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?	DYNACURE - een dynamische, slimme implantaat om scoliose permanent te corrigeren	
3.4	Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) van voorkeur?	Naam DEC	DEC-Utrecht
		Postadres	Postbus 85500 3508 GA Utrecht
		E-mailadres	dec-utrecht@umcutrecht.nl

4 Factuurgegevens

4.1 (indien factuuradres afwijkt van de gegevens uit vraag 1.3) Vul de gegevens van het factuuradres in.	Naam: UU-ASC		Afdeling:
	Straat:		Huisnummer:
	Postcode:	Plaats:	
	Postbus: 80.011	Postcode: 3508 TA	Plaats: UTRECHT
	E-mail: asc.factuur@uu.nl		
4.2 (optioneel) Vul hier het ordernummer van de instelling in.	Ordernummer: CB.841910.3.01.011		

5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?	Verplicht	
	<input checked="" type="checkbox"/> Projectvoorstel	Aantal bijlage(n) dierproeven 1
	<input checked="" type="checkbox"/> Niet-technische samenvatting	
	Overige bijlagen, indien van toepassing	
	<input type="checkbox"/> Melding Machtiging	
	<input type="checkbox"/>	

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD en per post naar de Centrale Commissie Dierproeven (voor adresgegevens zie website)
- Ondertekening door de portefeuillehouder namens de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.8). 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 C 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

Functie

Plaats

Datum

Handtekening



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see the Guidelines to the project licence application form for animal procedures on our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0800-789 0789).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or animal
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.1.

Scoliosis is an abnormality of the spine characterized by a three-dimensional deformity (*i.e.* lateral deviation, apical rotation, and apical lordosis) (Weinstein et al. 2008, Cheng et al. 2015). It is estimated that 1-5% of the children have scoliosis. Scoliosis can be divided into various subtypes namely

neuromuscular, congenital, syndromic, early-onset (EOS), and adolescent idiopathic scoliosis (AIS) (Williams et al. 2014). The last mentioned variant is the most common subtype since in 70-80% of the cases the etiology of scoliosis is idiopathic (Negrini et al. 2015). Despite various previous studies conducted in the last century, the exact etiopathology of AIS, unlike other subtypes, has not yet been elucidated. However, it has been postulated that this deformity is driven by multifactorial processes (Weinstein et al. 2008, Cheng et al. 2015).

Regardless of the subtype, a patient is diagnosed with scoliosis when a Cobb angle of $\geq 10^\circ$ is measured on a full-spine radiograph (Figure 1). In most patients with AIS, only a minor, non-clinically relevant scoliosis is noted. However, 10% of the patients with AIS may progress to a clinically relevant Cobb angle ($> 25^\circ$) in which conservative treatment is necessary (Asher et al. 2006, Weinstein et al. 2008, Cheng et al. 2015). Currently to our knowledge there is no systematic method to identify those at-risk patients. As a consequence, patients with scoliosis need follow-up in outpatient clinics to periodically monitor the further development of the scoliosis. A progressive scoliotic deformity exceeding beyond a 45° Cobb angle requires surgical intervention.

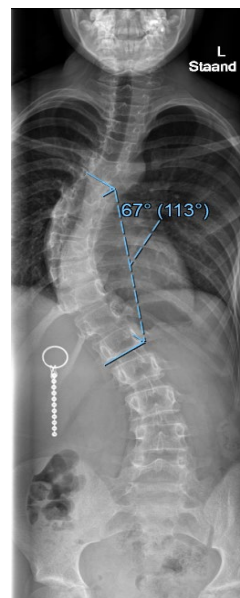


Figure 1: A case of early-onset scoliosis with a Cobb angle of 67° on the coronal full spine radiograph.

Generally, spinal fusion surgery is performed at the end of the growth (Weinstein et al. 2008, Schlösser et al. 2021), as it results in a loss of spinal mobility and, more importantly, it leads to a growth arrest in the spinal levels treated. In younger patients, extensive thoracic spinal surgery will lead to a reduced thoracic capacity which in turn has major implications for cardiopulmonary development. However, in EOS patients with rapidly worsening curves, delaying surgery poses a dilemma, in which the sequelae (e.g. cardiac failure, pulmonary restriction, or mortality) may potentially be more devastating (Yang et al. 2016, Karol et al. 2019, Ruiz et al. 2022). To address these challenges, growth-friendly systems such as the distraction-based systems (traditional growing rods, magnetically controlled growing rods), compression-based systems (vertebral body stapling or tethering), or guided growth systems were developed (Schlösser et al. 2021).

Unfortunately, these techniques are associated with complications such as rod-breakage, failure of distraction, and anchor failure (Schlösser et al. 2021, Ahuja et al. 2023, Mainard et al. 2023), often necessitating reoperations. Further, spontaneous fusion of non-instrumented segments was observed in these techniques which may initiate the crankshaft phenomenon in which loss of correction occurs due to continuing anterior growth in face of a posterior spinal fusion (Wijdicks et al. 2021, Schlösser et al. 2021). A major drawback of the older distraction based systems is the need for periodical lengthening. Traditional growing rods (TGR) require surgical lengthening every 6 months, exposing patients to frequent anesthesia,

which impair neurodevelopment in children (Li et al. 2024, US Food and Drug Administration 2016/2017). Magnetically controlled growing rods (MCGR) allow non-invasive lengthening. However, it requires frequent outpatient clinic visits, increasing patient and caregiver burden. Despite these intensive interventions, the spinal growth remains lower relative than in healthy peers, with most of the height gain occurring after initial growth system implantation and final fusion surgery (Dede et al. 2017, Wijdicks et al. 2019).

The University Medical Center Utrecht (UMC Utrecht) has a longstanding research line dedicated to scoliosis etiology and treatment. Additionally, patients with AIS and EOS receive periodical physical examination and radiological follow-up in our outpatient clinic. This includes patients with severe scoliotic deformity at risk for cardiopulmonary restriction. In these cases, it was considered that the iteration of the growth systems at the time were not adequate to correct the scoliosis and thereby avert its severe sequelae (Wijdicks et al. 2021). This has resulted in the development and clinical implementation of the spring distraction system (SDS) which is currently used to treat over 120 patients with EOS. The SDS effectively controls scoliosis while maintaining quality of life throughout the treatment (Lemans et al. 2021, Tabeling et al. 2022, Lemans et al. 2024). The Double Spring Reduction system (DSR), which features a torsional spring in addition to the distraction springs, is the latest generation of the spring-based implant (Lemans et al. 2023). The DSR-prototype features two in-line nickel-cobalt alloy (MP35N) torsional springs with titanium U-loops at the proximal and distal side. These U-loops allow the springs to slide along anchor bearings in the longitudinal axis (Figure 2). The torsional springs can be rotated 45° to deliver derotational forces to the spine. The U-loops are designed to increase the torsional stiffness during growth. Further, the DSR consists of the same SDS components, that is two titanium springs which are tensioned to 75 N using a locking buttress. The springs are placed around a 4.5 mm polyether ether ketone (PEEK) rod. The rods are able to slide through nylon bearings on the proximal and distal pedicle screws.

The DSR-implant functions as an internal brace, providing correction in all three anatomical planes (coronal, sagittal, and axial) by applying continuous distraction and torque on the spine, while simultaneously stimulating growth and regeneration (Dede et al. 2017, Wijdicks et al. 2019, Wijdicks et al. 2021, Lemans et al. 2021, Lemans et al. 2023). Nevertheless, a pre-clinical study using a living, growing animal model was required to investigate whether this implant could reduce scoliosis in all axes.

In a previous study, we successfully induced scoliosis in healthy Göttingen minipigs, achieving curves of $\geq 20^\circ$ by utilizing a guided-growth principle. A tether-torsion implant was used to induce unilateral growth asymmetry via the tether, while the torsion spring induced axial rotation (Figure 2, Appendix). This validated the Göttingen minipig as a model in which a clinically relevant spinal deformity could be induced and maintained over time (Wijdicks et al. 2021). A subsequent study demonstrated the ability of the DSR-implant to provide three-dimensional correction of induced scoliosis using the Göttingen minipig as a model (Lemans et al. 2023)

We are currently working to further enhance the DSR-prototype by integrating a [REDACTED]. This modified device is referred to as the smart DSR-implant. These components allow for minimally invasive [REDACTED]

The [REDACTED] which is necessary since the correctional force decreases overtime due to viscoelastic responses in the short term and tissue remodelling in the long term (Lemans et al. 2021). In addition, our past studies noted tissue interposition in the springs (Lemans et al. 2021, Wijdicks et al. 2021). Whether this tissue ingrowth has consequences on scoliosis treatment is currently unknown. To investigate this, we plan to utilize spring devices that will be implanted intramuscularly, 3 centimeters away from the implant site. A single device will be implanted during the first surgery (scoliosis induction surgery), in which the tether-torsion implant will be placed. The ectopic implant will be removed during the second surgery, when the smart DSR-implant will be placed. The ectopic device will be used for biomechanical testing, which will allow us to determine whether the tissue ingrowth affects the spring force.

This project serves to address our main research question: Can the finite element (FE) model be used to determine the individualized correction load by incorporating subject specific parameters? To achieve this,

the model would need to integrate case specific spinal geometry derived from imaging and dynamic tissue properties, such as viscoelastic behavior and growth. However, data on dynamic tissue response is scarce.

Our previous systematic review included three studies that described the distraction forces exerted by Harrington rods in patients with scoliosis both intraoperatively and postoperatively (Lemans et al. 2021). These studies reported a decrease in implant load of approximately 40% within the first hour postoperatively. Elfström and Nachemson observed a reduction of 75% within the first 11 postoperative days. However, an important distinction is that these studies were performed with Harrington rods, which is a static, rigid system. In contrast, the DSR-implant delivers continuous distraction and torque. Nevertheless, distraction and derotation forces decrease over time due to dynamic tissue responses. ■

■ The dynamic tissue responses ■ and their subsequent effect on the implant load over time also needs to be incorporated into the FE-model. These data are crucial input for the FE-model and can only be gathered by studying live tissue responses to implant loading. Therefore, in vivo data of a previously validated model, are required.

We hypothesize that an optimal corrective load exists for each individual patient, which enables a safe regeneration of the spine to a normal alignment. Within the Dynacure project, we will conduct a fundamental study to investigate the force-effect relationship between the implant load of the smart DSR-implant and the dynamic tissue responses, using the Göttingen minipig as a model. ■

Data regarding (visco)-elastic responses, growth modulation, and remodelling will be collected during the first animal study. This data will be used to further refine the FE-model, which will allow us to determine the case-specific implant force, as well as the timing and frequency of retensioning required for effective scoliosis correction. ■

■ To investigate its functionality, we will test the performance of this smart DSR-implant on Göttingen minipigs as a proof of concept within this project license. Following the initial animal study, a second in vivo efficacy study will be initiated to further validate the FE-model. A prerequisite is that the model is able to predict the required force and surgical timing with sufficient accuracy. The data obtained from the first animal study and further development of the novel smart DSR implant will be essential to develop a personalized approach which will be evaluated in the efficacy study.

Both animal studies will be essential for ultimately developing the optimal personalized treatment approach which could enable regeneration towards a normal spinal alignment.

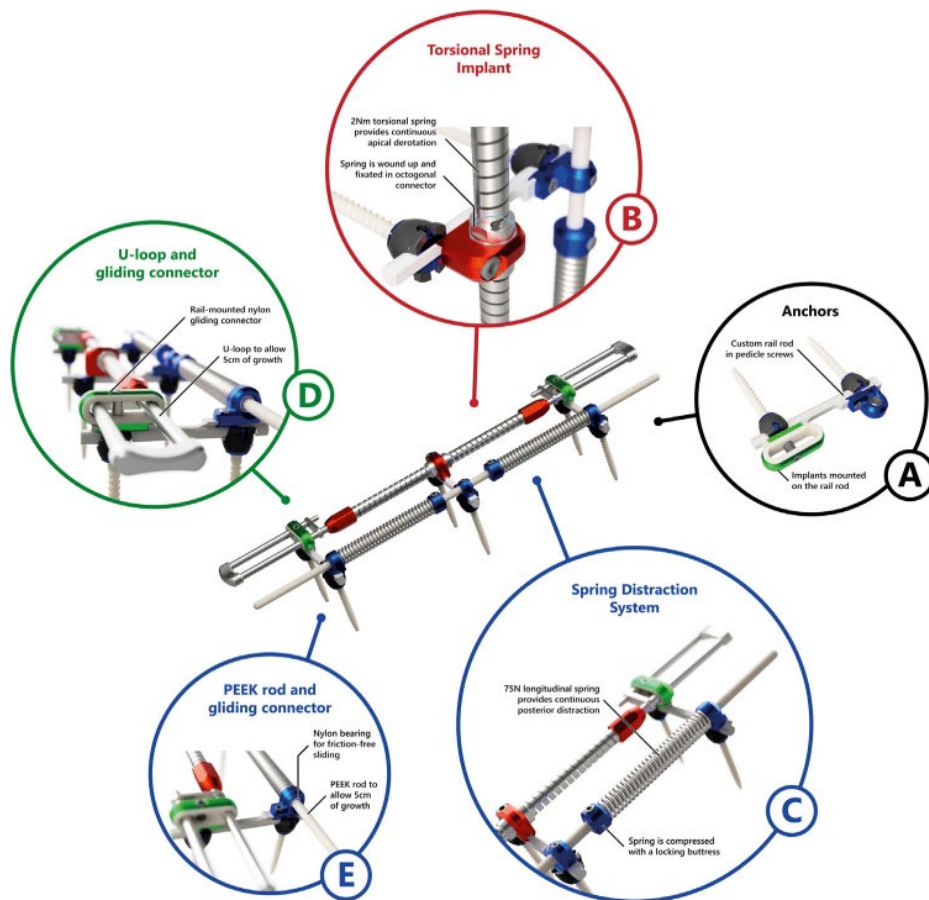


Figure 1: Double Spring Reduction (DSR) prototype. The DSR consists of a torsional spring implant that exerts axial rotational forces on the spine. Furthermore, it is equipped with a spring distraction system that delivers distraction forces.

