

Inventaris Wob-verzoek W15-11									
		wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS 2015134								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Niet-technische samenvatting	x							
3	Projectvoorstel				x	x	x	x	
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x	x	x	x	
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2				x	x	x	x	
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3				x	x	x	x	
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4				x	x	x	x	
8	Bijlage beschrijving dierproeven 5				x	x	x	x	
9	Ontvangstbevestiging I				x		x	x	
10	Acceptatiebrief				x		x	x	
11	Verzoek DEC-advies				x		x	x	
12	Mail DEC-advies 4-6-2015				x		x	x	
13	DEC-advies				x		x	x	
14	Mail aanvullende informatie I 24-6-2015				x		x	x	
15	Mail aanvullende informatie II 24-6-2015				x		x	x	
16	Verzoek aanvullende informatie				x		x	x	
17	Aanvullende informatie				x		x	x	
18	Mail aanvullende informatie 7-7-2015				x		x	x	
19	Ontvangstbevestiging II				x		x	x	
20	Verzoek aanvulling 5-8-2015				x		x	x	
21	Beschikking en vergunning				x		x	x	
22	Advies CCD		x						x



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.zbo-ccd.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <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 <input type="text" value=""/> <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie <input type="text" value=""/> Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde <input type="text" value=""/> KvK-nummer <input type="text" value=""/>
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer <input type="text" value=""/> Postbus <input type="text" value=""/> Postcode en plaats <input type="text" value=""/> <input type="text" value=""/> IBAN <input type="text" value=""/> Tenaamstelling van het rekeningnummer <input type="text" value=""/>
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <input type="text" value=""/> <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw. Functie <input type="text" value="Principle Investigator"/> Afdeling <input type="text" value=""/> Telefoonnummer <input type="text" value=""/> E-mailadres <input type="text" value=""/>
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters <input type="text" value=""/> <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. Functie <input type="text" value="PhD-student"/> Afdeling <input type="text" value=""/> Telefoonnummer <input type="text" value=""/> E-mailadres <input type="text" value=""/>

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters Dhr. Mw.
- Functie
- Afdeling
- Telefoonnummer
- E-mailadres
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging* mee met deze aanvraag
- Nee

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 0 1 _ 0 5 _ 2 0 1 5
- Einddatum 0 1 _ 0 5 _ 2 0 2 0
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC [REDACTED]
- Postadres [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 741,00 Lege
- Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- bijlagen beschrijving dierproeven, totaal aantal:5

6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
- Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
 - dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
 - dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
 - dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
 - dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 

Functie 

Plaats 

Datum 08 - 06 - 2015

Handtekening 



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

Aanleiding:

Rechter ventrikel (RV) falen is de belangrijkste complicatie bij patiënten met congenitale hartafwijkingen (CHA). Voor RV falen bestaan nog geen specifieke therapieën, deels om dat de origine nog onbekend is.

CHA zijn de meest voorkomende geboortefwijkingen: 0,8% van alle pasgeboren baby's heeft een hartafwijking. Ondanks de sterke verbetering in overleving van CHA in de kinderjaren, is de overleving na 45 jaar slechts 89 procent voor alle CHA. Voor complexe CHA is deze overleving lager. Bovendien ontstaat er op volwassen leeftijd in toenemende mate RV falen, pulmonale hypertensie en ritmestoornissen(1). Deze problemen bedreigen zowel de overleving als de kwaliteit van leven. Hartfalen neemt hierbij de belangrijkste rol in: 24 tot 40 % van alle doodsoorzaken gerelateerd aan CHA zijn het gevolg van progressief hartfalen(2). Dit hartfalen komt met name voor bij de aandoeningen waarbij de RV is aangedaan. Zo heeft 40% van de patiënten met een gecorrigeerde Tetralogie van Fallot (een belasting van de rechter ventrikel) hartfalen op de leeftijd van 25 jaar. De oorzaken van dit RV falen zijn nog goeddeels onbekend. Ook bij pulmonale hypertensie is RV falen de belangrijkste doodsoorzaak (3). Pulmonale hypertensie kan voorkomen als geïsoleerde aandoening van de longvaten, dat is een zeldzame aandoening op de kinderleeftijd maar heeft een zeer slechte prognose, de 5-jaars overleving van ongeveer 50% (4).

Pulmonale hypertensie komt ook in toenemende mate voor bij overlevenden van CHA variërend van 5-25%.

Concluderend is RV falen in toenemende mate een gezondheidsprobleem bij een groeiende groep patiënten met CHA. Hun behandeling wordt belemmerd door ons gebrek aan 1) inzichten in hoe RV falen ontstaat ten gevolge van CHA (5)(6), 2) methoden om patiënten die een risico lopen vroeg op te sporen en 3) specifieke behandelingen tegen RV falen(7).

Achtergrond:

De mechanismen van RV falen zijn nog grotendeels onbekend. Een belangrijke trigger in het ontstaan van RV falen is chronische overbelasting. Bij nagenoeg alle patiënten met CHA zijn er restafwijkingen, ook na correctie. Die overbelasting kan bestaan uit drukbelasting, volumebelasting of een combinatie van beide(8). Let op, er dient onderscheid gemaakt te worden tussen afwijkingen die al bij de geboorte leiden tot overbelasting en afwijkingen die pas op latere leeftijd ontstaan. Dit omdat de RV na de geboorte gekoppeld is aan de longvaatcirculatie welke normaal gesproken een lage weerstand heeft, m.a.w. de afterload voor de RV wordt minder na de geboorte (in tegenstelling tot de linker ventrikel). Drukbelasting kan een onderdeel zijn van CHA (b.v. bij pulmonaalstenose, tetralogie van Fallot, systemische RV) en is dan al vanaf de geboorte aanwezig. Drukbelasting t.g.v. pulmonale hypertensie ontstaat meestal pas in de loop van het leven.

Er zijn verschillende redenen waarom het falen van de RV wezenlijk anders is dan falen van de linker ventrikel (LV)(9)(5). Ten eerst zijn de triggers anders: waar LV falen veelal ischemie/reperfusie schade t.g.v. coronairlijden als oorzaak heeft, is RV falen veelal het gevolg van aangeboren hartafwijkingen of pulmonale hypertensie. Ten tweede is de RV genetisch anders, : de RV ontstaat uit het zogenaamde secondary heart field, een andere set precursor cellen die door andere signaalpaden wordt geactiveerd(10). Ten derde wordt de RV na de geboorte ontlast terwijl de belasting van de LV langzaam toeneemt. Ten vierde heeft de RV een afwijkende vorm welke de analyse van de functie bemoeilijkt(11). Tot slot vindt de perfusie van de RV via de coronairen plaats zowel

in systole als in diastole in tegenstelling tot de LV, waarbij de perfusie met name tijdens de diastole plaatsvindt. Wat deze verschillen voor gevolgen hebben voor de aanpassing aan verschillende ziektes wordt langzaam steeds duidelijker (5)(7)(8)(14)(15)(16)(18).

Er zijn nog geen effectieve behandeling voor RV falen(13). Eerdere pogingen om RV falen t.g.v. een chronische drukbelasting op volwassen leeftijd te behandelen met therapieën die gebruikt worden voor pulmonale arteriële hypertensie (phosphodiesterase 5 remmer), hebben slechts beperkte verbetering laten zien. Als preventieve strategie (behandeling starten gelijk met aanleggen drukbelasting) leidt dit tot een geringe toename van de systolische functie(7), als therapeutische strategie (behandelen starten 4 weken na aanleggen drukbelasting) leidt dit tot een verbetering van de diastolische functie (14). De verschillen leidden echter niet tot een klinisch relevante toename in het inspanningsvermogen. (7)(8,15,16). Remmen van het ACE-systeem, een zeer belangrijk onderdeel van de behandeling van linker ventrikel falen, heeft geen effect op RV falen (15). Beta blokkers lijken vooral effect te hebben op de longvaatweerstand in dieren met PAH, de effecten op de RV zijn nog onbekend(17).

Het gebrek aan effectieve behandelingen is veroorzaakt door een gebrekkig inzicht in de mechanismen van RV falen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat in volwassen dieren RV falen na drukbelasting gepaard gaat met een toegenomen knijpkracht (systolische functie) en progressieve afname van de relaxatie (diastolische dysfunctie)(14).

Van RV falen t.g.v langdurige volumebelasting weten we nog heel weinig (18)(16). Een langdurige volumebelasting, b.v. ten gevolge van een lekkende pulmonaalklep na correctie van de Tetralogie van Fallot is een veel voorkomend probleem bij overlevenden van CHA.

Aangezien ook hier diastolische dysfunctie een rol lijkt te spelen zouden mogelijk dezelfde processen als bij RV falen t.g.v. drukbelasting betrokken kunnen zijn (12). Ook voor RV falen t.g.v. volume belasting is tot nu toe geen effectieve behandelstrategie. Om nieuwe therapieën voor RV Falen te kunnen ontwikkelen is meer kennis nodig over de mechanismen van RV falen.

Er zijn nieuwe inzichten in groei en proliferatie van het hart die van belang kunnen zijn voor de adaptatie en regeneratie van de RV bij CHA en het ontstaan van RV falen (20). Het kinderhart groeit snel en heeft het vermogen cellen te vernieuwen nadat schade is ontstaan. Voorheen werd gedacht dat de hartspeer weinig/geen vermogen had tot regeneratie. Recent is echter bekend geworden dat hartspeercellen ook na de geboorte nog kunnen delen (21) en kunnen regenereren (20). We nemen aan dat deze eigenschappen een belangrijke rol spelen bij het behoud van de structuur en functie van het hart, ondanks de chronische overbelasting tijdens de jeugd. Uitputting van deze bronnen zou een voorbode voor het ontstaan van RV falen kunnen zijn.

Exploratie van de normale groei en proliferatie en de bijdrage daarvan aan de aanpassing aan aangeboren hartafwijkingen kan leiden tot nieuwe therapeutische opties.

Context:

Centraal bij dit onderzoek staat het doel om de prognose en kwaliteit van leven van patiënten met CHA te verbeteren.

heeft als doel inzicht te krijgen in hoe hartafwijkingen invloed hebben op groei en functie van het hart op kinderleeftijd, 2) manieren om patiënten die een risico lopen vroeg op te sporen en 3) specifieke behandelingen tegen hartfalen als gevolg van aangeboren hartafwijkingen te ontwikkelen. Een van de problemen bij het ontwikkelen van behandelingen voor patiënten met CHA is dat er nog geen/weinig patiënten materiaal beschikbaar is om te

bestuderen. [REDACTED]

3.2 Doel

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

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

Het hoofddoel van dit project is om RV falen vroegtijdig te herkennen en te behandelen.