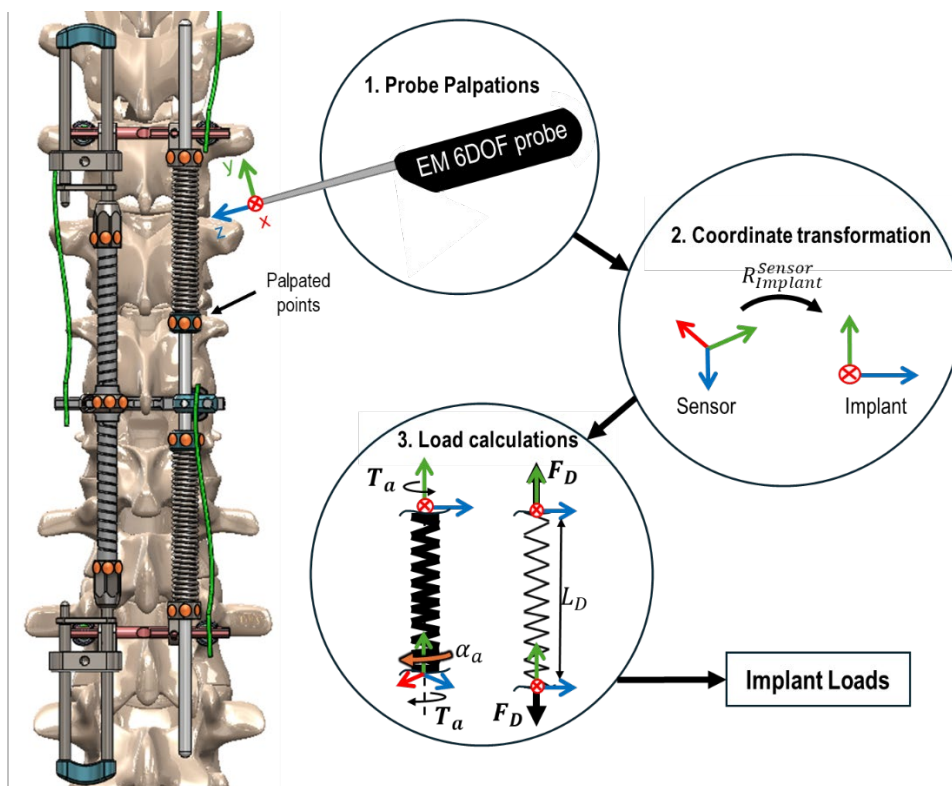


Figure 2: Schematic overview of sensor wire fixation for 3D position measuring and implant landmarks. Both the 3D position measurements and the landmarks are required to determine the implant load over time.

3.2 Purpose

3.2.1 Describe the project's immediate and ultimate goals. Describe to which extent achieving the project's immediate goal will contribute to achieving the ultimate goal.

- If applicable, describe all subobjectives

This project's will consist of two fundamental studies into the force-effect relationship between the DSR implant and the spine. The first in vivo study will be divided into two tasks. Within task 1 we will quantitatively measure the dynamic tissue adaptation to the exerted loading by the DSR after initial device implantation and after retensioning (Task 1). We aim to do this by measuring the 3D position of the DSR implant in short frequency intervals using dedicated sensors that are implanted in the smart DSR-implant, combined with the known stiffnesses of the DSR implant we can calculate the loads and tissue response over time (stress relaxation)

In addition, we have observed tissue ingrowth within the distraction and torsion springs (Lemans et al. 2021, Wijdicks et al. 2021). To investigate whether this affects the force transmission from the DSR-implant to the spine, we will utilize spring devices (ectopic implants) (Task 2). These ectopic implants will be placed intramuscularly during scoliosis induction surgery, when the tether-torsion implant will be placed on the spine to induce scoliosis. The ectopic implants will be removed during the second surgery, in which induced scoliosis will be reduced using the DSR-implant (reduction surgery). The reduction surgery will take place approximately 12 weeks after the induction surgery. A subsequent load cell test should provide us insight in whether the spring force is reduced due to tissue interposition (Task 2).

Through Task 1 and 2, this project aims to evaluate the performance of the smart DSR-implant, as well as gather crucial data on dynamic tissue responses to the implant load. Especially, the early tissue properties are crucial to feed the personalized FE-models and allow computation of a personalized loading regime, and to predict optimal loading for each individual, as well as the timing and frequency of the retensioning procedures. In addition, we will conduct a second animal study in which we will further investigate the force-effect relationship between implant loading and dynamic tissue responses of the spine. Therein we will continue to develop the novel smart DSR implant, and the FE-model will be validated through a comparative study (e.g., personalized approach versus conventional loading regime). The strategy (i.e., implant force, timing and frequency of the surgery, study duration, and outcome of interest) of this efficacy study will depend on the data of animal study 1. Both studies are ultimately paramount to achieve the long-term goal, which is the clinical application of personalized load regimes and the developed smart DSR-implant to cure scoliosis.

3.2.2 Provide a justification for the project's feasibility.

This project builds on previous animal experiments with the Göttingen minipig. Several factors contributed to the selection of this animal as a model for our studies. Numerous animal models for scoliosis models currently exist. The major drawback of all these models is the use of quadruped animals compared to a bipedal human for the investigation of scoliosis. In animals the spine is horizontal and in humans vertical. However, even among bipedal species, the vertebral column is more anteriorly tilted, whereas in humans, certain vertebral segments are tilted posteriorly, which is thought to contribute to reduced rotational stability of the spine. This, in turn, protects animals from developing scoliosis (Jansen et al. 2011). Despite the difference in orientation of the spine, the forces on the quadruped spine are quite similar to a human spine. In animals, muscles and ligaments are needed to control the posture of a quadruped spine. As a consequence, the forces on the spine are mainly axial and comparable to humans (Smit 2001).

The anatomy of the spine is an important factor in deciding the most optimal animal for scoliosis research. Bone follows Wolff's law; bone in a healthy person or animal will adapt to the forces under which it is subjected to. If the spinal anatomy is comparable, it can be assumed that the loads on the spine are similar as well. Therefore, comparable anatomy of the spine between an animal and a human will result in a good model for scoliosis. Several studies have compared vertebrae of animals with those of human and found that the porcine spine was mostly comparable to a human spine (Smith 2001, Sheng et al. 2010). However, the spines of domestic pigs undergo a giant growth spurt compared to a relative more stable growth rate of the spine in children. Likewise, other mammals (e.g., sheep, goats, sows) have also been described to undergo a short and rapid growth during mainly the 1st year of life (Smit. 2001, Kohn et al. 2007, Ouellet et al. 2013, Roth et al. 2013). This places additional large forces on the implant leading to failure (Wijdicks et al. 2021). Therefore, the use of minipigs may provide a solution (Roth et al. 2013). Minipigs show a much more constant growth velocity and continue to grow over a longer period, which provides sufficient time to induce and reduce scoliosis. We selected the Göttingen minipig, as it has a steady spinal growth during the first 2 years that is comparable to human spinal growth between 2-10 years (Dimeglio et al. 2012).

Despite comparable anatomy, the porcine spine needs to be able to facilitate a scoliotic spinal deformity. Based on previous research, the porcine model has been recognised as the best option to investigate a new spinal implant (Ouellet et al. 2012). Previous studies with a porcine model have shown that a three-dimensional deformity can be induced using various posterior tether types (Roth et al. 2013). Moreover, we induced scoliosis with a rotational force in all Göttingen minipigs using the tether-torsion implant (Wijdicks et al. 2021, Lemans et al. 2023) (AVD115002016804). Further, using the DSR-prototype, we successfully reduced the spinal deformity (Lemans et al. 2023). The method of scoliosis induction and reduction used in our previous animal experiment has also been described as a preferred model for testing a non-fusion system (Roth et al. 2013, Lemans et al. 2023). This method will also be employed for this project. However, the use of sensor wires and fasteners is a new approach within our experimental setup, enabling real-time tracking of the implant position, and in turn, allowing us to calculate the implant force overtime. These data will be integrated into our FE-model. We will first validate the experimental setup (smart DSR-implant, sensor wires, and sensor fasteners) prior to the animal study (section 3.4.1-2).

However, the risk of complications such as sensor failure cannot be entirely eliminated. Therefore, the animals will be operated on in batches, allowing us to closely monitor each batch post-surgery. This approach will allow us to reduce the overall complication rate. Lastly, we noted tissue interposition in the springs during previous studies, although the effect of this on the force transmission of the implant to the spine is currently unclear. Therefore we will utilize ectopic implants, described in section 3.4.1-2, to investigate whether tissue in growth hampers the elongation of the springs. These implants will not interfere with the sensor-tracking, nor are they expected to cause additional distress to the animals. In fact, studies within our orthopaedic department demonstrated that ectopic devices implanted intramuscularly are well tolerated (Kruyt et al. 2007; Geuze et al. 2009; van Gaalen et al. 2010)

This project will employ a protocol similar to the previously mentioned animal experiments regarding antibiotics, analgesia, anaesthesia, and animal welfare (e.g., housing, care, and enrichment). Qualified employees will be involved in this project to prevent unnecessary grievances to the animals. The researcher and orthopaedic surgeon involved in this project are Article 9 qualified personnel. Furthermore, the orthopaedic surgeon has experience conducting spinal surgery in minipigs (AVD115002016804 and AVD11500202114858). Additionally, the veterinarian and animal care takers are competent personnel who have experience in taking care of the animals and are adept at recognizing changes in the minipigs' wellbeing. The animal lab facility possess the required facilities for this project (e.g., medication, imaging modalities, operating rooms, recovery rooms, storage, sterilization). In addition, there is adequate space for group housing, as well as individual housing when sensor measurements are being taken.

3.2.3 Are, for conducting this project, other laws and regulations applicable that may affect the welfare of the animals and/or the feasibility of the project?

No

Yes > Describe which laws and regulations apply en describe the effects on the welfare of the animals and the feasibility of the project.

3.3 Relevance

3.3.1 What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

Scientific relevance:



Both the FE-model and smart DSR implant are required to restore the normal spinal alignment in EOS patients.

Social relevance:

To date there is no cure for scoliosis. As such, patients treated with a growth system undergo final fusion surgery at the end of their program. Post final fusion these patients often develop complications (e.g. infections, proximal junctional kyphosis, material protrusion, rod fractures) that necessitate reoperations (Mainard et al. 2023). This project aims to cure scoliosis through a personalized FE-model alongside a smart DSR implant. Curing scoliosis would mean that patients do not need to undergo definitive fusion surgery, thus spinal mobility can be preserved. However, more importantly, patients do not need to undergo frequent repeat surgeries which can significantly improve patients' quality of life. Fewer reoperations has additional benefits: less environmental waste is created as fewer procedures are performed and fewer hospitalizations reduces healthcare costs which is beneficial to the hospital and caregivers.

3.3.2 Who are the project's stakeholders? Describe their specific interests.

Project's stakeholders consist of:

1. Surgeons: Delivering better patient care through improvement of existing spinal implants.
2. Patients/patients union: Improvement of quality of life through curing scoliosis, eliminating the need for definitive fusion surgery. In turn, leading to fewer hospitalizations and a decrease in patient and caregiver burden.
3. Spinal implant manufacturers/scientists: Innovation of spinal implants to improve spinal care and patient outcome.
4. Healthcare financiers: affordable health care through reduction in hospitalizations and (re-)operations.
5. Animals: The animals that will partake in this study are also shareholders, albeit with a negative interest due to the distress the animal will experience.

3.4 Strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy). If applicable, describe the different phases in the project, the coherence, the milestones, selection points and decision criteria.

This project is divided into two animal studies. Animal study 1 consists of two tasks. An overview of the overall design of the Animal study 1 is provided in Figure 3.

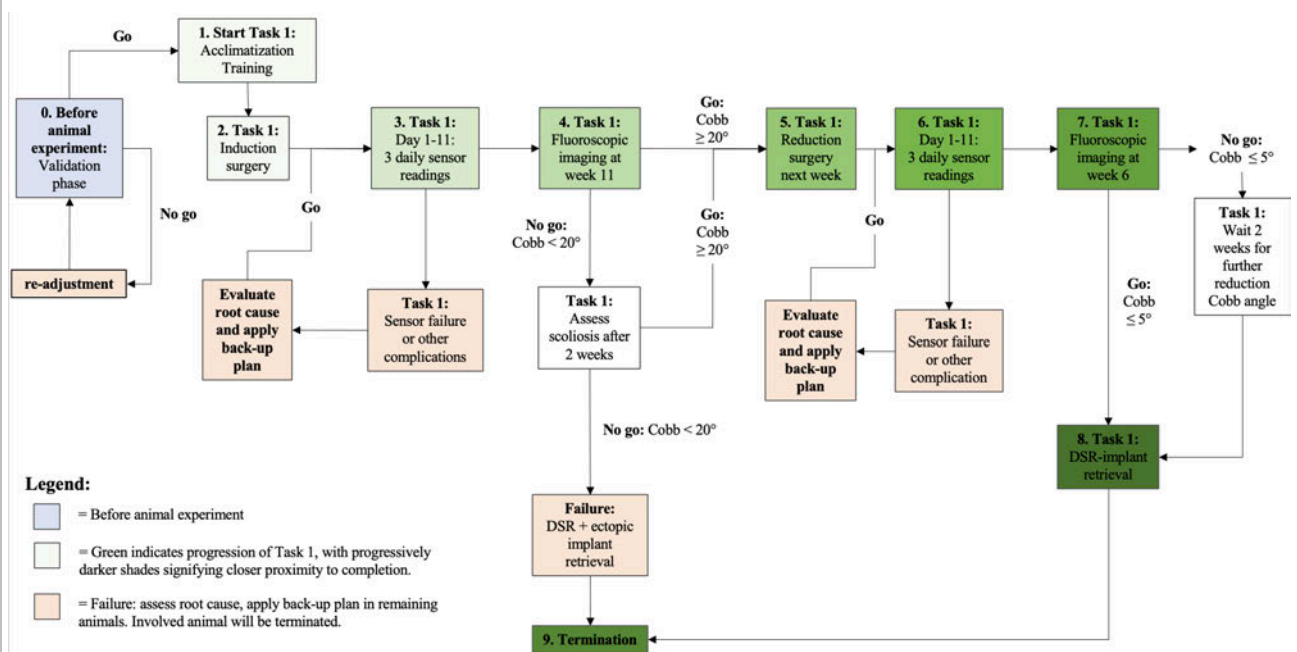


Figure 3: This figure illustrates the general course of the animal study 1 in sequential order, from step 0 to step 9. It describes the next steps when a go is given, as well as when a no-go is given. The specific details of the induction and reduction phase will be shown in the overview in Figure 4.

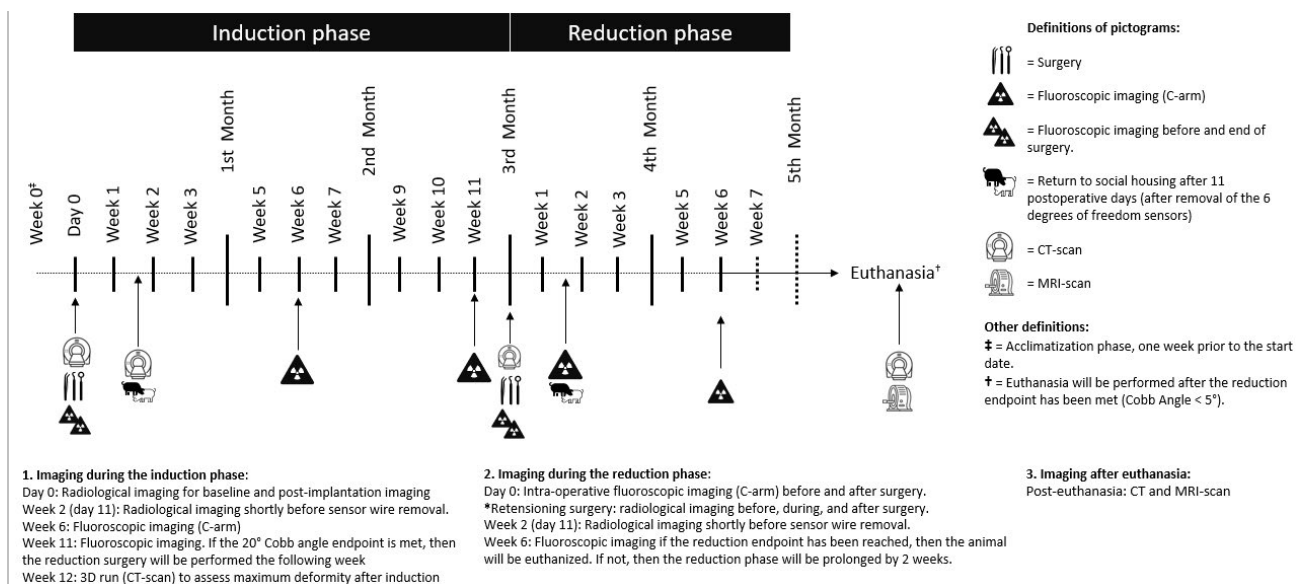


Figure 4: Overview of the Task 1 protocol of animal study 1. Note: The timing of the retensioning procedure and image acquisition during the reduction phase will be determined based on initial implant load data collected in Task 1. Task 2 will be performed in parallel with Task 1. The ectopic devices will be implanted

Animal study 1

Validation of the experimental setup for Task 1

Prior to the in vivo study, we aim to validate the experimental setup described in Task 1, as both the use of the sensor system and the associated sensor fasteners have not been previously applied in this context. Furthermore, calculating implant loads based on sensor tracking data has not yet been implemented in our studies. This validation step is intended to identify issues or complications related to the materials, allowing us to address these before initiating the animal experiments.

A biomechanical load cell test will be conducted to assess the accuracy of the sensor measurements and the derived implant load calculations. In this setup, the smart DSR-implant, including sensors and fasteners, will be mounted onto a vertebra, which will be fixed to a load cell. This allows us to simulate the in vivo configuration described in Task 1. The implant loads calculated from the sensor tracking data will be directly compared to the forces recorded by the load cell. This comparison will determine whether the sensor data are sufficiently accurate for use in the planned animal study.

Additionally, ferromagnetic materials may interfere with the accuracy of the sensor tracking system. Therefore, we will conduct preliminary assessments within the animal lab facility to determine an appropriate measurement location that avoids electromagnetic interference, ensuring data quality throughout the study.

Task 1 – Time-dependent tissue adaptation to implant loading and proof of concept for the smart DSR-implant

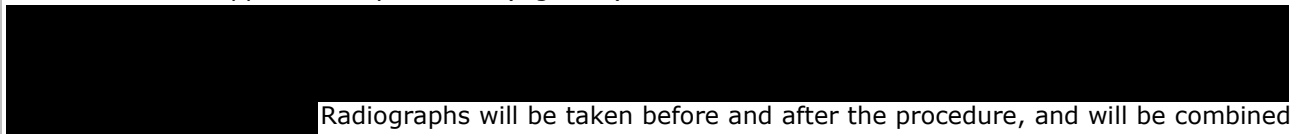
In Task 1, we will induce and subsequently reduce scoliosis in eight healthy, eight-month-old Göttingen minipigs using a tether-torsion implant for scoliosis induction and the smart DSR-implant for scoliosis reduction (Figure 2 and 3). The animals will be grouped into four batches (Batch 1–4), each consisting of two animals. Batch 1 will undergo the induction surgery first. Six weeks later, Batch 2 will undergo the same procedure. After a monitoring period of approximately one week, Batch 3 will begin the induction phase, followed by Batch 4. This phased approach, with extended intervals between surgeries, allows for close monitoring of study progression and timely identification of any complications. If, for example, sensor or sensor fastener failure occurs, we will examine the cause in order to prevent recurrence in subsequent

animals. The animal will not be euthanized since data regarding spine kinematics can be obtained through radiographic images, allowing assessment of the functionality of the smart DSR-implant. Furthermore, during the reduction surgery, new sensor wires will be implanted through which sensor tracking data can be performed again. The next batch will be placed on hold until the complication has been addressed. This strategy helps ensure proper continuation of the study and contributes to the successful completion of its objectives (Figure 3).

Both the induction and reduction surgeries will be performed once. During these procedures, three sensors will be mounted onto the pedicle screws using sensor fasteners. The sensors will be tunneled subcutaneously to the shoulder of the animal. The wires will be secured both internally and externally, and stored in a small backpack to prevent accidental dislodgement.

The sensors will allow us to track implant and vertebral position for the first 11 days post-surgery. Measurements will be performed three times daily, for 15 minutes per session. Combined with the known material properties, these data will enable us to calculate the spring force, providing insight into the dynamic tissue responses to the initial implant loading. To minimize the risk of infection associated with the subcutaneous wires, animals will receive prophylactic antibiotics during the sensor tracking period. The full protocol for pre-, intra-, and postoperative medication is provided in Appendix, section D3. Wires will not remain in situ beyond 11 days. Wire removal will be conducted under sedation and combined with radiographic imaging to minimize the number of sedation events.

These radiographs will be used to assess Cobb angle, kyphosis, and vertebral rotation, thereby allowing evaluation of the implant's efficacy in scoliosis correction. Additionally, these parameters will help estimate the transition endpoints from induction to reduction phase (Cobb angle $\geq 20^\circ$) and from reduction to euthanasia (Cobb angle $\leq 5^\circ$). We anticipate the induction phase will last at least 12 weeks. Initiation of the reduction phase will depend on radiographic data obtained in week 11; if the endpoint is not reached, re-evaluation will take place two weeks later. Similarly, the endpoint of the reduction phase is expected to be reached after approximately 6 weeks (Figure 2).



Radiographs will be taken before and after the procedure, and will be combined with the intervention to minimize distress. The exact timing of this procedure will be determined based on the preliminary implant load data from Task 1.

Task 2 – Ectopic implant study

Our previous clinical and animal studies demonstrated tissue interposition in the distraction springs. Whether this affects the distraction force is currently unknown (Lemans et al. 2021, Wijdicks et al. 2021). To investigate the effect of tissue interposition on spring force transmission from the implant to the spine, two titanium Ti-6Al-4V springs (50 N) will be partially compressed and placed on a small (6.5 cm \times 4.5 mm) Ti-6Al-4V rod using steel spring lock washers (ectopic implants). One spring will be covered by a latex rubber protective sleeve, while the other will remain exposed to the surrounding tissue. These ectopic implants will be placed intramuscularly during the induction surgery, approximately 3 cm from the DSR-implant, and will be removed during the reduction surgery. Task 2 will not affect the accuracy of the sensor tracking within Task 1, since the ectopic implants did not interfere with the sensor tracking in our mock-up test.

The implants will be mounted in a load cell to measure the spring force, under the hypothesis that the uncovered spring will exhibit reduced measurable spring force due to impaired force transfer caused by tissue interposition. Based on our previous animal studies, ectopic device placement is well tolerated by the animals and enables multiple investigations to be conducted in parallel without the need for additional animals (Kruijff et al. 2007; Geuze et al. 2009; van Gaalen et al. 2010).

Animal study 2

Animal study 2 represents the next step in advancing the FE-model to generate an optimal loading scheme which will be validated and further developing the smart DSR-implant to regenerate the spine through a comparative study. A prerequisite for initiating this study is a proof of principle of the FE-model during animal study 1. The data gathered from that study will be used to develop the study protocol of Animal study 2 (*i.e.*, study duration, timing and frequency of the surgeries, force magnitude, deformation analysis, outcome of interest, cut-off values, et cetera). We expect that the Cobb angle can serve as an outcome measure to compare efficacy of the strategies between the groups. Assuming a normal distribution, a sample size of 10 animals per group (20 in total) will be sufficient to detect an effect size of ≥ 1 standard deviation with 80% power and a significance level of $p < 0.05$. This calculation accounts for potential loss of animals during the study, as described in the appendix (section A3 and E2).

3.4.2 Provide a justification for the strategy described above.

The strategic approach for the in vivo study 1, involving scoliosis induction using a tether-torsion implant and reduction via the DSR-implant during the reduction phase, has previously been demonstrated to be effective. In our prior animal studies, scoliosis induction was successful in all subjects, achieving an average Cobb angle of 20°. Furthermore, it has been shown that the reduction endpoint of 5° is attainable. The prerequisite for initiating in vivo study 2, designed to evaluate differing strategies to treat scoliosis, is a proof of principle of the FE-model in animal study 1, as the second animal study will serve as a follow-up efficacy study to validate the model.

3.4.3 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	In vivo study on dynamic tissue adaptation to the implant load and proof of concept for the smart DSR implant.
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information on the project proposal, see the Guidelines to the project licence application form for animal procedures on our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0800-789 0789).

1 General information

1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	11500				
1.2 Provide the name of the licenced establishment.	UMC Utrecht				
1.3 List the serial number and type of animal procedure <i>Use the numbers provided at 3.4.3 of the project proposal.</i>	<table><thead><tr><th>Serial number</th><th>Type of animal procedure</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>In vivo study on dynamic tissue adaptation to the implant load and proof of concept for the smart DSR implant.</td></tr></tbody></table>	Serial number	Type of animal procedure	1	In vivo study on dynamic tissue adaptation to the implant load and proof of concept for the smart DSR implant.
Serial number	Type of animal procedure				
1	In vivo study on dynamic tissue adaptation to the implant load and proof of concept for the smart DSR implant.				

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

General design

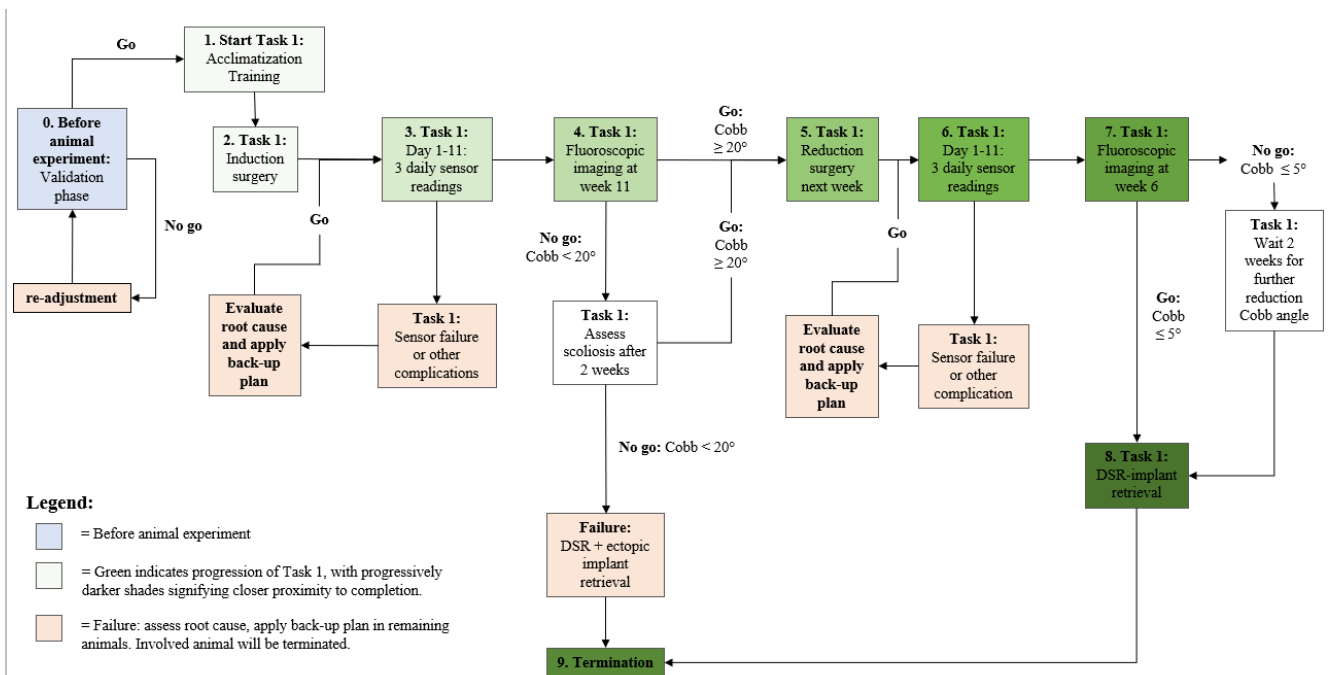


Figure 1: This figure illustrates the general course of animal study 1 in sequential order, from step 0 to step 9. It describes the next steps when a go is given, as well as when a no-go is given. The specific details of the induction and reduction phase will be shown in the overview in Figure 4.

Validation (before the animal experiments)

We will validate the experimental setup prior to animal study 1 in order to identify and address potential bottlenecks, as the sensor wires and fasteners have not been used in our previous animal studies (Figure 2). To achieve this, 3D-printed artificial vertebrae will be fabricated, onto which the DSR implant will be mounted. Additionally, the sensors will be fixed to the DSR-implant using our internal sensor fasteners. In this validation experiment, forces will be simulated on the artificial vertebrae using a load cell, which will apply 3D forces, resulting in changes in the orientation of the sensors in the X, Y, and Z planes. We can track these changes and relate it to the position of the implant. Based on this, the exact forces (distraction and torque) at any given moment can be calculated. These values will then be compared with the forces applied by the load cell. This will enable us to verify the validity of our experimental setup. However, electromagnetic interference may occur during sensor tracking due to the load cell. If this happens, the load cell must be replaced with a dummy. In this way, the implant position can still be determined, as well as the force applied to the implant, allowing us to validate our setup.

Furthermore, we will select a suitable location within the animal laboratory where sufficient space is available for sensor tracking without the risk of electromagnetic interference.