Om deze hoofddoelen te bereiken zullen we:

A) De rol van groei en proliferatie in de adaptatie aan CHA exploreren.

B) De rol van [REDACTED] en metabole veranderingen in het ontstaan van RV falen t.g.v. [REDACTED] druk- of volumebelasting toetsen.

A) De rol van groei en proliferatie in de adaptatie aan CHA exploreren:

De hypothesen die we toetsen in dit onderzoek zijn :

1) Het groei en herstelvermogen van het kindhart beschermt tegen overbelasting zoals bij CHA.

2) [REDACTED]

3) Uit deze beschermende processen zijn meetbare factoren af te leiden die voorspellen wanneer behoud van structuur en functie overgaan in dreigend hartfalen.

Om deze hypothesen te toetsen richten onze studies zich op het in kaart brengen van de bijdrage van groei en proliferatie aan de ontwikkeling van het normale hart en aan het hart met een chronisch abnormale belasting zoals voorkomt bij CHA.

(B) De rol van inflammatie en metabole veranderingen in het ontstaan van RV falen t.g.v. [REDACTED] druk- of volumebelasting toetsen.

De hypothesen die we toetsen zijn :

4) RV falen bij drukbelasting ontstaan na de jeugd (met name diastolisch falen) wordt gekenmerkt door [REDACTED] activatie die kan leiden tot ongunstige metabole veranderingen en [REDACTED].

5) RV ventrikel falen in respons op langdurige volume belasting wordt veroorzaakt door dezelfde intracellulaire processen.

6) [REDACTED]

Om deze hypothesen te toetsen is het eerste doel het maken van een temporele-spatiale analyse van de mate van [REDACTED] veranderingen in RV weefsel in relatie tot de RV functie in het ontstaan van RV falen na een [REDACTED] drukbelasting (opgelopen na de jeugd). Ten tweede zullen we dit profiel vergelijken met de temporele-spatiale analyse van RV falen ten gevolge van [REDACTED] volume belasting

[REDACTED]
Haalbaarheid:

Voor de doelen van dit project zijn de volgende elementen nodig:

- 1) [REDACTED]
- 2) Functionele analyse van RV adaptatie en RV falen.
- 3) Bio-moleculaire analyse van de signalen betrokken bij RV falen.
- 4) [REDACTED]

[REDACTED] uitgebreide
ervaring met het klinisch evalueren van RV adaptatie. [REDACTED], is echocardiografische expertise aanwezig en beschikken we
over de techniek om met behulp van de gouden standaard RV functie te kunnen bepalen [REDACTED]). [REDACTED]

Ad 3) Zoals in eerder onderzoek aangetoond, zijn wij in staat de meeste biomoleculaire onderzoeken te verrichten. We werken nauw samen met de afdeling
[REDACTED] Voor de metingen
van de metabolieten werken we samen met [REDACTED].

3.3 Belang

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

Het belang van dit project is een verbeterde levensverwachting van patiënten met CHA en Pulmonale Hypertensie, door rechtsfalen te behandelen en eerder te onderkennen.

Ondanks de sterke verbetering in overleving van congenitale hartafwijkingen, is de 45-jaaroverleving ongeveer 89 procent. Deze overleving is nog lager als je alleen naar de ernstige CHA kijkt. Belangrijke problemen die leiden tot vroege dood en/of vermindering van kwaliteit van leven zijn: hartfalen,

ritmestoornissen en pulmonale hypertensie. Progressief hartfalen neemt hierbij de belangrijkste rol in; 24 tot 40 procent van alle doodsoorzaken gerelateerd aan congenitale hartafwijkingen zijn het gevolg van progressief hartfalen. RV dysfunctie is een belangrijke voorspeller van progressief hartfalen. Pulmonale hypertensie is een ziekte die zeldzaam is (2,3 per 1.000.000), maar een 5-jaarsoverleving heeft van < 50%. Rechter hartfalen is de belangrijkste gerelateerde doodsoorzaak bij pulmonale hypertensie.

De resultaten die voortkomen uit dit project zullen bijdragen aan:

- 1) Kennis van het mechanisme van hartfalen bij CHA, mogelijk nieuwe strategie-en om regeneratie potentieel te verhogen en daarmee falen uit te stellen/voorkomen
- 2) Betere identificatie van de patiënten die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van hartfalen en mogelijke biomarkers die de uitkomst voorspellen.
- 3) Behandel strategieën om rechtsfalen bij CAH te voorkomen
- 4) De uitkomstparameters van deze resultaten zijn klinisch relevante en meetbare parameters als [REDACTED]

[REDACTED] Daarom zullen de resultaten van deze studies snel toepasbaar zijn voor de patiënten.

Rechtsfalen ten gevolge van ziekten van de linker ventrikel komt ook in toenemende mate voor. De resultaten van dit onderzoek zijn wellicht ook toepasbaar op de groeiende groep patiënten met rechtsfalen secundair aan linksfalen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

De te volgens strategie voor:

(A) Exploreren van de rol van groei en proliferatie in de adaptatie aan CHA.

Voor dit doel zullen we een [REDACTED]

Om meetbare factoren te vinden die voorspellen wanneer behoud van structuur en functie overgaan in dreigend RV falen maken we een expressie profiel in weefsel en bloed in relatie tot functionele veranderingen van de RV in aanpassing op [REDACTED] overbelasting. Deze factoren kunnen we vervolgens toetsen in de biobank die wordt opgebouwd met weefsel en bloed van patiënten met CHA die behandeld worden voor RV falen t.g.v. chronische overbelasting in het kader van het COBRA3 project.

Vervolgens zullen we, uit de verkregen atlas van groei en proliferatie in combinatie met de profielen van falen, therapeutische interventies exploreren om RV falen na behandeling van aangeboren hartafwijkingen te voorkomen.

[REDACTED] Vervolgens

zullen toetsten of dit profiel ook zo verloopt bij RV falen t.g.v. een volumebelasting.

Daarna zullen we de [REDACTED] en toetsten of dat de RV adaptatie aan drukbelasting verbeterd. Zo nodig zullen we dit ook voor RV adaptatie aan volumebelasting toetsen.

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

Op dit moment is er een gebrek aan humaan weefsel om de mechanismen van RV Falen te onderzoeken en de mogelijkheden om weefsel af te nemen zijn beperkt. [REDACTED]

diersoort hebben wij tevens de mogelijkheid het ziektebeeld te evalueren zoals wij dat in de kliniek ook doen.

De hoofdlijnen van dit project zijn:

A) De rol van groei en proliferatie in de adaptatie aan CHA exploreren.

Voor dit doel zullen wij de bijdrage van groei en proliferatie meten in met behulp van modellen die druk-, volume- of gecombineerde druk/volumebelasting nabootsen. Hierbij zullen wij een functionele analyse uitvoeren middels (inspannings)echo en PV-analyse en op zoek gaan naar signaalpaden middels bloed- en weefselanalyse.

van (rechts)falen aan de cellulaire veranderingen zal inzichten geven in de signaalpaden betrokken bij adaptatie (beschermende factoren) en falen (verslechterende factoren).

Deze factoren kunnen vervolgens getoetst worden in het verkregen materiaal van patiënten dat verzameld zal worden in het kader van het project.

Na deze analyses zullen we nieuwe therapeutische interventies exploreren om RV falen na behandeling van aangeboren hartafwijkingen te voorkomen.

V: Genetisch veranderde muizen: dit onderdeel omvat experimenten met muizen waarbij middels genetische modificatie modellen worden gemaakt waarbij CHA voorkomen, dan wel targets worden benaderd die invloed uitoefenen op het ontstaan van progressief hartfalen bij CHA.

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Ad A)
Fase 1: Zoals hierboven beschreven is de eerste stap in dit onderzoek het in kaart brengen van de bijdrage van de verschillende signalen tijdens de gewone groei en ontwikkeling en tijdens de aanpassing aan CHA.
Fase 2: Hieruit zullen factoren gedestilleerd worden die het ontstaan van hartfalen tegengaan of versnellen. Deze factoren zullen wij vergelijken met verworven gegevens uit een biobank

De te behalen mijlpalen zijn:

- Creëren van een kaart van groei en proliferatie van het normale hart na de geboorte.
- Creëren van een kaart van groei en proliferatie in de aanpassing op CHA.
- Verwerven van inzicht in leeftijdsafhankelijke aanpassing en herstelvermogen aan CHA.
- Lijst van potentiële biomarkers die correleren met zieke ernst of het risico op RV falen.

Ad B)
[Redacted text block]

- Ontdekken van nieuwe therapeutische targets om RV falen te behandelen.

Bronnen:

1. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhoud JO, Geyer S, Zoega M, et al. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2006;97:1238–43.
2. Zomer a. C, Vaartjes I, Uiterwaal CPM, Van Der Velde ET, Van Den Merkhof LFM, Baur LHB, et al. Circumstances of death in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;154(2):168–72.* Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.09.015>

5. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: Differences, similarities, and interactions. *Circulation*. 2014;129(9):1033–44.
6. Voelkel NF, Quaife R a., Leinwand L a., Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114(17):1883–91.

9. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt S a. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717–31.
10. Srivastava D. Making or Breaking the Heart: From Lineage Determination to Morphogenesis. *Cell*. 2006;126(6):1037–48.
11. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92 Suppl 1(C):i2–13.
12. Reddy S, Zhao M, Hu D-Q, Fajardo G, Katznelson E, Punn R, et al. Physiologic and molecular characterization of a murine model of right ventricular volume overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2013;304(10):H1314–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23504182>
13. Roche SL, Redington AN. Right ventricle: Wrong targets? Another blow for pharmacotherapy in congenital heart diseases. *Circulation*. 2013;127(3):314–6.

17. De Man FS, Handoko ML, Van Ballegoij JJM, Schalij I, Bogaards SJP, Postmus PE, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. *Circ Hear Fail*. 2012;5(1):97–105.

19. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res*. 2014;115(1):176–88.
20. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;14(8):529–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3757945&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Mollova M, Bersell K, Walsh S, Savla J, Das LT, Park S-Y, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013;110:1446–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3557060&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302686>
22. Heallen T, Zhang M, Wang J, Bonilla-Claudio M, Klysik E, Johnson RL, et al. Hippo pathway inhibits Wnt signaling to restrain cardiomyocyte proliferation

and heart size. *Science*. 2011;332(2011):458–61.