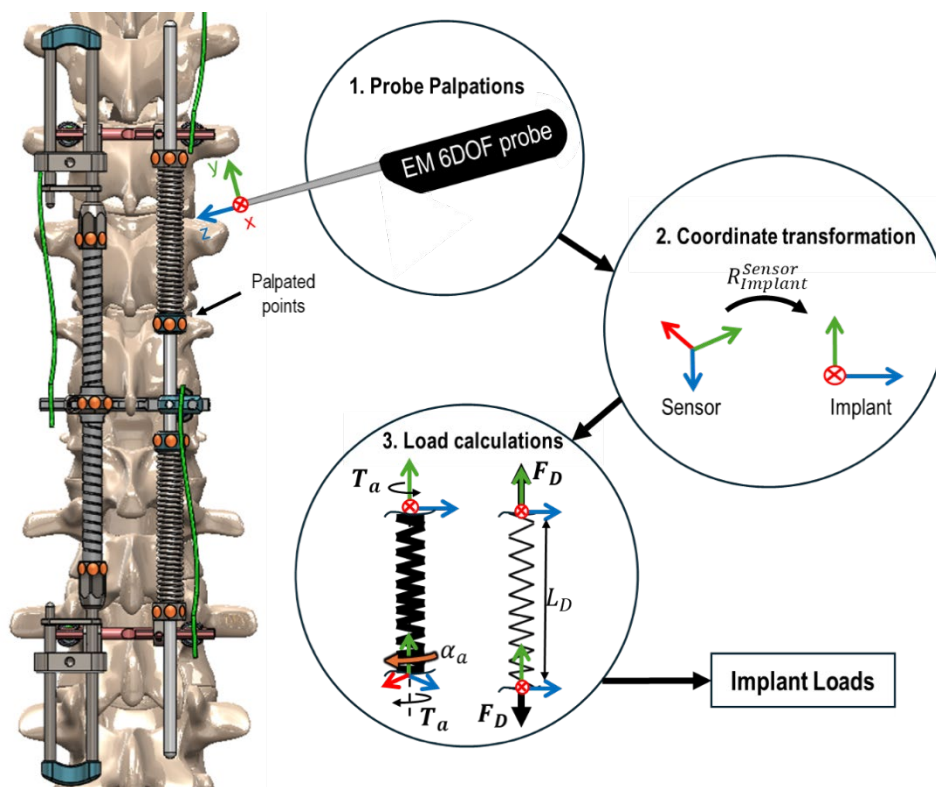


Figure 2: Schematic overview of the three sensors wires placed on the implant anchors, for 3D position measuring, and the implant landmarks. Both the 3D position measurements and the landmarks are required to determine the implant load over time.

Acclimatization

For this experiment, we will use 8-month old Göttingen minipigs, bred and raised in Denmark. They will be transported to the animal laboratory in Utrecht within 1 day. To ensure they are fully acclimated, the animals will undergo a minimum of 7 days acclimatization prior to the animal study, to ensure they are acclimated and at ease before the study begins. During this time, they will become familiar with their new environment, the staff, and the procedures (e.g., care, feeding, weighing). In addition, they will be trained to lie in a hammock, ensuring that they will not experience discomfort when this procedure is performed for the sensor tracking during the experiment. This non-invasive procedure, implemented during the acclimatization phase, fosters early bonding between the animal and the caretaker, which is essential upon the introduction to a new environment.

Animal study 1, Task 1 - time-dependent tissue adaptation to the implant load and proof of concept for the smart DSR-implant

Induction phase:

8 Göttingen minipigs will undergo three surgeries: an induction and a reduction phase, as described by Lemans et al (Lemans et al. 2023). The animals will be divided into 4 groups of 2 animals. Imaging and surgery will be performed for each group separately. In addition, batch 2-4 will start the induction phase six weeks after batch 1. This grouping allows for timely failure assessment, ensuring that the entire experiment is not compromised by issues such as sensor fastener failure or damaged sensors. Shortly before the induction surgery, preoperative baseline imaging will be acquired while the animals are under sedation (Figure 4). During the initial surgery, the induction phase, a relevant scoliosis ($\geq 20^\circ$ coronal Cobb angle) will be induced using a unilateral, posterior tether with a torsion implant (bending moment and torque), see Figure 3. This method of inducing scoliosis of $\geq 20^\circ$ in Göttingen minipigs using the tether-torsion implant has been previously validated in our earlier animal studies (Wijdicks et al. 2021, Lemans et al. 2023). The mechanism of action of the tether-torsion implant to induce scoliosis relies on the basis that this is a growing Göttingen minipig model. The tether is minimally tensioned. As the pig grows, the tether will exert more pressure on the vertebrae, causing the spine to grow in a curved manner (guided growth). However, scoliosis is not only a lateral curvature of the spine, but also a rotation of the spine around its axis (viewed from above). To achieve this, we use the torsion implant and rotate it 45° to induce 2 Nm torque.

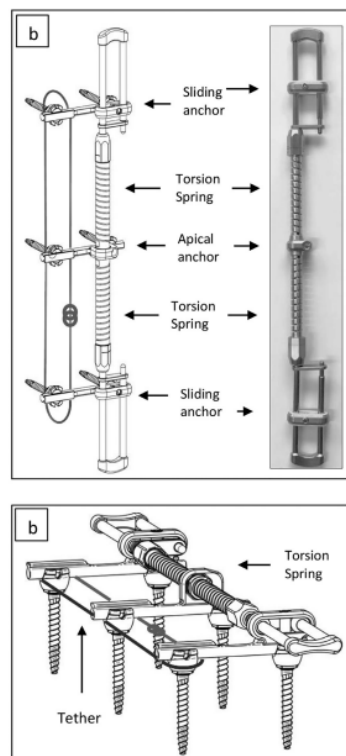


Figure 3: The tether-torsion implant used for the induction of scoliosis in Göttingen minipigs.

During the induction surgery, three sensors will be mounted on the tether-torsion implant through fasteners. These sensors allow us to track the position of the implant over time. Subsequently, we will be able to calculate the implant load over time using these data. Currently, no wireless sensors are available. Therefore, wired sensors will be used instead. The wires will exit through the shoulder of the minipig and will be secured at the exit point. The wires will be stored in a backpack which will be sutured on the back of the minipig.

Unfortunately, the use of wired sensors increases the potential risk of infection. Therefore, as long as the wires remain in situ, the animals will be administered antibiotics for infection prevention. Previous studies have investigated long-term vascular access via catheters in the jugular vein. Usvald et al. reported that 2 out of 8 pigs (25%) developed thrombophlebitis (Usvald et al. 2008). While, Fluornoy et al. and Klein et al.

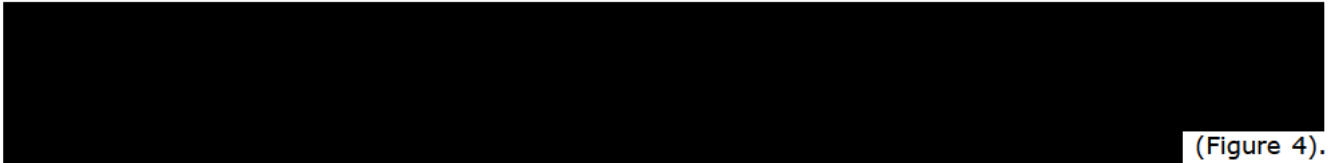
reported no infections in a total of 34 pigs after 1 week and 11 weeks, respectively (Flournoy et al. 2009, Klein et al. 2019). To minimize the risk of infection, a comprehensive antibiotic protocol is essential. This will be described in detail in section D3.

The initial position measurements will be registered in the operating room and in the recovery room after the induction surgery is completed. This will provide us with a total of 1 hour continuous data collection until the anaesthesia wears off. Subsequent position measurements will be conducted three times a day for up to 15 minutes (morning, afternoon, and evening) until the 11th post-operative day (Figure 4). The frequency of the measurements may be reduced depending on the dynamic tissue response data. This cut-off date was selected based on a systematic review, which reported a 75% decrease in distraction force due to stress relaxation in response to implant load of Harrington rods, stabilizing on the 11th post-operative day (Lemans et al. 2021). The sensor measurements will be performed using a hammock, which ensures humane handling of the minipigs (Figure 5). This procedure can be performed without additional anaesthesia, as the animals will have been habituated to it prior to the start of the experiment. The minipigs will be housed individually to allow for recovery, observation, and to reduce the risk of wire dislodgement due to interaction between the animals. Furthermore, to reduce this risk, the pens will be modified by removing any materials on which the animals might scratch themselves. The sensor wires will be removed after obtaining radiological imaging on the 11th post-operative day (Figure 4). For this, the animals will be sedated. After the removal of the wires, the animals will be housed socially.

During the induction phase, radiological imaging (fluoroscopic imaging or CT scan) will be performed after 11 days, 6 weeks, 11 weeks, and 12 weeks. This will allow us to monitor the development of scoliosis. Sedation will be administered prior to all forms of imaging (section D). If a 20° Cobb angle has not been reached after 11 weeks, we will re-evaluate this after 2 weeks (Figures 1 and 4). Based on our earlier studies, we expect that this endpoint will be achieved in all animals (Wijdicks et al. 2021 and Lemans et al 2023).

Reduction phase:

After completion of the induction phase the reduction phase starts. A CT-scan will be acquired prior to the reduction surgery to obtain 3-dimensional radiological images of maximum scoliosis induction. The reduction phase follows a similar course to the induction phase. During the reduction surgery, the tether is released and removed. Subsequently, the distraction spring component, consisting of two Ti-6Al-4V 75 N springs placed around a Ø 4.5 mm polyether ether ketone (PEEK) rod, will be mounted on the implant. The DSR-implant used in this study is an augmented version of the one described in our previous studies (Lemans et al. 2023).



(Figure 4).

After mounting the DSR-implant, the sensors will be placed in a similar manner as described in the induction phase. Likewise, the sensor tracking, housing, and medication protocol is identical to the induction phase. Fluoroscopic imaging will be performed after 11 days and after 6 weeks to assess the scoliosis reduction. The endpoint for the reduction phase is defined as a coronal Cobb angle $\leq 5^\circ$. If this endpoint is not achieved at the week 6 imaging, termination will be carried out two weeks later. Post-mortem CT and MRI will be performed for assessment of maximum scoliosis reduction.

Failure assessment Task 1:

Despite our previous validation tests, inconsistencies in our data may potentially be observed during the analysis. This may occur due to either sensor detachment as a consequence of a failed internal/external fastener or sensor malfunction. Logically, this means that the experiment will be temporarily halted.

Failure assessment will be performed to analyze the root cause and prevent this from occurring again. After the complication has been addressed, the experiment will then resume according to the protocol (Figure 1 and 4)

Relation of Task 1 to the primary outcome:

As previously described, over time, the spine, intervertebral discs, and ligaments will adapt to the forces exerted by the implant (creep). As a result, the corrective force of the implant will decrease. Clinically, this

means a reduction in the scoliosis correction. However, these earlier studies are based on older implants that are not comparable to the DSR-implant (Lemans et al. 2021). Data on dynamic tissue responses to the implant load during scoliosis induction and reduction, [REDACTED] are essential, as they will serve as input for our finite element (FE) model to determine the exact corrective force, [REDACTED] to restore the spinal alignment for each individual patient. We aim to measure this tissue response in Task 1 by determining the remaining implant force, both distraction (N) and torque (Nm), over time using the sensors during scoliosis induction, reduction, [REDACTED]. Additional outcomes of interest are the spine kinematics over time (i.e., axial rotation, coronal Cobb angle, and sagittal alignment). This will be determined using either fluoroscopic imaging or the CT-scan. This outcome parameter provides us an estimate of the deformation as result of the implant load.

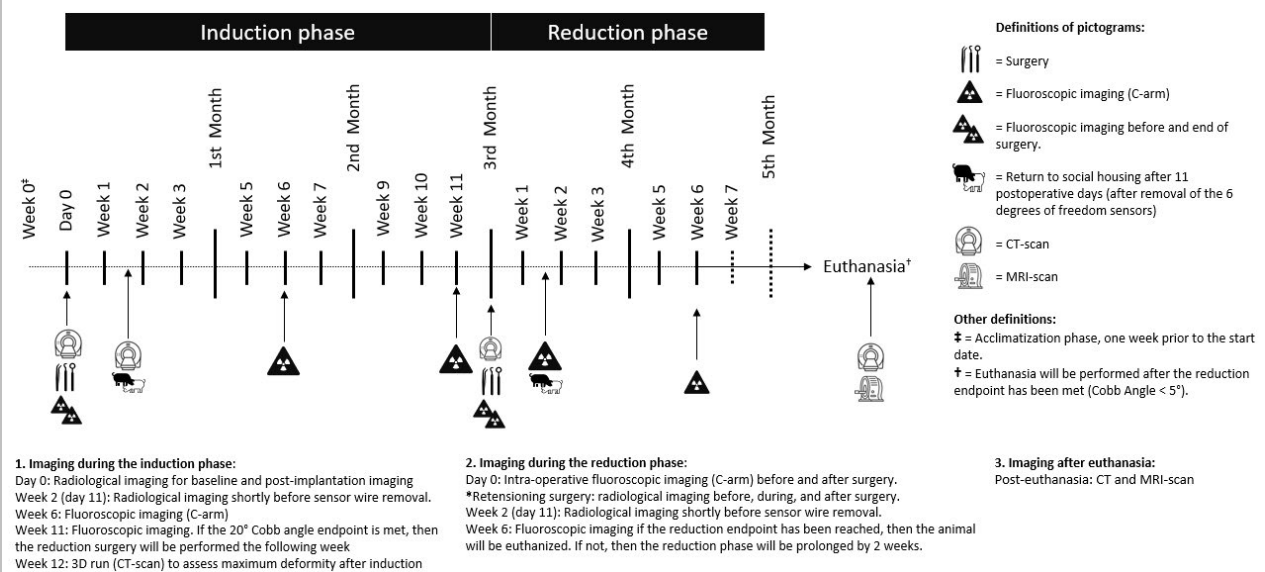


Figure 4: Overview of the Task 1 protocol during Animal study 1. Note: The timing of the retensioning procedure and image acquisition during the reduction phase will be determined based on initial implant load data collected in Task 1.

Animal study 1, Task 2 – Ectopic implant study

Additionally, we plan to study the effect of tissue ingrowth on the distraction force of the spring in all 8 animals (Batch 1-4). Previous studies have observed tissue in growth in the springs (Lemans et al. 2021, Wijdicks et al. 2021). However, it is currently unclear whether this tissue interposition affects the distraction force. If tissue interposition hampers the elongation of the spring, then the compressed springs will lose their distraction force. To investigate this, two titanium Ti-6Al-4V 50 N springs will be partially compressed and held in place on a small (6.5 cm Ø 4.5 mm) Ti-6Al-4V rod using steel spring lock washers. One spring will be covered by a latex rubber protective sleeve, whilst the other spring will be exposed to the surrounding tissue. These devices are called ectopic implants. The ectopic implant will be placed intramuscularly during the induction surgery and positioned at least 3 cm from the tether-torsion implant. The ectopic implant did not interfere with the sensor tracking in our mock-up test. In other words, Task 2 will not hinder the successful completion of Task 1.

Ectopic implants have been extensively studied in goat models within our orthopaedic department. In these experiments the ectopic implants were investigated as an “extra” study. It allows the acquisition of important fundamental knowledge without using extra animals and without extra burden to the animals involved in the main study. (Kruyt et al. 2007; Geuze et al. 2009; van Gaalen et al. 2010). We do not anticipate any additional discomfort or distress due to the ectopic implants, beyond what is experienced during the induction surgery, when the ectopic device is implanted.

The ectopic implant will be explanted during the reduction surgery and used for later biomechanical testing. This test will be conducted by positioning the implants between a load cell. After releasing the circlip the spring will then expand against the load cell, which will record the remaining force as a function of displacement on a plot. This will be compared to the spring force of the covered spring, which serves as a reference since no

tissue interposition has occurred there, and will demonstrate whether tissue interposition leads to a reduction in the spring force.

Relation of Task 2 to the primary outcome:

The outcome of interest for Task 2 is the distraction spring force (N) determined via the biomechanical test. This will allow us to ascertain whether tissue interposition affects the correctional force exerted by the compression springs. If this is the case, it could mean that the design should be adapted to prevent tissue ingrowth.

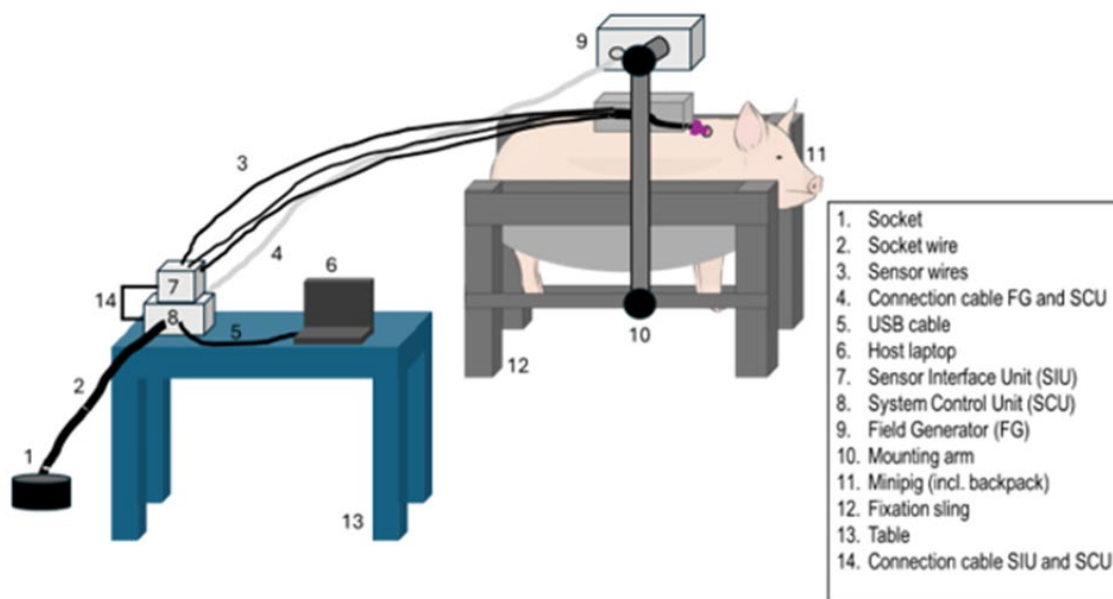


Figure 5: The three sensors wires are connected to the sensor interface unit (SIU), which converts the analog signal from the sensor to digital signals. These signals will be sent to the system control unit (SCU) which will provide data on position of the sensor wires relative to the field generator.

Animal Study 2

Animal Study 2 will be conducted following the successful completion of the first in vivo study, which requires a FE model capable of generating a case-specific loading regime with sufficient accuracy/predictability. In this fundamental study, we will further investigate the force-effect relationship through different strategies (e.g., personalized loading regime generated by the FE-model versus the standard loading protocol. The protocol for the efficacy study (i.e., study duration, frequency and timing of imaging/surgery, outcome parameters, cut-off values, force magnitude, et cetera) will be determined based on data from Animal Study 1. We anticipate that the Cobb angle, for example, may serve as a measure to assess the efficacy between the strategies in the different groups. The second in vivo study will include two groups of 10 animals each (20 in total), accounting for potential loss due to complications and assuming a normal distribution of data with an effect size ≥ 1 standard deviation.

Relation of Animal Study 2 to the primary outcome:

This efficacy study will further investigate the force-effect relationship between the applied load by the smart DSR-implant and the spine. Data acquired during this study will contribute to the further validation our personalized approach using the FE-model, which in turn will allow us to determine an optimal loading scheme to cure scoliosis.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Group	Procedure	Frequency (per animal)	Duration:
Batch 1 (2 animals)	Imaging sessions (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour
	Induction, reduction, and [REDACTED] (including preparation)	Induction surgery: 1	4 hours
		Reduction surgery: 1	3 hours
		[REDACTED]	~ 1 hour
	3D position measurements (day 0-11)	33	15 minutes
	Ectopic device implantation	1 ectopic device	~12-13 weeks in situ
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery
		Reduction surgery: 1	3 days recovery
[REDACTED]		~1 day recovery	
Batch 2 (2 animals)	Imaging sessions (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour
	Induction, reduction, and [REDACTED] (including preparation)	Induction surgery: 1	4 hours
		Reduction surgery: 1	3 hours
		[REDACTED]	~ 1 hour
	3D position measurements (day 0-11)	33	15 minutes,
	Ectopic device implantation	1 ectopic device	~12-13 weeks in situ
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery
		Reduction surgery: 1	3 days recovery
[REDACTED]		~1 day recovery	
Batch 3 (2 animals)	Imaging sessions (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour
	Induction, reduction, and [REDACTED] (including preparation)	Induction surgery: 1	4 hours
		Reduction surgery: 1	3 hours
		Retensioning surgery: 1	~ 1 hour
	3D position measurements (day 0-11)	33	15 minutes
	Ectopic device implantation	1	~12-13 weeks in situ
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery
		Reduction surgery: 1	3 days recovery
[REDACTED]		~1 day recovery	
Batch 4 (2 animals)	Imaging sessions (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour
	Induction, reduction and [REDACTED] (including preparation)	Induction surgery: 1	4 hours
		Reduction surgery: 1	3 hours
		[REDACTED]	~ 1 hour
	3D position measurements (day 0-11)	33	15 minutes
	Ectopic device implantation	1	~12-13 weeks in situ
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery
		Reduction surgery: 1	3 days recovery
Reduction surgery: 1		~1 day recovery	

Table 1: Overview of the main procedures, frequency, and duration during Task 1-2 (Animal Study 1).

Animal Study 1:

Acclimatization period (Task 1):

The acclimatization period lasts 7 days.

Groupings:

For the surgeries and imaging, the animals will be grouped in 4 batches of 2 animals. Furthermore, batch 2-4 will follow several weeks after batch 1. As mentioned earlier, this approach will help us prevent the experiment from becoming compromised due to mechanical complications (e.g., sensor fastener failure or sensor malfunction). This allows us time to analyze the cause and to implement contingency plans for the remaining animals.

Task 1 (4 animals in total):

- Group 1: 2 animals
- Group 2: 2 animals
- Group 3: 2 animals
- Group 4: 2 animals

Induction surgery (Task 1):

All 8 animals will undergo the induction surgery once. Before the surgery, several procedures will take place, including the administration of sedatives, anesthesia, intubation, positioning, and the preparation of the surgical equipment. The induction procedure itself lasts around 4 hours. During the surgery, the ectopic implant will be placed 3 cm away from the tether-torsion implant in all 8 animals. Radiological imaging will be acquired before the surgery and after the surgery, while the animal is still sedated. This will take a couple of minutes. Further, continuous sensor tracking will be performed in the operating room and in the recovery room for 1 hour. After the surgery, the animals will need 3 days to recover.

Reduction surgery (Task 1):

The exact same procedures performed during the induction surgery also apply to the reduction surgery. The reduction surgery takes approximately 3 hours. All 8 animals (4 from Task 1, 4 from Task 2) will receive the procedure. The ectopic device implanted during the induction surgery will be removed and stored, as outlined in Task 2.

[REDACTED]

[REDACTED]

Radiological imaging (Task 1):

The protocol for radiological imaging is outlined in Figure 4. Intramuscular sedatives will be administered prior to imaging acquisition, which will take effect within 10 minutes. This will be followed by anaesthesia shortly before the surgery. During the induction phase, fluoroscopic imaging will be taken prior to and after the induction surgery, at week 6, and at week 11. CT-scan will be acquired at week 12, provided that a Cobb angle of $\geq 20^\circ$ is observed on the week 11 fluoroscopic image. If not, then the CT-scan and the surgery will be performed two weeks later.

During the reduction phase, fluoroscopic imaging will be acquired before and after the surgery, at day 11, and at week 6. [REDACTED] The process of obtaining the CT-scan/fluoroscopic images, including sedation, positioning, and transport will take approximately 30 minutes to 1 hour.

In summary, 5 radiological imaging sessions will be carried out during the induction of Task 1 and 2. 3 imaging sessions will be held during the reduction phase of Task 1. Additional radiological imaging will be obtained in Task 2 [REDACTED] will be performed during the reduction phase of Task 2. The animals generally require 1-2 hours to recover from the imaging session.

3D position measurements (Task 1):

Sensor tracking will be carried out in all 8 animals during the first 11 postoperative days, both during the induction and reduction phases. For the sensor tracking, the animals will lie in a hammock three times a day for 15 minutes, for which they will receive training. Depending on the sensor tracking data, the frequency of this procedure may be reduced. During the sensor tracking phase, the animals will be housed individually. Social needs will be fulfilled through snout contact. In addition, the animals will be able to see, hear, and smell each other in their separate enclosures. Furthermore, daily interaction with caretakers will take place. Through these measures, we aim to minimize the impact of individual housing.

Wire removal will take place while the animals are already sedated for radiological imaging (Figure 4), minimizing the need for additional sedatives.

Ectopic implantation (Task 2):

The ectopic implants will be placed in all 8 animals during the induction surgery and will be removed during the reduction surgery (Tasks 1). This approach offers the advantage of enabling an additional experiment to be conducted without the need for extra animals. The samples obtained during the reduction surgery will be stored for later biomechanical testing, as described in the general approach section in Task 2.

Post-operative (Task 1-2):

Observation is critical immediately following the surgery. The animals will be monitored daily until they have recovered from the procedure, which typically occurs after three days based on experience. These assessments will include measuring the temperature, evaluating the intake, and observing the mobility. After these three days, assessments will be performed on a weekly basis: the animals will be weighed, the intake will be assessed, and the mobility will be observed. Temperature may also be measured if needed. Furthermore, topical, oral, and intramuscular medication will be administered (section D3). These procedures take approximately 5 minutes. This applies to every animal in Task 1.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

Task 1-2:

Task 1 serves as pilot studies. Since the objective is not to demonstrate statistically significant differences, a power analysis is not applicable.

However, there is a realistic risk of complications. According to the literature, and our own experience (Usveld et al. 2008). In addition, we will use sensor fasteners that are prone to failure.

We will implement risk-reduction strategies (Figure 1). Prior to the animal study, we will validate our experimental setup. The animals will receive antibiotics throughout the sensor-tracking phase (Section D3). Further, by performing surgeries in groups, we ensure adequate time for the detection and analysis of any complications, with the aim of minimizing the risk in subsequent surgeries.

However, to account for this potential loss, and the sample collection for the ectopic implant study, we require 8 animals for Task 1. Furthermore, batch 2-4 will be operated on several weeks after the induction surgery of batch 1. By then we will have more experience with the sensor fastener, which should reduce the risk of failure.

Further reduction of the number of animals is not feasible. This is because in vivo data on dynamic tissue response to the implant load (Task 1 and 2), [REDACTED] (Task 2) are essential for the development of our FE-model, which will allow us in the future to generate the optimal

3D corrective load on an individual basis. Reducing the number of animals below the proposed amount, may result in outliers disproportionately influencing the FE-model, thereby compromising its robustness.

For Task 2, no additional animals are required, as the ectopic devices will be implanted in all 8 animals during the induction phase. This design enables us to reduce the number of animals needed.

Future efficacy studies:

We plan to conduct efficacy studies after completing Tasks 1-2, within the scope of this project license. In these studies, we aim to further validate our personalized load regime determined by the FE-model which will be compared to the standard loading protocol. This primarily concerns at least 2 different constructs of the DSR-implant that are manufactured after the feedback of the pilot study. Study duration, timing and frequency of imaging/surgery, outcome measures, and cutoff values will also be determined based on the data from Tasks 1-3. The requirement to initiate this efficacy study is that the FE-model should be capable of generating the required loading scheme to reduce scoliosis during Animal Study 1.

For the efficacy studies, a sample size of eight animals per study is typically needed to detect effects larger than the standard deviation with 80% power in a classic two-sided t-test with a significance threshold of $p < 0.05$. To compensate for loss, 10 animals per group will be required.

In summary, Task 1 serves as a pilot study. For this purpose, 8 animals will be needed. All 8 animals will receive the ectopic implants which reduces the number of animals needed.

Based on the results of the pilot study efficacy studies will be designed for which 2x 10 animals will be needed.

In total 28 animals are needed.

B. The animals

Specify the species, origin, life stages, estimated numbers, gender, genetic alterations and, if important for achieving the immediate goal, the strain.

Serial number	Species	Origin	Life stages	Number	Gender	Genetically altered	Strain
1	Minipig	Ellegaard, Denmark	2	28	Male		Göttingen

Provide justifications for these choices

Species	The Göttingen minipig was chosen as a model due to their spinal anatomy and growth velocity, which is similar to that of the paediatric spine. Due to these similarities, the Göttingen minipig is a suitable for collecting in vivo data on the dynamic tissue responses to the DSR-implant load for the FE-model (Task 1). Our previous animal experiments validated this model; scoliosis was successfully induced in all Göttingen minipigs using the tether-torsion implant (Wijdicks et al. 2021; Lemans et al. 2023).
Origin	The Göttingen minipig, developed at the University of Göttingen, is a special breed for medical research. We will obtain the animals from the animal facility in Ellegaard, Denmark.
Life stages	Slightly more mature minipigs (8 months old at induction phase) will be used in Task 1. Our previous animal studies have scoliosis successfully induced and reduced in all animals during this life stage. Moreover, at this life stage, spinal growth is comparable to that of children.