23. Tadano M, Edamatsu H, Minamisawa S, Yokoyama U, Ishikawa Y, Suzuki N, et al. Congenital semilunar valvulogenesis defect in mice deficient in phospholipase C epsilon. *Mol Cell Biol*. 2005;25(6):2191–9.

24. Aanhaanen WTJ, Boukens BJD, Sizarov A, Wakker V, De Gier-De Vries C, Van Ginneken AC, et al. Defective Tbx2-dependent patterning of the atrioventricular canal myocardium causes accessory pathway formation in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(2):534–44.

25. Sung MMY, Koonen DPY, Soltys CLM, Jacobs RL, Febbraio M, Dyck JRB. Increased CD36 expression in middle-aged mice contributes to obesity-related cardiac hypertrophy in the absence of cardiac dysfunction. *J Mol Med*. 2011;89(5):459–69.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Drukbelasting CHA
2	Volumebelasting CHA [REDACTED]
3	Volumebelasting CHA [REDACTED]
5	Gecombineerde druk- en volumebelasting van de rechter ventrikel bij CHA (= volgnummer 4
6	[REDACTED]
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|-------------------|
| 1 | Drukbelasting CHA |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Induceren drukbelasting van de rechter ventrikel

Een toegenomen drukbelasting is een van de mechanismen die leidt tot rechter ventrikel (RV) falen. RV falen t.g.v. een drukbelasting komt frequent voor bij congenitale hart afwijkingen (CHA), v.b. pulmonaalstenose, pulmonale arteriële hypertensie en in toenemende mate patiënten waarbij de RV de functie van de linker ventrikel overneemt zoals bij het hypoplastisch linker hartsyndroom. Een toegenomen drukbelasting komt ook voor bij pulmonale hypertensie (=hoge druk in de longen), een veel voorkomend probleem bij CHA. Bij deze aandoening kan je de longziekte nabootsen. Dit heeft als nadeel dat potentiële interventies een effect kunnen hebben op de rechter kamer via de longvaat weerstand.

Echocardiografische parameters waarmee we de RV functie kunnen bepalen zijn o.a. : RV/LV ratio, RV einddiastolische dimensie, TAPSE (tricuspidalis annular plane systolic excursion, een maat voor de longitudinale functie van de rechter ventrikel), mate van tricuspidalis regurgitatie, snelheid over de PAB (Doppler), en daarnaast ook de linker kamer functie (Shortening fraction en LV einddiastolische en systolische dimensies).

Dit zijn parameters die ook gebruikt worden in de klinische evaluatie van patiënten met RV falen.

Parameters uit de druk-volume relatie waarmee we de RV functie kunnen beschrijven zijn de eindsystolische elastantie (Ees) en einddiastolische elastantie (Eed), de Preload Recrutable Stroke Work en verhouding tussen arteriële en ventriculaire elastantie (Ea/Ees).

3. Rechter ventrikel hypertrofie, te meten als RV gewicht genormaliseerd voor a) linker ventrikel gewicht, b) tibia lengte en/of c) lichaamsgewicht. Ook hiervoor zijn in de literatuur eerdere waarden bepaald, dit is de standaard parameter die in alle dier-studies gerapporteerd wordt.

Deze primaire uitkomstparameters zullen gekoppeld worden aan de secundaire uitkomstparameters, nl. de activatie van verschillende signaalpaden betreffende groei, proliferatie, inflammatie en metabolisme.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

De aard van de drukbelasting is een gefixeerde drukbelasting d.m.v. [redacted]

toegediend (zie pijnbestrijding).

Er wordt peroperatief pijnstilling

(zie pijnbestrijding).

Er wordt postoperatief pijnbestrijding toegepast

Gedurende deze periode zullen wij meerdere malen, maar niet vaker dan een maal per week, middels niet invasieve meetmethoden de dieren vervolgen.

Dieren kunnen op elke leeftijd geofferd worden en dit is o.a. afhankelijk van het ontwikkelende fenotype. [redacted]

Voorafgaande aan het offeren van de dieren zullen doorgaans [redacted] metingen worden uitgevoerd aan het geanestheeserde dier, die vervolgens onder anesthesie geëuthanaseerd wordt. Op deze manier kunnen we het effect van de drukbelasting op hartfunctie en welzijn van de dieren goed monitoren.

De niet invasieve meetmethodes [redacted] maken het mogelijk om vroegtijdig cardiale defecten op te sporen en de ontwikkeling hiervan te volgen. Deze monitoring en dus mogelijke vroegtijdige detectie van het fenotype kan tevens onnodig lijden van dieren voorkomen. Indien nodig kan een tredmolen voor vrijwillige beweging in de kooi worden geplaatst, omdat beweging een belangrijke parameter is voor hartfalen ontwikkeling [redacted]

voor het [redacted]

Dit model zal ook worden gebruikt om de effecten te onderzoeken van medicamenten. [redacted]

Medicamenten kunnen toegediend worden als een preventieve strategie ([redacted])

of als een therapeutische strategie ([redacted]).

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

Om de proeven tot een minimum te beperken zullen we de volgende maatregelen nemen:

- pilot-studies uitvoeren om ervoor te zorgen dat het microchirurgisch team de mogelijkheid krijgt om de reeds opgedane ervaring [redacted] uit te bouwen [redacted]. Hiermee kan de ingreep en de daarbij horende respiratoire ondersteuning, anesthesie en analgesie worden geoptimaliseerd. Hiermee zal de uitval tot een minimum worden beperkt.
- Tevens zullen deze pilot studies ons voorzien van extra gegevens die kunnen worden gebruikt bij de power analyses.
- De verworven resultaten uit deze pilot-studies kunnen retrospectief ook worden gebruikt om te vergelijken met de resultaten van de uiteindelijke studies.
- [redacted]
- Door niet-invasieve methoden als echografie [redacted] te gebruiken, kunnen wij de effecten van de verhoogde drukbelasting over de tijd vervolgen. [redacted]. Dit reduceert het aantal dieren.
- Zoveel mogelijk weefsel zal na offeren worden gepreserveerd voor nadere analyses (histochemie, eiwitexpressie, genexpressie, mitochondriële functie). Dit materiaal kan ook in de toekomst gebruikt worden voor nieuw ontwikkelde onderzoeksvragen, waar dan te zijner tijd geen nieuwe proefdieren voor nodig zijn.

- Gegevens voortkomend uit controlegroepen zullen indien mogelijk worden gedeeld.

De volgende statistiek zal worden toegepast:

De verschillen in RV functie ([redacted]) alsmede de verschillen in activatie van signaalpaden tussen de verschillende groepen ([redacted]) zullen vergeleken worden mbv ANOVA en post-hoc tests met Bonferroni correctie. Over het algemeen wordt als alpha 0.05 aangehouden en streven we een power van >80% na.

B. De dieren

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

Herkomst: code 2, [redacted]). Eigen fok, [redacted] .

Geschatte aantallen: We verwachten voor de opzet van de [redacted] 60 dieren nodig te hebben. Voor elke proef hebben we op basis van onze eerdere ervaringen ~85 ratten nodig. We verwachten 4 proeven te doen. Tezamen ~400 ratten.

Diersoort: Muis

Herkomst:

- Muizen wild type: code 2, [redacted]

- Muizen genetisch gemodificeerd: code 2, eigen fok of overname ander laboratorium b.v. [redacted]

Geschatte aantallen: We verwachten voor de opzet van de functionele evaluatie in de muis (specifiek de PV loop meting) 20 dieren nodig te hebben. Voor elke proef hebben we op basis van onze eerdere ervaringen ~160 muizen nodig (meer dan de ratten omdat de RV van muizen veel kleiner is, dus we kunnen niet alle bepalingen in 1 muis doen). We verwachten 4 proeven te doen. Tezamen ~660 muizen.

Levensstadium beide diersoorten:

[redacted]

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Het doel van deze studie, veranderingen in groei en aanpassingsvermogen in relatie tot functie en uitkomst vastleggen, vereist lange termijn proeven met intacte dieren. Momenteel zijn er ontwikkelingen op het gebied van 'organ on a chip', waarbij bijvoorbeeld cardiomyocyten onder gecontroleerde omstandigheden kunnen worden blootgesteld aan verschillende stressoren. Dit systeem is echter nog niet beschikbaar voor het hart. Indien er in de toekomst ontwikkelingen zijn op dit gebied, zijn wij voornemens dit te implementeren binnen het project.

Verfijning: door middel van pilot studies optimaliseren wij de chirurgische ingrepen en de daarbij behorende ondersteuning. Hierbij wordt anesthesie en analgesie toegepast om de pijn te minimaliseren. Ook zullen de dieren onder andere regelmatig worden beoordeeld op symptomen van hartfalen middels een in dit centrum ontwikkelde methode. Hiermee worden de dieren nauwlettend in de gaten gehouden en kan efficiënt worden ingegrepen wanneer de humane eindpunten worden bereikt. De beoordeelde symptomen zijn tevens ook van toegevoegde waarde bij het interpreteren van de onderzochte effecten.

Zodra zich op basis van de verzamelde gegevens markers aandienen die een voorspellende waarde hebben voor de uitkomst, kan tot vervroeging van de eindpunten besloten worden, als zich daarvoor mogelijkheden voordoen.

De individuele experimenten in huidige onderzoekslijn worden trapsgewijs uitgevoerd, waarbij een aantal Go/No-Go punten worden gehanteerd. Zo voorkomen we overbodige experimenten en kan de experimentele procedure verfijnd worden tijdens het onderzoek. Deze Go/No-Go punten worden beschreven in de IvD-protocollen en zijn gebaseerd op de fasering zoals beschreven in paragraaf 3.4.3 van de hoofdaanvraag. [REDACTED]

[REDACTED]:
[REDACTED]
[REDACTED]

Van alle dieren worden alle relevante organen en zoveel mogelijk bloed opgeslagen voor post-hoc analyses.

[REDACTED]
[REDACTED]

Vermindering: zie paragraaf 2A.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

- De dieren krijgen 1 week gewenning na aankomst in het dierenlab.
- De dieren worden in groepen van max 5 gehuisvest, in kooien met speeltjes. De dieren worden gehuisvest in een licht- en geluidsarme omgeving.
- Er wordt pijnstilling toegepast zowel preoperatief als postoperatief volgens de geldende richtlijnen op het [REDACTED]

[REDACTED]

- Er wordt narcose gebruikt bij de hemodynamische [REDACTED] offeren nadien. Hieruit ontwaken de dieren niet. Hiervoor worden de geldende protocollen gebruikt op het [REDACTED]

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

- [Redacted]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Ongerief wordt veroorzaakt door wondpijn, het bijkomen uit de narcose en de mogelijke ontwikkeling van hartfalen. In de tijd ontwikkelen deze dieren hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden d.m.v. adequate monitoring van de dieren.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Een verminderde rechter kamer functie door een toegenomen drukbelasting.

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

De dieren worden 3x per week (en op indicatie vaker), gemonitord op tekenen van [REDACTED] hart falen. Bij [REDACTED] [REDACTED] ([REDACTED]) worden dieren geofferd.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- Gewichtsverlies/groeivertraging >10% in 1 week of een maximaal totaal gewichtsverlies/groeivertraging van 15%.
- Zichtbare dyspnoe.
- Ernstige lethargie.
-

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

K. Classificatie van ongerief

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

matig

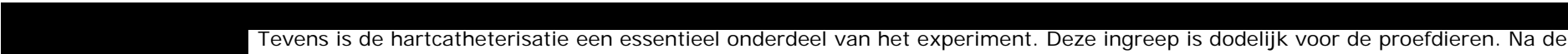
Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

 Tevens is de hartcatheterisatie een essentieel onderdeel van het experiment. Deze ingreep is dodelijk voor de proefdieren. Na de hartcatheterisatie worden het hart, de longen, de nieren uitgenomen en voor verder laboratorium onderzoek naar de signaalpaden gebruikt. Derhalve is het doden van de proefdieren essentieel.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 2 | Volumebelasting CHA <input type="text"/> |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Induceren rechter ventrikel falen middels verhoogde volumebelasting van de rechter ventrikel.

Een toegenomen preload (=volumebelasting) is een van de mechanismen die leidt tot rechter ventrikel (RV) falen. RV falen t.g.v. een volumebelasting komt frequent voor bij congenitale hart afwijkingen (CHA), v.b. is pulmonalisklepinsufficiëntie na behandeling van tetralogie van Fallot.

Een volumebelasting van de rechter kamer kan worden gerealiseerd door het aanleggen van

. Een belangrijk voordeel van deze methode is dat de shunt relatief eenvoudig is aan te leggen.

In ons centrum is een uitgebreide ervaring aanwezig met deze chirurgische methode ([REDACTED]) bij muis (operatiegewicht ~22 g) en bij de rat (operatiegewicht ~180g). Deze methode zal toegepast worden bij subdoelen 5 en 6.

In de huidige aanvraag willen we ook de rol van groei en proliferatie in de aanpassing van het jonge dier (vergelijkbaar met het kind met CHA) aan toegenomen afterload bestuderen. [REDACTED]

[REDACTED]. Alvorens dit model op grotere schaal bij de jonge dieren te gebruiken, zal een pilot studie worden opgezet. De technieken die we daarvoor nodig hebben zijn allen bekend in ons lab [REDACTED]

[REDACTED]

Echocardiografische parameters waarmee we de RV functie kunnen bepalen zijn o.a. : RV/LV ratio, RV einddiastolische dimensie, TAPSE (tricuspidalis annular plane systolic excursion, een maat voor de longitudinale functie van de rechter ventrikel), mate van tricuspidalis regurgitatie, snelheid over de [REDACTED] (Doppler), en daarnaast ook de linker kamer functie (Shortening fraction en LV einddiastolische en systolische dimensies). [REDACTED]

[REDACTED].

Dit zijn parameters die ook gebruikt worden in de klinische evaluatie van patiënten met RV falen.

Parameters uit de druk-volume relatie waarmee we de RV functie kunnen beschrijven zijn de eindsystolische elastantie (Ees) en einddiastolische elastantie (Eed), de Preload Recrutable Stroke Work en verhouding tussen arteriële en ventriculaire elastantie (Ea/Ees).

3. Rechter ventrikel hypertrofie, te meten als RV gewicht genormaliseerd voor a) linker ventrikel gewicht, b) tibia lengte en/of c) lichaamsgewicht. Ook hiervoor zijn in de literatuur eerdere waarden bepaald, dit is de standaard parameter die in alle dierstudies gerapporteerd wordt.

Deze primaire uitkomstparameters zullen gekoppeld worden aan de secundaire uitkomstparameters, nl. de activatie van verschillende signaalpaden betreffende groei, proliferatie, inflammatie en metabolisme.

[REDACTED]

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

[REDACTED]

Er vindt pijnstilling rondom de ingreep plaats (zie pijnstilling).

Gedurende deze periode zullen wij meerdere malen, maar niet vaker dan een maal per week, middels niet invasieve meetmethoden de dieren vervolgen.

Dieren kunnen op elke leeftijd geofferd worden en dit is o.a. afhankelijk van het ontwikkelende fenotype. Voorafgaande aan het offeren van de dieren zullen doorgaans metingen worden uitgevoerd aan het geanestheerde dier, die vervolgens onder anesthesie geëuthaniseerd wordt. Op deze manier kunnen we het effect van de drukbelasting op hartfunctie en welzijn van de dieren goed monitoren. De niet-invasieve meetmethodes maken het mogelijk om vroegtijdig cardiale defecten op te sporen en de ontwikkeling hiervan te volgen. Deze monitoring en dus mogelijke vroegtijdige detectie van het fenotype kan tevens onnodig lijden van dieren voorkomen. Indien nodig kan een tredmolen voor vrijwillige beweging in de kooi worden geplaatst, omdat beweging een belangrijke parameter is voor hartfalen ontwikkeling

Dit model zal ook worden gebruikt om de effecten te onderzoeken van medicamenten.

of als een therapeutische strategie

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

- We zullen pilot-studies uitvoeren om ervoor te zorgdragen dat het microchirurgisch team de mogelijkheid krijgt om de reeds opgedane ervaring uit te bouwen naar . Hiermee kan de ingreep en de daarbij horende respiratoire ondersteuning, anesthesie en analgesie worden geoptimaliseerd. Hiermee zal de uitval tot een minimum worden beperkt.
- Tevens zullen deze pilot studies ons voorzien van extra gegevens die kunnen worden gebruikt bij de power analyses.
- De verworven resultaten uit deze pilot-studies kunnen retrospectief ook worden gebruikt om te vergelijken met de resultaten van de uiteindelijke studies.
- Door niet-invasieve methoden als echografie en te gebruiken, kunnen wij de effecten van de verhoogde volumebelasting over de tijd vervolgen. Dit reduceert het aantal dieren.
- Zoveel mogelijk weefsel zal na offeren worden gepreserveerd voor nadere analyses (histochemie, eiwitexpressie, genexpressie, mitochondriële functie. Dit materiaal kan ook in de toekomst gebruikt worden voor nieuw ontwikkelde onderzoeksvragen, waar dan te zijner tijd geen nieuwe proefdieren voor nodig zijn.
- Gegevens voortkomend uit controlegroepen zullen indien mogelijk worden gedeeld.

De volgende statistiek zal worden toegepast:

De verschillen in RV functie alsmede de verschillen in activatie van signaalpaden tussen de verschillende groepen) zullen vergeleken worden mbv ANOVA en post-hoc tests met Bonferroni correctie. Over het algemeen wordt als alpha 0.05 aangehouden en streven we een power van >80% na.

B. De dieren

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

Diersoorten: Rat

Herkomst: code 2,). Eigen fok, .

Geschatte aantallen: We verwachten voor de opzet van de ACS in de jonge ratten 60 dieren nodig te hebben. Voor elke proef hebben we op basis van onze

eerdere ervaringen ~85 ratten nodig. We verwachten 4 proeven te doen. Tezamen ~400 ratten.

Diersoort: Muis

Herkomst:

- Muizen wild type: code 2, [REDACTED]).

- Muizen genetisch gemodificeerd: code 2, eigen fok of overname ander laboratorium b.v. [REDACTED]

Geschatte aantallen: Voor elke proef hebben we op basis van onze eerdere ervaringen ~160 muizen nodig (meer dan de ratten omdat de RV van muizen veel kleiner is, dus we kunnen niet alle bepalingen in 1 muis doen). We verwachten 4 proeven te doen. Tezamen ~640 muizen.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: Het doel van deze studie, veranderingen in groei en aanpassingsvermogen in relatie tot functie en uitkomst vastleggen, vereist lange termijn proeven met intacte dieren. Momenteel zijn er ontwikkelingen op het gebied van 'organ on a chip', waarbij bijvoorbeeld cardiomyocyten onder gecontroleerde omstandigheden kunnen worden blootgesteld aan verschillende stressoren. Dit systeem is echter nog niet beschikbaar voor het hart. Indien er in de toekomst ontwikkelingen zijn op dit gebied, zijn wij voornemens dit te implementeren binnen het project.

Verfijning: door middel van pilot studies optimaliseren wij de chirurgische ingrepen en de daarbij behorende ondersteuning. Hierbij wordt anesthesie en analgesie toegepast om de pijn te minimaliseren. Ook zullen de dieren onder andere regelmatig worden beoordeeld op symptomen van hartfalen middels een in dit centrum ontwikkelde methode. Hiermee worden de dieren nauwlettend in de gaten gehouden en kan efficiënt worden ingegrepen wanneer de humane

eindpunten worden bereikt. De beoordeelde symptomen zijn tevens ook van toegevoegde waarde bij het interpreteren van de onderzochte effecten. Zodra zich op basis van de verzamelde gegevens markers aandienen die een voorspellende waarde hebben voor de uitkomst, kan tot vervroeging van de eindpunten besloten worden, als zich daarvoor mogelijkheden voordoen.

De individuele experimenten in huidige onderzoekslijn worden trapsgewijs uitgevoerd, waarbij een aantal Go/No-Go punten worden gehanteerd. Zo voorkomen we overbodige experimenten en kan de experimentele procedure verfijnd worden tijdens het onderzoek. Deze Go/No-Go punten worden beschreven in de IvD-protocollen en zijn gebaseerd op de fasering zoals beschreven in paragraaf 3.4.3 van de hoofdaanvraag. [REDACTED]

[REDACTED]

Van alle dieren worden alle relevante organen en zoveel mogelijk bloed opgeslagen voor post-hoc analyses.

[REDACTED]

Vermindering: zie paragraaf 2A.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

- De dieren krijgen 1 week gewenning na aankomst in het dierenlab.
- De dieren worden in groepen van maximaal 5 gehuisvest, in kooien met speeltjes. De dieren worden gehuisvest in een licht- en geluidsarme omgeving.
- Er wordt pijnstilling toegepast zowel preoperatief als postoperatief volgens de geldende richtlijnen op het CDP Groningen
- [REDACTED]
- Er wordt narcose gebruikt bij de hemodynamische [REDACTED] loop en het offeren nadien. Hieruit ontwaken de dieren niet. Hiervoor worden de geldende protocollen gebruikt op het [REDACTED].