Number	<p>Task 1 is intended as pilot studies where we anticipate unforeseen setbacks like material failure. We will implement risk-reduction strategies (Figure 1), however to account for this potential loss, Task 1 requires 8 animals in total. Task 2 will be conducted concurrently with Task 1 and does not need extra animals.</p> <p>Following the completion of Tasks 1-2, an efficacy study will be conducted, during which unforeseen issues such as material failure are anticipated. The efficacy study will include 20 animals in total (2 x 10), ensuring sufficient power to detect effects larger than the standard deviation (see section A3).</p> <p>In total, 28 animals are required for this project license.</p>
Gender	Data from Ellegaard Göttingen minipigs demonstrate a slightly faster growth rate in male minipigs compared to females. In theory, this may result in a shortened average scoliosis induction time, which reduces grievance of the animals. Therefore, only male minipigs will be used for this project. Social housing of male Göttingen minipigs did not pose any problems in our previous animal studies (Wijdicks et al. 2021; Lemans et al. 2023).
Genetic alterations	-
Strain	Göttingen

C. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

Yes

No > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices

Since the sensor wires are relatively fragile, interaction between the animals or rubbing against items in the enclosure, may result in wire dislodgement (Task 1). Dropout of animals due to complications leads to the loss of critical data input for our FE-model. Therefore, the animals will be temporarily housed individually during the sensor tracking (first 11 days).

Until the animals are housed socially, their social needs will be fulfilled through snout contact. In addition, the animals will be able to see, hear, and smell each other in their separate enclosures. Furthermore, daily interaction with caretakers will take place. Through these measures, we aim to minimize the impact of individual housing.

D. Pain and compromised animal welfare

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used

Anaesthesia/sedatives will be used for imaging studies (Section A2, D3). The medication prescribed in this study follows the protocol of the animal lab facility. The Code of Practice for perioperative care is adhered to, ensuring the welfare of the animals throughout the study.

After pre-medication, transdermal and intravenous analgesia is administered 2 hours before the surgery. Before the incision, incisional analgesia will be provided. Intravenous analgesia will be continued during the surgery. The transdermal analgesia is effective up to 4 days after application. Post-operative analgesia is supplemented with daily intramuscular injections. The advantage of injections over oral medication is that

they ensure the full dose is administered correctly, which is particularly important following surgery, as administering medicine orally can be challenging.

After the procedure, the animal will be assessed daily for three days. The intensity of these assessments is downscaled to weekly assessment after the animal has recovered sufficiently. If pain or distress is observed, then additional analgesia may be provided according to the study protocol.

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Expected adverse effects:

1. Transport from Denmark to Utrecht
2. Pre-operatively:
 - a. Administering pre-medication (sedatives)
3. Post-operatively:
 - a. Post-operative pain (induction, reduction, and retensioning surgery) and analgesic injections.
 - Impaired thermoregulation due to shaving of the back prior to the surgery.
 - b. Sensor-tracking. Nevertheless, the animals will be trained for this procedure, so any discomfort will be minimal or non-existent due to habituation.
 - Temporary individual housing during sensor tracking.
 - c. Imaging:
 - Pre-medication (sedatives) will be administered before imaging
 - Transport from enclosure to the C-arm (fluoroscopic imaging / CT-scan)
4. Termination
 - a. Pre-medication (sedatives) will be given, prior to administering the euthesate.

Explain why these effects may emerge.

These effects are to be expected due to the nature of the procedures which are required to achieve our outcomes. Though measures will be taken to minimize the severity of these effects (Section A1, A2, D3).

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

1. One week to acclimatize to new environment before surgery.
2. Adequate analgesia protocol
3. Adequate protocol for anaesthesia and sedation.
4. Adequate protocol for euthanasia
5. Monitoring: animals will be intensively monitored for signs of pain, distress, or reduced welfare. This enables early intervention to minimise the adverse effects.

The prescribed medication, timing of administration, and duration is according to the protocol of the animal lab facility. Note that the antibiotics will be administered as prophylaxis against line infection as long as the sensors remain in situ.

Analgesia

Animals will receive a transdermal patch and intravenous analgesia preoperatively. This will be supplemented by local analgesia at the incision site. During surgery, intravenous analgesia will be provided. Intramuscular injections will be administered until the third day postoperatively. The transdermal patch applied preoperatively is effective for up to 4 days. Animal discomfort will be assessed daily during the first three postoperative days. If no health issues occur, observations will then be downscaled to weekly assessments. These observations will be registered. If signs of pain is observed, additional analgesics will be administered.

Anaesthesia

Sedation will be achieved using premedication. For surgical procedures, premedication will be followed by induction and maintenance of anaesthesia. If animals undergo radiography only, sedation with premedication alone will be sufficient.

Antibiotics

Preoperatively, the animals will receive IV antibiotics. Local antibiotics will be deposited at the implant site prior to wound closure. Postoperatively, oral antibiotics will be administered daily up until the third day. Additionally, topical antibiotics will be administered at the sensor exit site to prevent local and systemic infection until the wires are removed.

Other measures

The animals are at risk for corneal abrasions due to reduced corneal reflexes and tear production under anaesthesia. Hence eye ointment will be applied to prevent this. Additionally, shortly before the surgery the back will be shaved, which will impair the thermoregulation. To prevent hypothermia, the animals will be placed on heating pads.

In summary:

- Animals will be given 1 week to acclimatize to their new environment.
- Analgesia will be administered preoperatively, intraoperatively, and postoperatively according to protocol to ensure effective pain management.
- Sedation will be provided prior to each imaging procedure and after removal of sensor wires. For surgical procedures, sedation will be followed by induction and maintenance of anaesthesia.
- To reduce the risk of infection, antibiotics will be given as long as the sensors remain in situ.
- Eye ointment will be applied to prevent corneal abrasion.
- After surgery, the animals will be placed on heating pads to prevent hypothermia.

E. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question F

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

The mini-pigs will be euthanized in case the following humane endpoints are observed:

- Signs of infection (fever, fatigue, prolonged sleep patterns) without improvement despite 3 days antibiotic treatment (Section D3)
- No weight gain (0% in 1 week) compared to normal weight gain based on age of the animal. This criterion also overlaps with signs of infection. Animals will be weighed weekly to monitor this.
- Insufficient curvature induction ($> 20^\circ$) after 13 weeks (Figure 1 and 4)
- Insufficient curvature reduction ($< 5^\circ$) after 8 weeks (Figure 1 and 4)
- Paralysis: loss of motor function as confirmed by post-operative assessments.

Indicate the likely incidence.

The likelihood that an animal will reach a humane endpoint is difficult to determine in advance, as no previous studies have employed subcutaneous wires to monitor the implant position over time in Göttingen minipigs. We attempted to estimate this risk based on the available literature, prior experience, and the criteria outlined above, of which infection and neurological deficit presents the greatest risks. . Usvald et al. reported an infection rate of 25%, although this involved long-term vascular access. In contrast, other studies did not observe any infection (Flournoy et al. 2009; Klein et al 2019). Nevertheless, we will employ a comprehensive antibiotic protocol to reduce the risk of local and systemic infections.

The risk of either failure of the sensors or their fasteners is difficult to determine. Since this technique has not been applied in vivo yet. To mitigate this risk, we will validate our experimental setup prior to the animal study to identify and address potential failures. During the animal study, we will operate the animal in groups to further reduce the risk of failure.

The risk of induction/reduction failure or paralysis is less than 1% (Wijdicks et al. 2021; Roberts et al. 2022; Lemans et al. 2023).

Based on the considerations outlined above, we estimate the risk of an animal reaching one of the human endpoints to be approximately 20%. This risk is estimated relatively high, mainly due to the infection risk inferred from the incidence reported in the literature. However, as described in Section D4, we will implement a comprehensive antibiotic protocol to minimize this risk as much as possible.

F. Classification of severity of procedures

Provide information on the experimental factors contributing to the discomfort of the animals and indicate to which category these factors are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe'). In addition, provide for each species and treatment group information on the expected levels of cumulative discomfort (in percentages).

Group	Procedure	Frequency (per animal)	Duration:	Distress severity	Cumulative distress per group
Batch 1 (2 animals)	Imaging (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour	Mild	Moderate
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour	Mild	
	Induction, reduction, and retensioning surgery	Induction surgery: 1	4 hours	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 hours	Moderate	
		██████████	~ 1 hour	Moderate	
	3D position measurements (day 0-11)	33*	15 minutes	Mild (only due to anesthesia required for removal of sensor wires)	
	Ectopic device implantation	1 ectopic device	~12-13 weeks in situ	Mild	
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 days recovery		
██████████		~1 day recovery			
Batch 2 (2 animals)	Imaging (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour	Mild	Moderate
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour	Mild	
	Induction, reduction, and retensioning surgery	Induction surgery: 1	4 hours	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 hours	Moderate	
		██████████	~ 1 hour	Moderate	
	3D position measurements (day 0-11)	33*	15 minutes,	Mild (only due to anesthesia required for removal of sensor wires)	
	Ectopic device implantation	1 ectopic device	~12-13 weeks in situ	Mild	
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 days recovery		
██████████		~1 day recovery			
Batch 3 (2 animals)	Imaging (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour	Mild	Moderate
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour	Mild	
	Induction, reduction, and retensioning surgery	Induction surgery: 1	4 hours	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 hours	Moderate	
		██████████	~ 1 hour	Moderate	
	3D position measurements (day 0-11)	33*	15 minutes	Mild (only due to anesthesia required for removal of sensor wires)	
	Ectopic device implantation	1	~12-13 weeks in situ	Mild	
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 days recovery		
██████████		~1 day recovery			
Batch 4 (2 animals)	Imaging (including sedation)	Induction phase: 5	30 minutes – 1 hour	Mild	Moderate
		Reduction phase: 4	30 minutes – 1 hour	Mild	
	Induction, reduction and retensioning surgery	Induction surgery: 1	4 hours	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 hours	Moderate	
		██████████	~ 1 hour	Moderate	
	3D position measurements (day 0-11)	33*	15 minutes	Mild (only due to anesthesia required for removal of sensor wires)	
	Ectopic device implantation	1	~12-13 weeks in situ	Mild	
	Post-operative phase (recovery from surgery)	Induction surgery: 1	3 days recovery	Moderate	
		Reduction surgery: 1	3 days recovery		
██████████		~1 day recovery			

Table 2: Overview of all procedures, including duration, distress severity and cumulative distress per group.

[REDACTED]

* = Sensor tracking is performed three times per day over a period of 11 days.

All 8 animals (Task 1) will undergo the same procedures. This includes imaging, surgery (induction, reduction, [REDACTED] and sensor tracking. The [REDACTED] will be performed through a minor incision for which sedation and subsequent anaesthesia will be provided. Ectopic implantation of the devices (Task 2) will be performed during the induction surgery of Task 1. Consequently, 100% of the animals will experience moderate distress during the study.

G. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Replacement	Task 1 aims to investigate short- and long-term tissue adaptation (dynamic tissue adaptation and remodelling) in response to the mechanical loading by the DSR implant [REDACTED]. This requires a living, growing model which cannot be replaced by a different model.
Reduction	We will perform an ectopic implant study simultaneously with Task 1 to assess the effect of tissue ingrowth on the spring force (Task 2). This allows us to conduct an additional study, without requiring more animals.
Refinement	<p>The animal lab facility possesses plenty experience regarding handling/taking care of the Göttingen minipig, and more importantly, recognizing diminished animal welfare. This experience will aid in minimizing the burden for the animals.</p> <p>Several refinement strategies will be employed to minimize the burden on the animals:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Animals will be acclimatized to their new environment in the first week; they will get used to the bio-technician and other involved employees. Furthermore, they will be habituated to basic procedures (weighing and handling,) 2. Social housing will be maintained both before and after surgery, except during the sensor tracking phase. 3. Procedures requiring anaesthesia or sedation are combined (e.g, removal of sensor wires is combined with imaging) to reduce the number of anaesthetic events 4. The use of sensor tracking enables non-invasive monitoring of dynamic tissue adaptation to the implant load, since the sensors are placed under anaesthesia. A former strategy, such as the acquisition of 3 CT-scans a day to track the visco-elastic changes, would impose significantly more burden through frequent anaesthesia.

Are adverse environmental effects expected? Explain what measures will be taken to minimise these effects.

No

Yes > Describe the environmental effects and explain what measures will be taken to minimise these effects.

The Göttingen minipigs will be transported from Denmark to the animal lab facility. If possible, the delivery of animals will be combined with other faculties that may require minipigs for their study to reduce the environmental impact. This will be coordinated by the veterinarian at the animal lab facility.

Environmental effects are expected as a result of the surgical procedures. This includes generation of medical waste and the use of energy and resources for postoperative care (e.g. sterilization of tools, surgical gowns/drapes, IV-lines, syringes, and anaesthetic agents). Measures will be taken to minimize these effects. These include minimizing the duration of surgery, pre-surgical inventory and preparation of materials to avoid unnecessary use, sterilizing only the instruments required for each procedure, and operating the animals in batches. In addition, to prepare the surgical site, the minipig's back will be shaven, which increases the risk of hypothermia. To mitigate this, animals will be placed under heat pads during the recovery phase.

H. Re-use

Will animals be used that have already been used in other animal procedures ?

No > Continue with question I.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

I. Repetition

Explain for legally required animal procedures what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, describe why duplication is required.

J. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question K.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

End of experiment

K. Destination of the animals

Will the animals be killed during or after the procedures?

No > Provide information on the destination of the animals.

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

For the retrieval of the implants all animals need to be euthanized after the reduction endpoint has been reached.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes > Will a method of killing be used for which specific requirements apply?

No > Describe the method of killing.

Yes > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

The animals will receive an intravenous euthesate after premedication has been administered. This is a widely accepted method to euthanize the Göttingen minipigs and it is recommended by institutions such as the American Veterinary Medical Association (Yoshida, 2023) and the European Union (Annex IV of the 2010/63/EU directive).

If animals are killed for non-scientific reasons, justify why it is not feasible to rehome the animals.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : AVD11500202519059
2. Titel van het project : DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis
3. Titel van de NTS : Het ontwikkelen van een slim medisch hulpmiddel om verkromming van de rug te genezen

4. Type aanvraag:

- nieuwe aanvraag projectvergunning
 wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht
Telefoonnummer contactpersoon : 06-31118069
Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ontvangen door DEC: 04-08-2025
 aanvraag compleet:
 in vergadering besproken: 06-08-2025
 anderszins behandeld:
 termijnonderbreking(en) van / tot: 11-08-2025 / 03-09-2025
 besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
 aanpassing aanvraag:
 advies aan CCD: 15-09-2025

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

8. Eventueel horen van aanvrager

- Datum: 06-08-2025
- Plaats: Utrecht
- Aantal aanwezige DEC-leden: 5
- Aanwezige (namens) aanvrager: Onderzoeker en verantwoordelijk onderzoeker
- Gestelde vragen en verstrekte antwoorden: De DEC heeft de onderzoekers o.a. gehoord over de effectiviteitsstudie, het gebruik van mannelijke dieren, het aantal dieren, de gebruikte materialen en de doelen van het onderzoek. Hieruit zijn onderstaande vragen, zoals vermeld bij punt A9, voortgekomen, die schriftelijk aan de onderzoekers werden voorgelegd.
- Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Correspondentie met de aanvrager

- Datum vragen: 11-08-2025

- Datum antwoord: 03-09-2025
- Strekking gestelde vragen en antwoorden:

Projectvoorstel

3.1 Achtergrond

Kunt u de effectiviteitsonderzoeken met 20 dieren in de inleiding, als doel, onder de diverse relevante paragrafen van de bijlage en in de NTS duidelijk vermelden? Nu staat dit type onderzoek alleen vrij terloops onder aan onderdeel A in de bijlage vermeld, en is dit niet verder uitgewerkt.