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

- [REDACTED]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1. Ongerief wordt veroorzaakt door wondpijn, het bijkomen uit de narcose en de mogelijke ontwikkeling van hartfalen. In de tijd ontwikkelen deze dieren

hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden d.m.v. adequate monitoring van de dieren.

2. [REDACTED]

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1. Een verminderde rechter kamer functie door een toegenomen volumebelasting.
2. Langetermijn gevolg van chirurgische ingreep.

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

De dieren worden 3x per week (en op indicatie vaker), gemonitord op tekenen van [REDACTED] hart falen. Bij [REDACTED] ([REDACTED]) worden dieren geofferd.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- • Gewichtsverlies/groeivertraging >10% in 1 week of een maximaal totaal gewichtsverlies/groeivertraging van 15%.
- • Zichtbare dyspnoe.
- • Ernstige lethargie.
-

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

[REDACTED]

K. Classificatie van ongerief

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

matig

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

[REDACTED]

██████████. Tevens is de hartcatheterisatie een essentieel onderdeel van het experiment. Deze ingreep is dodelijk voor de proefdieren. Na de hartcatheterisatie worden het hart, de longen, de nieren uitgenomen en voor verder laboratorium onderzoek naar de signaalpaden gebruikt. Derhalve is het doden van de proefdieren essentieel.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|--|
| 3 | Volumebelasting CHA <input type="text"/> |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

[REDACTED]).
PI komt zeer frequent voor bij patiënten met een Tetralogie van Fallot (ToF). Zoals al genoemd is ToF de meest voorkomende cyanotische hartaandoening waarbij de behandeling in de vorige levensfase nu zeer succesvol is. Een keerzijde van het succes is een groeiende groep kinderen waarbij de opheffing van de vernauwing van arterie pulmonalis een lekkende pulmonalisklep bewerkstelligt. Dit leidt tot een geïsoleerde volumebelasting van de rechter ventrikel. In de huidige bijlage beschrijven we hoe we deze techniek ook eigen gaan maken. [REDACTED]

Echocardiografische parameters waarmee we de RV functie kunnen bepalen zijn o.a. : RV/LV ratio, RV einddiastolische dimensie, TAPSE (tricuspidalis annular plane systolic excursion, een maat voor de longitudinale functie van de rechter ventrikel), mate van tricuspidalis regurgitatie, snelheid over de PAB (Doppler), en daarnaast ook de linker kamer functie (Shortening fraction en LV einddiastolische en systolische dimensies). [REDACTED]

[REDACTED] Dit zijn parameters die ook gebruikt worden in de klinische evaluatie van patiënten met RV falen.

Parameters uit de druk-volume relatie waarmee we de RV functie kunnen beschrijven zijn de eindsystolische elastantie (Ees) en einddiastolische elastantie (Eed), de Preload Recrutable Stroke Work en verhouding tussen arteriële en ventriculaire elastantie (Ea/Ees).

3. Rechter ventrikel hypertrofie, te meten als RV gewicht genormaliseerd voor a) linker ventrikel gewicht, b) tibia lengte en/of c) lichaamsgewicht. Ook hiervoor zijn in de literatuur eerdere waarden bepaald, dit is de standaard parameter die in alle dier-studies gerapporteerd wordt.

Deze primaire uitkomstparameters zullen gekoppeld worden aan de secundaire uitkomstparameters. [REDACTED]

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

De aarde van de ingreep is het creëren van een lekkage van de pulmonalisklep. Dit is een ingreep onder anesthesie. [REDACTED]

[REDACTED]. Hiervoor zal de onderzoeker afreizen naar centra waar deze ingreep wordt toegepast om de ingreep te leren ([REDACTED]). Bij de eerste trainingen zal er sprake zijn van een terminaal experiment, waarbij de dieren niet bijkomen uit anesthesie.

Er vindt pijnstilling rondom de ingreep plaats (zie pijnstilling).

Gedurende deze periode zullen wij meerdere malen, maar niet vaker dan een maal per week, middels niet invasieve meetmethoden de dieren vervolgen.

Dieren kunnen op elke leeftijd geofferd worden en dit is o.a. afhankelijk van het ontwikkelende fenotype. . Dit zal gebeuren via orbita of staart. Voorafgaande aan het offeren van de dieren zullen doorgaans metingen worden uitgevoerd aan het geanestheerde dier, die vervolgens onder anesthesie geëuthanaseerd wordt. Op deze manier kunnen we het effect van de belasting op hartfunctie en welzijn van de dieren goed monitoren. De niet invasieve meetmethodes maken het mogelijk om vroegtijdig cardiale defecten op te sporen en de ontwikkeling hiervan te volgen. Deze monitoring en dus mogelijke vroegtijdige detectie van het fenotype kan tevens onnodig lijden van dieren voorkomen. Indien nodig kan een tredmolen voor vrijwillige beweging in de kooi worden geplaatst, omdat beweging een belangrijke parameter is voor hartfalen ontwikkeling

Dit model zal ook worden gebruikt om de effecten te onderzoeken van medicamenten.

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

- We zullen een leertraject instellen, samen met het centrum dat hier al ervaring mee heeft.
- We zullen pilot studies uitvoeren om de ziekte ontwikkeling te kunne beschrijven.
- We zullen pilot-studies uitvoeren om ervoor te zorgdragen dat het microchirurgisch team de mogelijkheid krijgt om de reeds opgedane ervaring met uit te bouwen naar . Hiermee kan de ingreep en de daarbij horende respiratoire ondersteuning, anesthesie en analgesie worden geoptimaliseerd. Hiermee zal de uitval tot een minimum worden beperkt.
- Tevens zullen deze pilot studies ons voorzien van extra gegevens die kunnen worden gebruikt bij de power analyses.
- De verworven resultaten uit deze pilot-studies kunnen retrospectief ook worden gebruikt om te vergelijken met de uiteindelijke studies.
- Door niet-invasieve methoden te gebruiken, kunnen wij de effecten van de verhoogde drukbelasting over de tijd vervolgen. Derhalve hoeven deze dieren niet te worden geofferd op verschillende tijdpunten. Dit reduceert het aantal dieren.
- Zoveel mogelijk weefsel zal na offeren worden gepreserveerd voor nadere analyses . Dit materiaal kan ook in de toekomst gebruikt worden voor nieuw ontwikkelde onderzoeksvragen, waar dan te zijner tijd geen nieuwe proefdieren voor nodig zijn.
- Gegevens voortkomend uit controlegroepen zullen indien mogelijk worden gedeeld.

De volgende statistiek zal worden toegepast:

De verschillen in RV functie (zoals gemeten met inspanningstest, echocardiografie en MRI) alsmede de verschillen in activatie van signaalpaden tussen de verschillende groepen () zullen vergeleken worden mbv ANOVA en post-hoc tests met Bonferroni correctie. Over het algemeen wordt als $\alpha 0.05$ aangehouden en streven we een power van $>80\%$ na.

B. De dieren

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

Diersoorten: Rat

Herkomst: code 2, [REDACTED] Eigen fok, [REDACTED]

Geschatte aantallen: We verwachten voor de opzet van de [REDACTED] 60 dieren nodig te hebben. Voor elke proef hebben we op basis van onze eerdere ervaringen ~85 ratten nodig. We verwachten 4 proeven te doen. Tezamen ~400 ratten.

Diersoort: Muis

Herkomst:

- Muizen wild type: code 2, [REDACTED]

- Muizen genetisch gemodificeerd: code 2, eigen fok of overname ander laboratorium b.v. [REDACTED]

Geschatte aantallen: We verwachten voor de opzet van [REDACTED] in muizen 60 dieren nodig te hebben. Voor elke proef hebben we op basis van onze eerdere ervaringen ~160 muizen nodig (meer dan de ratten omdat de RV van muizen veel kleiner is, dus we kunnen niet alle bepalingen in 1 muis doen). We verwachten 1 proef te doen. Tezamen ~220 muizen.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: Het doel van deze studie, veranderingen in groei en aanpassingsvermogen in relatie tot functie en uitkomst vastleggen, vereist lange termijn proeven met intacte dieren. Deze proeven moeten zo goed mogelijk de CHA nabootsen. Er is op dit moment nog geen systeem dat zoiets "in vitro" doet. Momenteel zijn er ontwikkelingen op het gebied van 'organ on a chip', waarbij bijvoorbeeld geïsoleerde cellen onder gecontroleerde omstandigheden kunnen

worden blootgesteld aan verschillende stressoren. Dit systeem is echter nog niet beschikbaar voor het hart. Indien er in de toekomst ontwikkelingen zijn op dit gebied, zijn wij voornemens dit te implementeren binnen het project.

Verfijning: door middel van pilot studies optimaliseren wij de chirurgische ingrepen en de daarbij behorende ondersteuning. Hierbij wordt anesthesie en analgesie toegepast om de pijn te minimaliseren. Ook zullen de dieren onder andere regelmatig worden beoordeeld op symptomen van hartfalen middels een in dit centrum ontwikkelde methode. Hiermee worden de dieren nauwlettend in de gaten gehouden en kan efficiënt worden ingegrepen wanneer de humane eindpunten worden bereikt. De beoordeelde symptomen zijn tevens ook van toegevoegde waarde bij het interpreteren van de onderzochte effecten. Zodra zich op basis van de verzamelde gegevens markers aandienen die een voorspellende waarde hebben voor de uitkomst, kan tot vervroeging van de eindpunten besloten worden, als zich daarvoor mogelijkheden voordoen.

De individuele experimenten in huidige onderzoekslijn worden trapsgewijs uitgevoerd, waarbij een aantal Go/No-Go punten worden gehanteerd. Zo voorkomen we overbodige experimenten en kan de experimentele procedure verfijnd worden tijdens het onderzoek. Deze Go/No-Go punten worden beschreven in de IvD-protocollen en zijn gebaseerd op de fasering zoals beschreven in paragraaf 3.4.3 van de hoofdaanvraag. [REDACTED]

[REDACTED]

Van alle dieren worden alle relevante organen en zoveel mogelijk bloed opgeslagen voor post-hoc analyses.