Het effectiviteitsonderzoek zal gebeuren wanneer we voldoende voorspelbaarheid kunnen aantonen met het eerste pilot onderzoek van 8 dieren

Wij verwachten dat de grootte van de scoliose hoek als proxy kan dienen en dat de data normaal verdeeld zijn. Dan is een sample size van 20 voldoende om een effect van verschillende strategieën te onderzoeken ter grootte van de standaard deviatie

Dit is nu toegevoegd aan de inleiding, als doel, onder de diverse relevante paragrafen van de bijlage en in de NTS

De door u gebruikte materialen bevatten kobalt-nikkel-legeringen en u wilt een latex-bescherming voor de veren toepassen. Deze stoffen staan bekend om hun allergene responsen bij veel mensen. Kunt u toelichten of dit ook invloed heeft op het kunnen toepassen van de materialen in een brede groep patiënten? Zouden andere materialen die minder allergen zijn, ook een optie zijn?

Deze materialen worden veelvuldig gebruikt in de kliniek vanwege unieke eigenschappen. De zorg van allergieën is terecht en uitgebreid onderzocht met name voor Nikkel in de prothesiologie. Een constitutionele allergie blijkt daar geen verband te hebben met ongewenste effecten na implantatie van een prothese

3.2 Doel: U heeft mondeling toegelicht dat in dit stadium van het onderzoek niet naar werkbaarheid wordt gekeken. Er wordt geen behandeling getest. Kunt u ter verduidelijking als overkoepelend doel van de pilotstudie en de mogelijke effectiviteitsstudie vermelden dat u fundamenteel onderzoek doet naar het onderliggende mechanisme van het hulpmiddel; naar de kracht/effect-relatie?

Wij hebben dit doel om de kracht-effect relatie te onderzoeken nu toegevoegd aan de aanvraag

3.3 Belang: NWO financiert het project. Ziet u deze ook als belanghebbende?

NWO is geen belanghebbende, die zijn vertegenwoordigd in het gebruikerscommissie.

3.4 Strategie: U geeft aan dat in de kliniek bij 20 graden scoliose een conventionele aanpak mogelijk is en dat vanaf 45 graden opereren noodzakelijk is om de vergroeiing te corrigeren. In dit project kiest u voor 20 graden scoliose bij de dieren die u gaat behandelen met chirurgie. Hoe schat u de uiteindelijke transleerbaarheid in naar de mensen met scoliose die geopereerd worden?

Zoals besproken is het doel een krachts-effect relatie te onderzoeken. Die is met name relevant in het gebied na de elastische vervorming die maximaal 5 graden betreft. Dan treedt viscoelastisciteit en remodelering op, de mechanismen waar nu vrijwel geen kennis over is

Bijlage 1

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters:

Wilt u de mogelijke effectiviteitsstudie na de pilotstudie (4x2) met het optimale regime helder beschrijven en verduidelijken met go/no-go's (ook in het projectvoorstel)? Deze informatie is voor de DEC nodig om een goede afweging te kunnen maken.

Doel van effectiviteitsstudie is het verschil aantonen tussen verschillende behandelstrategieën bijvoorbeeld een continue kracht versus een afnemende kracht (a.g.v. de veerconstante)

Voorwaarde is dat in de pilot een voorspelbaar effect met acceptabele standaarddeviatie wordt gevonden om zo'n verschil met $n=20$ aan te tonen

De trainingsperiode van de dieren duurt één week. Is deze periode niet te kort? Wilt u dit met de IvD overleggen en overwegen?

Dit is met de dierenarts besproken. Er wordt altijd een minimale acclimatisatieperiode van 7 dagen gehanteerd. De daadwerkelijke duur zal afhangen ook met de OK planning waardoor dit natuurlijk ook langer dan 7 dagen kan duren en de handelingen kunnen prima in die periode getraind worden. Het is juist van belang om hier zo vroeg mogelijk mee te beginnen, zodat er een (vertrouwens)band tussen de dierverzorgers en de dieren ontstaat.

Er zijn weinig details over de operatie beschreven, terwijl andere handelingen, zoals anesthesie, heel uitgebreid omschreven worden. Bent u bekend met de Code of Practice perioperatieve zorg? Zult u deze en/of de GDL-standaard navolgen ter borging van het welzijn van de dieren rond de operaties?

Het GDL volgt ook de Code of Practice perioperatieve zorg. Wij hebben deze ingreep in eerdere studies gedaan en zullen dezelfde perioperatieve zorg toepassen aangezien er weinig discomfort was.

B. De dieren

Kunt u in uw argumentatie aangeven waarom u alleen mannelijke dieren inzet, en ook betrekken of er mogelijk overtollige vrouwelijke dieren bij de fokker ontstaan.

Kunt u tevens aangeven of u verwacht dat door gebruik van alleen mannelijke dieren binnen uw onderzoek wetenschappelijke bias ontstaat?

Doel van dit onderzoek is een relatie te onderzoeken, niet zozeer de effectiviteit van een behandeling. Hoe kleiner de variatie tussen individuen hoe minder dieren nodig zijn om daarvoor te compenseren. Voortbouwend op eerder onderzoek kiezen we daarom voor eenzelfde populatie.

Het is de DEC duidelijk dat er 8 dieren nodig zijn voor het proof of principle. Kunt u de 20 benodigde dieren voor de effectiviteitsstudie toelichten en onderbouwen?

Zie eerder

E. Humane eindpunten: U geeft aan een uitval van 20% te verwachten. De DEC vindt dit uitvalspercentage fors, met name omdat u al veel doet om uitval te voorkomen. U heeft mondeling toegelicht dat dit een schatting is op basis van de beschikbare literatuur en dat de uitval met name verwacht wordt door infectierisico i.v.m. het gebruik van de sensoren. Wilt u dit duidelijker vermelden?

Wij hebben dit toegevoegd aan het protocol

F. Classificatie van ongerief: U geeft aan dat de chirurgische handeling (onder narcose) licht ongerief geeft. De DEC ziet de operatie als matig ongerief, mede aan de hand van de voorbeelden voor ongeriefschatting beschreven in de EU Richtlijn 2010/63/EU. Wilt u nagaan of het ongerief juist ingeschat is?

Dit is arbitrair en naar onze mening zeker te beargumenteren. Dan is de pijn na operatie waarschijnlijk het matig ongerief en niet zo zeer de narcose

Niet Technische Samenvatting

U geeft aan dat de dieren 'ongemak' ervaren. Wilt u de juiste term hiervoor gebruiken?

Ongerief dus

U geeft aan dat de dieren geëthanaseerd worden. Dit kan worden ervaren als verhullend taalgebruik. Wilt u uw woordkeuze heroverwegen?

Aangepast

Wilt u de effectiviteitsstudie ook in de NTS vermelden?

Gedaan

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): n.v.t.

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. Scoliose is een relatief veelvoorkomende aandoening die bij met name kinderen tussen de 10-15 jaar optreedt, waarbij de rug zijwaarts krom groeit en gecorrigeerd moet worden. Meestal volstaat fysiotherapie of het dragen van een brace maar in ernstige gevallen is een operatie nodig. Dit onderzoek betreft een studie naar een verbeterde versie (Finite Element-model) van het reeds bestaande veerdistractiesysteem voor de operatieve behandeling van scoliose bij kinderen. Het innovatieve dubbele veerreductiesysteem (DSR) kan, in tegenstelling tot het huidige systeem, in meerdere richtingen krommingen corrigeren zodat behandeling afgestemd op het kind kan plaatsvinden. In deze studie wordt in minivarkens operatief een scoliose geïnduceerd en vervolgens wordt onderzocht hoe deze met het DSR-systeem weer veilig en geleidelijk kan worden gecorrigeerd. Tevens wordt met een ectopische implantatiestudie van het toegepaste veersysteem het effect van weefselingroei op veerkracht bestudeerd. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] In de eerste fase na implantatie worden patiënt-gerelateerde gegevens

verzameld. Deze gegevens worden gebruikt als parameters voor een computermodel waarmee de veerkracht nodig voor scolioseherstel in verschillende richtingen en de frequentie van aanpassingen van de veerkracht – met inachtneming van groei – op individueel niveau worden geoptimaliseerd.

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 doelcategorie, te weten translationeel onderzoek, sluit aan bij de hoofddoelstelling(en), al heeft het onderzoek ook een fundamenteel karakter omdat men onderzoek doet naar het onderliggende mechanisme van het medische hulpmiddel.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van het project is in minivarkens de kracht-effectrelatie te onderzoeken tussen de dubbeleveerreductiesysteem (DSR) en de wervelkolom. Het uiteindelijke doel van het project is om voor (nog groeiende) individuele patiënten scoliose optimaal te herstellen met zo min mogelijk ingrepen. Het betreft een experimenteel model met een 'slimmer' medisch hulpmiddel voor langdurigere corrigerende werking. De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie is tussen het directe en het uiteindelijke doel, en dat het doel gerechtvaardigd is in de context van het (kinder)orthopedisch onderzoeksveld en de behoeften vanuit de gezondheidszorg en patiënten met scoliose.
5. De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: proefdieren, gezondheidszorg, scoliose-patiënten en hun naasten en (samenwerkende) onderzoekers. De minivarkens hebben als proefdier er groot belang bij gevrijwaard te blijven van het ongerief en de vroegtijdige dood. De kinderen met scoliose hebben, evenals hun ouders/verzorgers en de behandeld artsen in de gezondheidszorg, een groot belang bij een veilig en op maat gemaakt wervelkolomimplantaat dat kan meebewegen tijdens de groei om de kromming in de rug zo goed mogelijk te herstellen. Hierdoor kan de kwaliteit van leven van de jonge patiënten op lange termijn verbeteren en kunnen frequente en complexe operaties worden vermeden. De onderzoekers en de samenwerkingspartner hebben eveneens een groot belang bij positieve en transleerbare resultaten van dit onderzoek ten behoeve van deze jonge patiëntengroep, de innovatieve inbreng en waarschijnlijk publicaties. Aan mogelijk commerciële belangen hecht de DEC in de afweging geen waarde.
6. De aanvrager geeft aan nadelige effecten t.a.v. duurzaamheid te verwachten. De DEC ziet echter geen aanleiding om aan te nemen dat zich nadelige *milieueffecten* zullen voordoen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De kennis en kunde van de ervaren onderzoeksgroep met o.a. de minivarkens en scoliose, en andere betrokkenen bij de dierproeven zijn voldoende gewaarborgd en dragen eraan bij dat de

doelstellingen behaald kunnen worden, dat aan de 3V-beginselen voldaan kan worden en dat voorkomen kan worden dat mens, dier en milieu negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

8. Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet met het gevalideerde diermodel en uitkomstparameters sluiten logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen. De uitkomst van de pilotstudie geeft de relatie weer tussen kracht en vervorming. Met het Finite-Elementmodel, dat uit vier identieke pilot implantaties wordt verkregen, wordt bepaald of een effectiviteitsstudie voor correctie van scoliose uitgevoerd kan worden met 10 controledieren en 10 testdieren voor dit specifieke regime. De DEC vindt de go/no go momenten voldoende weergegeven. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.

De veren worden ook ectopisch geïmplanteerd. Weefselingroei treedt standaard op na implantatie van de veren. De DEC heeft gediscussieerd over de mogelijkheid om direct een hoesje te plaatsen om dieren te sparen. De onderzoeker heeft volgens de DEC voldoende aangegeven bij voorkeur geen hoesje om de veer te willen omdat dit dode ruimte creëert. Dode ruimtes zijn uliem geschikte plekken voor bacteriegroei en infectie. Ook al zijn met deze veren al honderden kinderen behandeld, het is nog niet bekend wat het effect op de veer op wat langere termijn na implantatie is. Dat er weefselingroei is, is duidelijk maar niet hoeveel effect dit heeft op de kracht die de veer kan leveren. Kennis hiervan is niet alleen van invloed op de interpretatie van de huidige gegevens, maar ook nodig voor de verdere optimalisatie van de behandeling.

De DEC merkt op dat veel mensen allergisch reageren op nikkel, kobalt of latex. Deze materialen worden in de medische hulpmiddelen gebruikt. De DEC vindt het voldoende toegelicht dat bijna alle geïmplanteerde prothesen nikkelsporen bevatten en dat daardoor i.t.t. huidcontact met nikkel geen allergische reactie wordt opgewekt en dat voor latex geen goed alternatief beschikbaar is.

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 gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de EU richtlijn, aangezien de dieren individueel gehuisvest worden gedurende de eerste elf dagen na de operatie in verband met mogelijk losraken van de draden voor sensortracking (van sensoren die nodig zijn voor het verzamelen van de patiënt-gerelateerde gegevens). De dieren kunnen elkaar wel zien, horen en ruiken en kunnen snuitcontact hebben. De dieren worden daarna, net als voor de operatie, sociaal gehuisvest. De ervaring van de onderzoekers uit eerder onderzoek met mannelijke minivarkens in sociale huisvesting is positief. De DEC kan zich in het belang van de benodigde dataverzameling vinden in het tijdelijk individueel huisvesten van de dieren waarbij onderling contact mogelijk is.
11. Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is met matig realistisch ingeschat en geclassificeerd. Het ongerief wordt met name veroorzaakt door het operatief induceren van scoliose en vervolgens door de operatieve implantatie van het DSR-systeem, en kleine ingrepen om de veren opnieuw op spanning te brengen. Zowel pre- als postoperatief wordt pijnstilling toegediend. De operaties vinden onder volledige narcose plaats. De DEC verschilt met de onderzoekers van mening over de mate van ongerief door de chirurgische handeling. De DEC vindt deze handeling, ondanks de narcose, matig en geen licht ongerief. Verder ontstaat ongerief door de frequente sensortracking in de beginfase na implantatie van het DSR-systeem, al worden de dieren hiervoor vooraf op getraind. De tijdelijke individuele huisvesting is eveneens ongerief voor de dieren (zie C10).
12. De integriteit van de dieren wordt met name fysiek aangetast doordat de scoliose operatief opgewekt wordt waarna de behandeling door het operatief aangebrachte DSR-systeem start.
13. De humane eindpunten zoals infectie, onvoldoende kromte-inductie en -reductie of verlamming zijn in de bijlage dierproeven goed gedefinieerd en het percentage dieren (20%) dat naar verwachting een humaan eindpunt bereikt is volgens de DEC goed ingeschat. Het uitvalspercentage is 20% en dit komt vooral door een somber ingeschat risico op infectie. Als de 'draadjes' naar de sensoren op het implantaat niet goed werken gedurende de eerste elf dagen na implantatie, dan kan men de noodzakelijke data/alle karakteristieken van het individu niet verkrijgen. Zonder deze gegevens kan men niet individualiseren.