[REDACTED]

Vermindering: De resultaten van de dieren met PI zullen vergeleken worden met die van de dieren met een aorto-cavale shunt. Alleen als er belangrijke verschillen zijn zullen verdere studies met dit model noodzakelijk zijn, anders kan teruggevallen worden op de resultaten verkregen met de eerdere studies.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

- De dieren krijgen 1 week gewenning na aankomst in het dierenlab.
- De dieren worden in groepen van max 5 gehuisvest, in kooien met speeltjes. De dieren worden gehuisvest in een licht- en geluidsarme omgeving.
- Er wordt pijnstilling toegepast zowel peroperatief als postoperatief volgens de geldende richtlijnen op het [REDACTED]
- [REDACTED]
- Er wordt narcose gebruikt bij de hemodynamische metingen mbv PV loop en het offeren nadien. Hieruit ontwaken de dieren niet. Hiervoor worden de geldende protocollen gebruikt op het [REDACTED].

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

• • [REDACTED]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Ongerief wordt veroorzaakt door wondpijn, het bijkomen uit de narcose en de mogelijke ontwikkeling van hartfalen. In de tijd ontwikkelen deze dieren hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden d.m.v. adequate monitoring van de dieren.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Een verminderde rechter kamer functie door een toegenomen volumebelasting.

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

De dieren worden 3x per week (en op indicatie vaker), gemonitord op tekenen van [REDACTED] hart falen. Bij [REDACTED] ([REDACTED]) worden dieren geofferd.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- Gewichtsverlies/groei vertraging >10% in 1 week of een maximaal totaal gewichtsverlies/groei vertraging van 15%.
- Zichtbare dyspnoe.
- Ernstige lethargie.

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

K. Classificatie van ongerief

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

matig

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

[REDACTED]. Derhalve is het doden van de proefdieren essentieel.

Tevens is de hartcatheterisatie een essentieel onderdeel van het experiment. Deze ingreep is dodelijk voor de proefdieren. Tot slot worden hart, longen en

het bloed voor verder laboratoriumonderzoek gebruikt.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---|
| 4 | Gecombineerde druk- en volumebelasting van de rechter ventrikel bij CHA |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Induceren rechter ventrikel falen d.m.v. gecombineerde druk en volume belasting.

Tetralogie van Fallot is de meest voorkomende blauwe hartafwijking. Tegenwoordig is de overleving van de eerste operaties op de kinderleeftijd uitstekend, maar de lange termijn overleving wordt gekenmerkt door restafwijkingen die leiden tot progressief RV falen en ritmestoornissen. De restafwijkingen zijn het gevolg van de aanlegstoornis van de pulmonaalklep en bestaan uit toegenomen drukbelasting (reststenose), toegenomen volumebelasting (restlekkage), maar ook uit een combinatie van beide door reststenose en restlekkage. Dat is dus een zogenaamde dubbele hit voor de rechter ventrikel (Villafane 2013). Ook patiënten met een éénkamer hart waarbij de rechter kamer de systeemkamer is hebben vaak een combinatie van een druk- en volumebelasting

(Feinstein 2012). Patiënten met pulmonale hypertensie ten gevolge van een CHA hebben ook vaak een combinatie van toegenomen volumebelasting (door de CHA) en drukbelasting (door de pulmonale hypertensie).

Echocardiografische parameters waarmee we de RV functie kunnen bepalen zijn o.a. : RV/LV ratio, RV einddiastolische dimensie, TAPSE (tricuspidalis annular plane systolic excursion, een maat voor de longitudinale functie van de rechter ventrikel), mate van tricuspidalis regurgitatie, snelheid over de PAB (Doppler), en daarnaast ook de linker kamer functie (Shortening fraction en LV einddiastolische en systolische dimensies).

Dit zijn parameters die ook gebruikt worden in de klinische evaluatie van patiënten met RV falen.

3. Rechter ventrikel hypertrofie, te meten als RV gewicht genormaliseerd voor a) linker ventrikel gewicht, b) tibia lengte en/of c) lichaamsgewicht. Ook hiervoor zijn in de literatuur eerdere waarden bepaald, dit is de standaard parameter die in alle dier-studies gerapporteerd wordt.

Deze primaire uitkomstparameters zullen gekoppeld worden aan de secundaire uitkomstparameters, nl. de activatie van verschillende signaalpaden betreffende groei, proliferatie, inflammatie en metabolisme.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

[REDACTED]

Er wordt peroperatief en postoperatief pijnstilling toegediend (zie pijnbestrijding).

[REDACTED]

Gedurende deze periode zullen wij meerdere malen, maar niet vaker dan een maal per week, middels niet invasieve meetmethoden de dieren vervolgen.

[REDACTED]

Dieren kunnen op elke leeftijd geofferd worden en dit is o.a. afhankelijk van het ontwikkelende fenotype. [REDACTED]. Voorafgaande aan het offeren van de dieren zullen doorgaans P/V loop metingen worden uitgevoerd aan het geanestheerde dier, die vervolgens onder anesthesie geëuthanaseerd wordt. Op deze manier kunnen we het effect van de drukbelasting op hartfunctie en welzijn van de dieren goed monitoren. De niet invasieve meetmethodes maken het mogelijk om vroegtijdig cardiale defecten op te sporen en de ontwikkeling hiervan te volgen. Deze monitoring en dus mogelijke vroegtijdige detectie van het fenotype kan tevens onnodig lijden van dieren voorkomen. Indien nodig kan een tredmolen voor vrijwillige beweging in de kooi worden geplaatst, omdat beweging een belangrijke parameter is voor hartfalen ontwikkeling [REDACTED]

[REDACTED]

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

Om de proeven tot een minimum te beperken zullen we de volgende maatregelen nemen:

- pilot-studies uitvoeren om ervoor te zorgen dat het microchirurgisch team de mogelijkheid krijgt om de reeds opgedane ervaring [REDACTED]. Hiermee kan de ingreep en de daarbij horende respiratoire ondersteuning, anesthesie en analgesie worden geoptimaliseerd. Hiermee zal de uitval tot een minimum worden beperkt.
- Tevens zullen deze pilot studies ons voorzien van extra gegevens die kunnen worden gebruikt bij de power analyses.
- De verworven resultaten uit deze pilot-studies kunnen retrospectief ook worden gebruikt om te vergelijken met de uiteindelijke studies.
- Door niet-invasieve methoden als [REDACTED] te gebruiken, kunnen wij de effecten van de verhoogde drukbelasting over de tijd vervolgen. [REDACTED]. Dit reduceert het aantal dieren.
- Zoveel mogelijk weefsel zal na offeren worden gepreserveerd voor nadere analyses (histochemie, eiwitexpressie, genexpressie, mitochondriële functie. Dit materiaal kan ook in de toekomst gebruikt worden voor nieuw ontwikkelde onderzoeksvragen, waar dan te zijner tijd geen nieuwe proefdieren voor nodig zijn.
- Gegevens voortkomend uit controlegroepen zullen indien mogelijk worden gedeeld.

De volgende statistiek zal worden toegepast:

De verschillen in RV functie ([redacted]) alsmede de verschillen in activatie van signaalpaden tussen de verschillende groepen ([redacted]) zullen vergeleken worden mbv ANOVA en post-hoc tests met Bonferroni correctie. Over het algemeen wordt als alpha 0.05 aangehouden en streven we een power van >80% na.

B. De dieren

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

Diersoort: Rat

Herkomst: 2, [redacted] Eigen fok, [redacted]

Geschatte aantallen:

We verwachten voor de opzet van de COMBI A en B in de jonge ratten 60 dieren nodig te hebben. Voor elke proef hebben we op basis van onze eerdere ervaringen ~85 ratten nodig. We verwachten 4 proeven te doen. Tezamen ~400 ratten.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: Het doel van deze studie, veranderingen in groei en aanpassingsvermogen in relatie tot functie en uitkomst vastleggen, vereist lange termijn proeven met intacte dieren. Momenteel zijn er ontwikkelingen op het gebied van 'organ on a chip', waarbij bijvoorbeeld cardiomyocyten onder gecontroleerde omstandigheden kunnen worden blootgesteld aan verschillende stressoren. Dit systeem is echter nog niet beschikbaar voor het hart. Indien er in de toekomst ontwikkelingen zijn op dit gebied, zijn wij voornemens dit te implementeren binnen het project.

Verfijning: door middel van pilot studies optimaliseren wij de chirurgische ingrepen en de daarbij behorende ondersteuning. Hierbij wordt anesthesie en analgesie toegepast om de pijn te minimaliseren. Ook zullen de dieren onder andere regelmatig worden beoordeeld op symptomen van hartfalen middels een in dit centrum ontwikkelde methode. Hiermee worden de dieren nauwlettend in de gaten gehouden en kan efficiënt worden ingegrepen wanneer de humane

eindpunten worden bereikt. De beoordeelde symptomen zijn tevens ook van toegevoegde waarde bij het interpreteren van de onderzochte effecten. Wij achten het van belang te benoemen dat slechts een klein gedeelte van de proefdieren blootgesteld zal worden aan het eindstadium hartfalen en de hierbij horende welzijnsaantasting. Het grootste deel van de proefdieren zal in een vroegere fase worden geofferd om de gestelde onderzoeksvragen te beantwoorden.

Bij dit multiple-hit model zullen wij daarnaast geringere laesies aanbrengen met mindere ernstige belasting op het hart als gevolg. Hierdoor zal de welzijnsaantasting bij dit model niet verschillen van de andere modellen.

De individuele experimenten in huidige onderzoekslijn worden trapsgewijs uitgevoerd, waarbij een aantal Go/No-Go punten worden gehanteerd. Zo voorkomen we overbodige experimenten en kan de experimentele procedure verfijnd worden tijdens het onderzoek. Deze Go/No-Go punten worden beschreven in de IvD-protocollen en zijn gebaseerd op de fasering zoals beschreven in paragraaf 3.4.3 van de hoofdaanvraag. [REDACTED]

[REDACTED]

Vermindering: zie paragraaf 2A.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

- De dieren krijgen 1 week gewenning na aankomst in het dierenlab.
- De dieren worden in groepen van max 5 gehuisvest, in kooien met speeltjes. De dieren worden gehuisvest in een licht- en geluidsarme omgeving.
- Er wordt pijnstilling toegepast zowel peroperatief als postoperatief volgens de geldende richtlijnen op het [REDACTED]

- Er wordt narcose gebruikt bij de hemodynamische [REDACTED] en het offeren nadien. Hieruit ontwaken de dieren niet. Hiervoor worden de geldende protocollen gebruikt op het [REDACTED]

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

- [REDACTED]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

1. Ongerief wordt veroorzaakt door wondpijn, het bijkomen uit de narcose en de mogelijke ontwikkeling van hartfalen. In de tijd ontwikkelen deze dieren hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden d.m.v. adequate monitoring van de dieren.

2. Zenuwuitval achterpoten

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

1. Een verminderde rechter kamer functie door een toegenomen volumebelasting.
2. Langetermijn gevolg van chirurgische ingreep.

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

De dieren worden 3x per week (en op indicatie vaker), gemonitord op tekenen van rechter hart falen. Bij ernstig RVF (lethargie, zichtbare dyspnoe) worden dieren geofferd.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- Gewichtsverlies/groei vertraging >10% in 1 week of een maximaal totaal gewichtsverlies/groei vertraging van 15%.
- Zichtbare dyspnoe.
- Ernstige lethargie.
-

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

K. Classificatie van ongerief

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

Matig

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

[Redacted] Derhalve is het doden van de proefdieren essentieel.

Tevens is de hartcatheterisatie een essentieel onderdeel van het experiment. Deze ingreep is dodelijk voor de proefdieren.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|---------------------------------|
| 5 | Genetisch gemodificeerde muizen |

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Genetisch gemodificeerde muizen worden gebruikt voor twee specifieke doeleinden:

SUBDOEL A (Rol van groei en proliferatie):

Het nabootsen van aangeboren hartafwijkingen en bestuderen wat de rol van groei en proliferatie is in de aanpassing aan aangeboren hartafwijkingen. Er zijn tot nu toe twee soorten genetisch gemodificeerde muizen beschreven die aangeboren hartafwijkingen hebben en overleven na de geboorte . Deze stammen zullen gebruikt worden om in samenwerking met collegae in het

SUBDOEL B

Genetisch gemodificeerde dieren zullen op verschillende leeftijden gekarakteriseerd worden.

Primaire uitkomstparameters voor deze model zijn zoals eerder beschreven:

Echocardiografische parameters waarmee we de RV functie kunnen bepalen zijn o.a. :

MRI parameters waarmee we de RV functie kunnen bepalen zijn RV eind-systolische en eind-diastolische volumina, slagvolume, ejectie fractie en cardiac output.

Dit zijn parameters die ook gebruikt worden in de klinische evaluatie van patiënten met RV falen.

Parameters uit de druk-volume relatie waarmee we de RV functie kunnen beschrijven zijn de eindsystolische elastantie (Ees) en einddiastolische elastantie (Eed), de Preload Recrutable Stroke Work en verhouding tussen arteriële en ventriculaire elastantie (Ea/Ees).

3. Rechter ventrikel hypertrofie, te meten als RV gewicht genormaliseerd voor a) linker ventrikel gewicht, b) tibia lengte en/of c) lichaamsgewicht. Ook hiervoor zijn in de literatuur eerdere waarden bepaald, dit is de standaard parameter die in alle dier-studies gerapporteerd wordt.

Deze primaire uitkomstparameters zullen gekoppeld worden aan de secundaire uitkomstparameters, nl. de activatie van verschillende signaalpaden betreffende groei, proliferatie, inflammatie en metabolisme.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

die geboren worden met een aangeboren hartafwijking () zullen vervolgd worden op klinische tekenen van aanpassing/falen

Ad b) Bij de GGM die een afwijking in een signaalpad hebben zal een druk en/of volumebelasting aangelegd worden (zoals beschreven in

Gedurende deze periode zullen wij meerdere malen, maar niet vaker dan een maal per week, middels niet invasieve meetmethoden de dieren vervolgen.

Dieren kunnen op elke leeftijd geofferd worden en dit is o.a. afhankelijk van het ontwikkelende fenotype. Voorafgaande aan het offeren van de dieren zullen doorgaans worden uitgevoerd aan het geanestheerde dier, die vervolgens onder anesthesie geëuthanaseerd wordt. Op deze manier kunnen we het effect van de drukbelasting op hartfunctie en welzijn van de dieren goed monitoren. De niet invasieve meetmethodes maken het mogelijk om vroegtijdig cardiale defecten op te sporen en de ontwikkeling hiervan te volgen. Deze monitoring en dus mogelijke vroegtijdige detectie van het fenotype kan tevens onnodig lijden van dieren voorkomen. Indien nodig kan een tredmolen voor vrijwillige beweging in de kooi worden geplaatst, omdat beweging is een belangrijke parameter is voor hartfalen ontwikkeling

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

Om de proeven tot een minimum te beperken zullen we de volgende maatregelen nemen:

- we gebruiken GGM waarvan de gevolgen van de genetische modificatie op de levensontwikkeling al bekend is. We zullen pilot studies doen naar de mogelijke gunstige effecten en de experimenten.
- Tevens zullen deze pilot studies ons voorzien van extra gegevens die kunnen worden gebruikt bij de power analyses.
- De verworven resultaten uit deze pilot-studies kunnen in retrospect ook worden gebruikt om te vergelijken met de resultaten van de uiteindelijke studies.

waar dan te zijner tijd geen nieuwe proefdieren voor nodig zijn.

- Gegevens voortkomend uit controlegroepen zullen indien mogelijk worden gedeeld

De volgende statistiek zal worden toegepast:

De verschillen in RV functie () alsmede de verschillen in activatie van signaalpaden tussen de verschillende groepen () zullen vergeleken worden mbv ANOVA en post-hoc tests met Bonferroni correctie. Over het algemeen wordt als α 0.05 aangehouden en streven we een power van >80% na.

B. De dieren

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

Diersoorten: Muizen genetisch gemodificeerd

Herkomst: Code 2 overname van collegae () of ander laboratorium b.v. ()

Geschatte aantallen: Voor elke proef hebben we op basis van onze eerdere ervaringen ~160 muizen nodig (meer dan de ratten omdat de RV van muizen veel kleiner is, dus we kunnen niet alle bepalingen in 1 muis doen). We verwachten 4 proeven te doen. Tezamen ~640 muizen.

[REDACTED]

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging: Het doel van deze studie, veranderingen in groei en aanpassingsvermogen in relatie tot functie en uitkomst vastleggen, vereist lange termijn proeven met intacte dieren. Momenteel zijn er ontwikkelingen op het gebied van 'organ on a chip', waarbij bijvoorbeeld cardiomyocyten onder gecontroleerde omstandigheden kunnen worden blootgesteld aan verschillende stressoren. Dit systeem is echter nog niet beschikbaar voor het hart. Indien er in de toekomst ontwikkelingen zijn op dit gebied, zijn wij voornemens dit te implementeren binnen het project.

Verfijning: door middel van pilot studies optimaliseren wij de onderzoek en de daarbij behorende ondersteuning. Hierbij wordt anesthesie en analgesie toegepast om de pijn te minimaliseren. Ook zullen de dieren onder andere regelmatig worden beoordeeld op symptomen van hartfalen middels een in dit centrum ontwikkelde methode. Hiermee worden de dieren nauwlettend in de gaten gehouden en kan efficiënt worden ingegrepen wanneer de humane eindpunten worden bereikt. De beoordeelde symptomen zijn tevens ook van toegevoegde waarde bij het interpreteren van de onderzochte effecten.

Wij achten het van belang te benoemen dat slechts een klein gedeelte van de proefdieren blootgesteld zal worden aan het eindstadium hartfalen en de hierbij horende welzijnsaantasting. Het grootste deel van de proefdieren zal in een vroegere fase worden geofferd om de gestelde onderzoeksvragen te beantwoorden.

[REDACTED]

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

- De dieren krijgen 1 week gewenning na aankomst in het dierenlab.
 - De dieren worden in groepen van max 5 gehuisvest, in kooien met speeltjes. De dieren worden gehuisvest in een licht- en geluidsarme omgeving.
 - Er wordt pijnstilling toegepast zowel peroperatief als postoperatief volgens de geldende richtlijnen op het [REDACTED]
- [REDACTED]
-

[REDACTED]

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

- [REDACTED]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Symptomen van rechter hart falen (gewichtsverlies, kortademigheid, lethargie). In de tijd ontwikkelen deze dieren hypertrofie en hartfalen, er wordt op gelet dat het vooraf vastgestelde ongerief niet wordt overschreden d.m.v. adequate monitoring van de dieren.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Een verminderde rechter kamer functie door een toegenomen volumebelasting.

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

De dieren worden 3x per week (en op indicatie vaker), gemonitord op tekenen van [REDACTED] hart falen. Bij [REDACTED] ([REDACTED]) worden dieren geofferd

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

- [REDACTED]
- [REDACTED]

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

Op basis van de hoeveelheid dieren die bij chirurgisch aangelegde druk- en/of volumebelasting de kans loopt om de criteria te halen, verwachten wij dat dit bij deze groep ook 20% zal zijn.

K. Classificatie van ongerief

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

matig

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Derhalve is het doden van de proefdieren essentieel.

Tevens is de hartcatheterisatie een essentieel onderdeel van het experiment. Deze ingreep is dodelijk voor de proefdieren.

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted]
p/a
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie

Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134

Bijlagen

2

Datum 15-06-2015

Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw ,

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 5 juni 2015.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is [Redacted] 2015134. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: [REDACTED]
Naam instelling of organisatie: [REDACTED]
KvK-nummer: [REDACTED]
Straat en huisnummer: [REDACTED]
Postcode en plaats: [REDACTED] [REDACTED]
IBAN: [REDACTED]
Tenaamstelling van het rekeningnummer: [REDACTED]

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: Principle Investigator
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: PhD-student
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens gemachtigde

Postcode en plaats: [REDACTED] [REDACTED]

Wat mag de gemachtigde doen?

- Een projectvergunning aanvragen
- Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen
- Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning
- Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift
- Alle bovenstaande opties

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

- Nieuwe aanvraag
- Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 mei 2015
Geplande einddatum: 1 mei 2020
Titel project: Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp
Titel niet-technische samenvatting: Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp
Naam DEC: [REDACTED]
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Overige bijlagen: Melding Machtiging
Er zijn geen bijlagen ontvangen.

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: [REDACTED]
Datum: 8 juni 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted]
p/a
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134
Bijlagen
2

Datum 15-06-2015
Betreft Ontvangstbevestiging Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 15 juni 2015
Vervaldatum: 15 juli 2015
Factuurnummer: 201570134

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag [Redacted] 2015134	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted]
p/a
[Redacted]
[Redacted]

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134

Datum
Betreft Vervolg Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw ,
Op 5 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp met aanvraagnummer [Redacted] 2015134. Uw aanvraag wordt in behandeling genomen. In deze brief leest u wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Wanneer een beslissing

Wij nemen uiterlijk 31 juli 2015 een beslissing. Als wij nog informatie nodig hebben, kan dit later worden. Voor een complexe aanvraag staat een langere termijn. In beide gevallen ontvangt u daarover bericht. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted]
p/a
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134

Datum
Betreft Vervolg Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw ,
Op 5 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp met aanvraagnummer [Redacted] 2015134.