3V's

14. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn omdat de adaptatie van levend en groeiend weefsel onderzocht moet worden.
15. Het aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat en er is een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met het kleinst mogelijke aantal dieren wordt gewerkt waarmee

nog een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. De effectiviteitsstudie (20 dieren) wordt alleen uitgevoerd als er een optimaal regime gegenereerd kan worden.

Men heeft een hulpmiddel ontwikkeld waar sensoren in zitten, en daarmee kan men per individu aanpassingen doen om de vergroeiing van de rug optimaal te corrigeren. Van tevoren test men de mechanische aspecten *in vitro*. Met de sensoren meet men hoe het individu reageert en daar voedt men een Finite Element-model (FE-model) mee. Dit is een computermodel waarmee men die sensoren op het individu instelt. Na ongeveer drie weken weet men hoe het individuele proefdier reageert en kan men de werking van het systeem zo instellen dat er geen ongewenste effecten optreden tijdens de mechanische correctie van de stand van de wervelkolom.

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. Zo hebben de dieren een acclimatiseringsperiode, worden ze getraind in verband met de sensoren en zullen waar mogelijk handelingen onder dezelfde narcose worden uitgevoerd.
17. Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Er zullen in bijlage 1 alleen mannelijke dieren gebruikt worden. Er is verschil in groei bij mannen en vrouwen, wat een effect kan hebben op scoliose(correctie). Toch wordt het onderzoek alleen op mannelijke dieren uitgevoerd. Dit stadium van het onderzoek beperkt zich tot een proof-of-principle van het DSR-systeem en het FE-model onder zoveel als mogelijk standaard condities. In eerder onderzoek zijn ook mannelijke dieren ingezet, waardoor data vergeleken kunnen worden en bestaande scans gebruikt kunnen worden. Inclusie van vrouwelijke dieren in dit stadium zou de tijdslijn oprekken. Alhoewel de DEC hier kritisch over is, aangezien dit een typische redenering is die binnen wetenschappelijk onderzoek uiteindelijk leidt tot bias van kennis ten voordele van mannen, is de DEC er van overtuigd dat de aanvrager in voldoende mate heeft onderbouwd dat het, om de doelstellingen te bereiken, noodzakelijk is om in dit stadium de proeven met alleen mannelijke dieren uit te voeren.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood waarna de implantaten verwijderd en nader onderzocht worden. De dieren worden op een passende wijze, in overeenstemming met bijlage IV van de EU richtlijn, gedood.
20. De vraag over hergebruik is niet van toepassing omdat de dieren gedood worden in het kader van het experiment.

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd, al staan de aantallen bij mate van ongerief onjuist in de NTS vermeld.

D. Ethische afweging

1. De morele vraag die de DEC dient te beantwoorden is of het belang van dit onderzoek, namelijk de kracht-effectrelatie te bestuderen tussen het dubbeleveerreductiesysteem (DSR) en de wervelkolom, de onvermijdelijke aantasting van het welzijn en de integriteit van de gebruikte proefdieren rechtvaardigt.
2. Er vindt een aantasting van welzijn en integriteit van de maximaal 28 proefdieren plaats, met matig ongerief. Indien de hierboven genoemde doelstelling behaald wordt, dan zal dit project er toe bijdragen dat meer inzicht verkregen wordt in de relatie tussen kracht en effectiviteit van het medische hulpmiddel, het DSR-implantaat, en met behulp van de verzamelde data behandeling afgestemd op het individu kan plaatsvinden. De maatschappelijke impact is groot omdat kinderen met scoliose nu regelmatig geopereerd moeten worden aan de vergroeiing van de rug. Met een effectieve toepassing van dit 'slimme' implantaat wordt ook beoogd het aantal noodzakelijke operaties te verminderen. Het is aannemelijk dat de doelstelling behaald zal 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.
3. Op grond van het bovenstaande is de DEC van oordeel dat het optimaliseren van de scoliosebehandeling voor individuele (groeïende) patiënten een belang vertegenwoordigt en dat dit belang opweegt tegen de aantasting van het welzijn en de integriteit van de proefdieren. De relatie tussen het directe en het uiteindelijk doel is voldoende helder. Het is aannemelijk dat de directe doelstelling behaald zal worden. De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat er geen sprake zal zijn van onbedoelde negatieve effecten voor mens, dier en milieu als gevolg van de dierproeven. Het gebruik van de proefdieren zoals beschreven in de aanvraag is daarmee 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.



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universitair Medisch Centrum Utrecht
[Redacted]
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl
0800 789 0789
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD11500202519059

Datum 19 september 2025
Betreft Aanhouden aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 1 augustus 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD11500202519059.

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:

Niet technische samenvatting

- De NTS dient anoniem te zijn, kunt u de verwijzing naar UMC Utrecht weghalen?
- U gebruikt het woord "geëuthanaseerd". De CCD vindt dat het woord "gedood" een beter beeld geeft van wat er met de dieren gebeurt. Kunt u dit aanpassen?
- De aantallen dieren zijn onduidelijk. U geeft aan dat het gaat om 28 dieren totaal maar bij het aantal dieren per ongerief categorie komt u uit op 9. Daarnaast geeft u onder vervanging aan "Voor deze studie is gekozen voor het minimaal benodigde aantal dieren (8)." Daaronder staat vermeld dat voor het tweede deel 20 dieren nodig is. Kunt u duidelijker maken dat de 8 dieren die u in de eerste zin vermeldt alleen de dieren voor het eerste deel van de studie zijn?
- Kunt u de NTS indienen in het verplichte Excel format?

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 dit bericht op. U kunt dit aanleveren via de reguliere beveiligde website, waar alle communicatie over Dierproeven dient plaats te vinden.

Uw aanvraag zal 10 oktober worden besproken in de CCD vergadering. Antwoorden die uiterlijk 9 oktober worden ingediend zullen worden meegenomen in de bespreking van uw aanvraag.

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Datum
19 september 2025

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD11500202519059

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.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 0800 789 0789.

Met vriendelijke groet,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven



Dit bericht is automatisch gegenereerd en bevat daarom geen handtekening.

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 93118
2509 AC 's-GRAVENHAGE

Geachte CCD,

Op 1 augustus 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD11500202519059.

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:

Niet technische samenvatting

- De NTS dient anoniem te zijn, kunt u de verwijzing naar UMC Utrecht weghalen?

Dit heb ik aangepast in de NTS.

- U gebruikt het woord "geëuthanaseerd". De CCD vindt dat het woord "gedood" een beter beeld geeft van wat er met de dieren gebeurt. Kunt u dit aanpassen?

Dit is nu aangepast in de NTS naar "gedood".

- De aantallen dieren zijn onduidelijk. U geeft aan dat het gaat om 28 dieren totaal maar bij het aantal dieren per ongerief categorie komt u uit op 9. Daarnaast geeft u onder vervanging aan "Voor deze studie is gekozen voor het minimaal benodigde aantal dieren (8)." Daaronder staat vermeld dat voor het tweede deel 20 dieren nodig is. Kunt u duidelijker maken dat de 8 dieren die u in de eerste zin vermeldt alleen de dieren voor het eerste deel van de studie zijn?

Ik heb dit aangepast, voor de vergunning hebben wij in totaal 28 dieren nodig.

- Kunt u de NTS indienen in het verplichte Excel format? Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Ik heb de NTS nu in het Excel format verwerkt.



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universitair Medisch Centrum Utrecht
[REDACTED]
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag

centralecommissiedierproeven.nl
088 042 1000
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD11500202519059

Datum 13 oktober 2025
Betreft Aanhouden aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 1 augustus 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD11500202519059.

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

Uw aanvraag is vrijdag 10 oktober besproken in de CCD vergadering. Naar aanleiding van de bespreking van uw aanvraag in de CCD vergadering had de CCD nog een aanvullende vraag:

U onderwerpt de varkens aan meerdere operaties en imaging sessies onder anesthesie. Ook leven zij langdurig met een verkromming van de wervelkolom en lopen zij risico op infectie. Kunt u aangeven hoe u garandeert dat de dieren geen ernstig ongerief ondervinden van de experimenten?

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 14 dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via het formulier op mijn.rvo.nl/dierproeven.

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.

Meer informatie

Heeft u vragen? Kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl voor meer informatie. U kunt ook een e-mail sturen naar info@zbo-ccd.nl. Of bel ons op: 088 042 1000.

Met vriendelijke groet,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven



Dit bericht is automatisch gegenereerd en bevat daarom geen handtekening.

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Datum
13 oktober 2025

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD11500202519059

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 93118
2509 AC 's-GRAVENHAGE

Geachte CCD,

Onderstaand in **rood** vindt u onze reactie.

Geachte [REDACTED]

Op 1 augustus 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD11500202519059.

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

Uw aanvraag is vrijdag 10 oktober besproken in de CCD vergadering. Naar aanleiding van de bespreking van uw aanvraag in de CCD vergadering had de CCD nog een aanvullende vraag:

U onderwerpt de varkens aan meerdere operaties en imaging sessies onder anesthesie. Ook leven zij langdurig met een verkromming van de wervelkolom en lopen zij risico op infectie. Kunt u aangeven hoe u garandeert dat de dieren geen ernstig ongerief ondervinden van de experimenten?

Dit is een terechte vraag. Om te voorkomen dat de dieren extra ongerief ondervinden, hanteren wij een specifiek perioperatief protocol. Volgens dit protocol zullen de dieren voorafgaand aan de operatie pijnstilling krijgen, wat tijdens de operatie en na de operatie ook zal worden toegediend.

Na de operatie zullen de dieren drie keer per dag in de verkoeverkamer worden gecontroleerd voor tekenen die duiden op ongerief (temperatuur, intake, gewicht, mobiliteit, et cetera). Als er geen tekenen van ongerief zijn, zullen de controles worden afgeschaald naar één keer per week. Echter zullen de dieren ook bij voedermomenten gecontroleerd worden en zal op indicatie extra controles plaatsvinden.

Vanwege het risico op infectie door de uittredende sensordraden, krijgen de dieren antibiotica om infecties te voorkomen. Ook dit kan buiten de periode waarin de sensordraden zich in het dier bevinden op indicatie worden toegediend.

In het verleden hebben wij twee dierstudies verricht waarbij een scoliose werd geïnduceerd en later gereduceerd. In deze studies zagen we, met behulp van het protocol, dat de operaties goed verdragen werd en dat het gewicht van de dieren overeenkwam met de fysiologische groeicurves. Dit suggereert dat de dieren, ondanks de diverse operaties en beeldvormingen zich goed ontwikkelen wat een indicatie is van goed welzijn.

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 14 dagen na de datum van dit bericht op. U kunt dit aanleveren via het formulier op mijn.rvo.nl/dierproeven.

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.

Meer informatie

Heeft u vragen? Kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl voor meer informatie. U kunt ook een e-mail sturen naar info@zbo-ccd.nl. Of bel ons op: 088 042 1000.

Met vriendelijke groet,

[Redacted signature]

Arts-onderzoeker Orthopedie



[Redacted contact information]



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508GA UTRECHT

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
088 042 1000
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD11500202519059

Bijlagen
3

Datum : 04-11-2025

Betreft : Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 1 augustus 2025 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis" met aanvraagnummer AVD11500202519059. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed. Uit artikel 10a, eerste lid van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet) volgt daarom dat het is toegestaan om de in de vergunning genoemde dierproeven uit te voeren binnen de gestelde vergunningsperiode. Deze vergunning wordt afgegeven voor de periode van 4 november 2025 tot en met 12 oktober 2030.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de dierexperimentencommissie DEC Utrecht (hierna: DEC). Dit advies is ontvangen op 15 september 2025.

Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, derde lid van de wet.

Nadere vragen aanvrager

Op 19 september 2025, 13 oktober 2025 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft tijdig antwoord gegeven.

De aanvullingen hadden betrekking op het ongerief en de Niet-Technische Samenvatting.

Uw reactie is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

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

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 93118, 2509 AC 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.

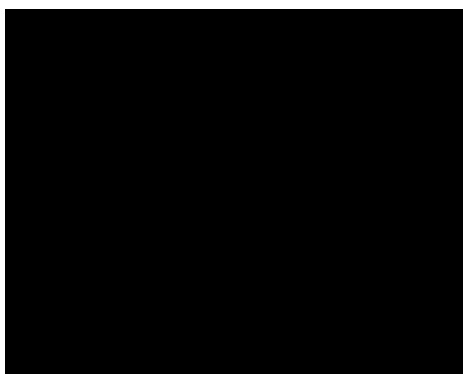
Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. Nadat u een bezwaarschrift heeft ingediend kunt u een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank in de vestigingsplaats van de vergunninghouder. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisende situatie.

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 vergunninghouder valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl, stuur een e-mail naar info@zbo-ccd.nl of neem telefonisch contact met ons op: 088-0421000.

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



Bijlagen:

- Projectvergunning
- DEC-advies
- Weergave wet- en regelgeving

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Datum
03-11-2025

Onze referentie
AVD11500202519059

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam instelling of organisatie: Universitair Medisch Centrum Utrecht
Straat en huisnummer: Postbus 85500
Postcode en plaats: 3508GA UTRECHT
Deelnemersnummer NVWA: 11500

deze projectvergunning voor het tijdvak 13 oktober 2025 tot en met 12 oktober 2030, voor het project "DYNACURE - Dynamic smart implant to permanently correct scoliosis" met aanvraagnummer AVD11500202519059, na advies van dierexperimentencommissie DEC Utrecht. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Orthopedisch chirurg.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 1 augustus 2025
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 15 september 2025;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.3.1. In vivo study on dynamic tissue adaptation to the implant load and proof of concept for the smart DSR implant, zoals ontvangen op 15 september 2025;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 6 oktober 2025;
 - d Advies van dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 15 september 2025.
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, zoals ontvangen op 6 oktober 2025, 23 oktober 2025

Naam proef	Diersoort / Stam	Aantal dieren	Ongerief	Overige opmerkingen
3.4.3.1. In vivo study on dynamic tissue adaptation to the implant load and proof of concept for the smart DSR implant				
	Minipigs (<i>Sus scrofa domestica</i>) Göttingen	28	100,0% Matig	

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, eerste lid 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.
- 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.

Aanvraagnummer:
AVD11500202519059

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, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet 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, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven. Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven 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 van de wet 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 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.

Aanvraagnummer:
AVD11500202519059

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 van de wet 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 13c van de wet 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 13d van de wet 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.