DEC advies gevraagd

Uw aanvraag is naar [Redacted] gestuurd. Zij zal hierover advies aan de CCD uitbrengen. Als de DEC vragen heeft, zal zij contact met u opnemen.

Uw aanvraag wordt door een andere dan de door u aangegeven DEC van een advies voorzien. nvt, is al advies aanwezig

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 4 juni 2015 16:32
Aan: ZBO-CCD
Onderwerp: DEC advies nieuw project ([REDACTED])
Bijlagen: [REDACTED] CCD projectvoorstel.pdf; [REDACTED] NTS form V5.pdf; [REDACTED] bijlage volgnummer 1.pdf; [REDACTED] bijlage volgnummer 2.pdf; [REDACTED] bijlage volgnummer 3.pdf; [REDACTED] bijlage volgnummer 4.pdf; [REDACTED] bijlage volgnummer 5.pdf; DEC advies [REDACTED].pdf

Categorieën: [REDACTED]

Beste medewerkers van het CCD bureau,

Hierbij stuur ik u een (versleuteld) DEC advies aangaande een ingestuurd project ([REDACTED]). Tevens stuur ik u projectaanvraag, NTS en bijlages, tevens versleuteld volgens instructies. Het aanvraagformulier met natte handtekening is per post verstuurd.

Vriendelijke groet, namens [REDACTED]

[REDACTED]

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. [REDACTED] kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. [REDACTED] cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: [REDACTED]
2. Titel van het project: Evaluatie en behandeling van falen van de rechter hartkamer.
3. Titel van de NTS: Evaluatie en behandeling van falen van de rechter hartkamer
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - naam [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **08-04-2015**
 - aanvraag compleet **08-04-2015**
 - in vergadering besproken **16-04-2015**
 - anderszins behandeld **20-04-2015, 07-05-2015, 12-05-2015, 02-06-2015**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **20-4-2015 tot 26-05-2015**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag **7-05-2015, 26-05-2015**
 - advies aan CCD **04-06-2015**
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum **12-05-2015**
 - Plaats: [REDACTED]

- Aantal aanwezige DEC-leden: **2**
- Aanwezige (namens) aanvrager: **PI en promovendus**
- Strekking van de vraag / vragen:
Het concept mist duidelijke fasering, ijkmomenten en onderbouwing van het nut tot gebruik van 2 diersoorten, nl. rat en muis.
- Strekking van het (de) antwoord(en):
vragen zullen worden uitgewerkt in nieuwe versie.
Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum **20-04-2015, 07-05-2015**
- Strekking van de vraag / vragen:
Het concept mist duidelijke fasering, ijkmomenten en onderbouwing van het nut tot gebruik van 2 diersoorten, nl. rat en muis.
- Datum antwoord **01-05-2015**
- Strekking van het (de) antwoord(en):
vragen zullen worden uitgewerkt in nieuwe versie.
De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet): **ja.**
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag: **ja.**
3. De DEC is competent om hierover te adviseren: **ja.**

4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering: **n.v.t.**

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

X uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord

- uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
- uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord
- wettelijk vereist

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en): **ja**.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Immers uitbreiding van het inzicht in de pathofysiologische oorzaken van rechterkamerfalen is essentieel teneinde te komen tot vroegdiagnostiek en behandelmogelijkheden van deze maatschappelijk zeer relevante aandoening.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project, waarbij zoveel als mogelijk wordt voortgebouwd op voorafgaande resultaten uit *in vitro* onderzoek en fasering een belangrijk uitgangspunt is in het projectvoorstel.
5. Ten aanzien van vermindering van het proefdiergebruik wordt daar waar mogelijk de rat gebruikt teneinde de uitval zoveel als mogelijk te beperken.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen, maar van belang is dat voorafgaand *in vitro* onderzoek een belangrijk uitgangspunt is van het projectvoorstel.
8. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie op het gebied van de voorgestelde dierproeven en waar relevant wordt samenwerking gezocht.
9. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
10. De niet-technische samenvatting maakt onderdeel uit van de aanvraag.

D. Ethische afweging

De DEC ziet het belang van uitbreiding van het inzicht in de pathofysiologische oorzaken van rechterkamer falen teneinde te komen tot vroegdiagnostiek en behandelmogelijkheden van deze maatschappelijk zeer relevante aandoening. Alhoewel wordt voortgebouwd op voorafgaande resultaten uit *in vitro* onderzoek is het gebruik van proefdieren in onderhavig onderzoek onvermijdelijk en wordt de keuze voor de inzet van beide diersoorten, alsmede de fasering en ijkmomenten, goed onderbouwd. Op grond van alle voor de afweging relevante argumenten heeft de DEC de conclusie kunnen trekken dat het geplande onderzoek ethisch toelaatbaar is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus of op een meerderheids-minderheidsstandpunt

Dit besluit is unaniem door de DEC genomen.



Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 24 juni 2015 16:14
Aan: [Redacted]
Onderwerp: vraag om aanvullende informatie betreffend dossier [Redacted] 2015134
Bijlagen: aanvullende informatie [Redacted] 2015134.pdf

Geachte [Redacted]

Wij hebben nog een vraag over uw aanvraag "Evaluatie en behandeling van falen van de rechterhartkamer". Met dossiernummer [Redacted] 2015134.

Met vriendelijke groet, [Redacted]

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag



Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 24 juni 2015 16:18
Aan: [Redacted]
Onderwerp: vraag om aanvullende informatie betreffend [Redacted] 2015134

Geachte meneer [Redacted],

Wij hebben aan onderzoeker [Redacted] en aanvrager [Redacted] de vraag gesteld of zij betreffend dossier [Redacted] 2015134 of zij 1 of beide geslachten dieren kunnen gebruiken voor hun onderzoek "evaluatie en behandeling van falen van de rechterhartkamer" en de keus voor 1 geslacht kunnen onderbouwen.

Vriendelijke groet, [Redacted]

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted address information]

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centrale
commissiedierproeven.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134

Uw referentie**Bijlagen**

Datum 24 juni 2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 5 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Evaluatie en behandeling van falen van de rechter hartkamer" met aanvraagnummer [Redacted] 2015134. In uw aanvraag zitten voor mij nog enkele onduidelijkheden. In deze brief 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:

U beschrijft in de bijlages beschrijving dierproeven het gebruik van ratten. De CCD hecht er aan dat het aantal dieren in voorraad gedood terug te dringen. Kunt u toelichten of het mogelijk is dieren van beide geslachten te gebruiken en als dit niet mogelijk is kunt u dan onderbouwen waarom het belangrijk is dieren van 1 geslacht te gebruiken?

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hierbij het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post

Datum

24 juni 2015

Onze referentie

Aanvraagnummer

██████████ 2015134



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.zbo-ccd.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Bijlage 1

Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Dossier [REDACTED] 2015134

“Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hypertensie”

Gevraagde aanvullende informatie in schrijven CCD, d.d. 24-06-2015:

U beschrijft in de bijlages beschrijving dierproeven het gebruik van ratten. De CCD hecht er aan dat het aantal dieren in voorraad gedood terug te dringen. Kunt U toelichten of het mogelijk is dieren van beide geslachten te gebruiken en als dit niet mogelijk is kunt U dan onderbouwen waarom het belangrijk is dieren van 1 geslacht te gebruiken?

Antwoord:

In de bijlages beschrijving dierproeven beschrijven wij het gebruik van mannelijke ratten.

De voorgestelde diermodellen voor rechter ventrikel belasting en voor PAH werden eerder klinisch en hemodynamisch uitgebreid gekarakteriseerd in mannelijke ratten en niet in vrouwelijke ratten. Daarom hebben wij ten behoeve van standaardisatie en homogeniteit gekozen voor het gebruik van mannelijke ratten in ons onderzoek.

In de gebruikte modellen zijn geen gegevens bekend over sexe-Invloed op de inductie van ziekte en/of de ziekte-respons, en bestaan geen vergelijkende data tussen mannelijke en vrouwelijke ratten.

In het kader van het terugdringen in de toekomst van het aantal dieren in voorraad gedood, zou het gebruik van beide geslachten wellicht mogelijk zijn, echter dan dient eerst in een vergelijkende studie onderzocht te worden of sexe-verschillen bestaan in deze dier-modellen ten aanzien van ziekte-inductie en ziekte-respons.

[REDACTED], 09-07-2015

Namens [REDACTED], aanvragers

[REDACTED]

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 7 juli 2015 15:03
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: FW: vraag om aanvullende informatie betreffend dossier [REDACTED] 2015134
Bijlagen: aanvullende informatie [REDACTED] 2015134.pdf

Geachte mevrouw [REDACTED]

Bij deze de email die op 24.06.2015 naar [REDACTED] is gestuurd.

Graag ontvangen we zsm een antwoord.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 24 juni 2015 16:14
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: vraag om aanvullende informatie betreffend dossier [REDACTED] 2015134

Geachte [REDACTED]

Wij hebben nog een vraag over uw aanvraag "Evaluatie en behandeling van falen van de rechterhartkamer". Met dossiernummer [REDACTED] 2015134.

Met vriendelijke groet, [REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted]
p/a
[Redacted]
[Barcode]

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134
Bijlagen
2

Datum 05-08-2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw ,
Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 5 juni 2015.
Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is [Redacted] 2015134. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. Zodra uw aanvraag compleet is, ontvangt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan wordt uw aanvraag buiten behandeling gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Melding Bijlagen

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: [REDACTED]
Naam instelling of organisatie: [REDACTED]
KvK-nummer: [REDACTED]
Straat en huisnummer: [REDACTED]
Postcode en plaats: [REDACTED] [REDACTED]
IBAN: [REDACTED]
Tenaamstelling van het rekeningnummer: [REDACTED]

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: Principle Investigator
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: PhD-student
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

Gegevens gemachtigde

Postcode en plaats: [REDACTED] [REDACTED]

Wat mag de gemachtigde doen?

- Een projectvergunning aanvragen
- Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen
- Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning
- Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift
- Alle bovenstaande opties

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

- Nieuwe aanvraag
- Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Over uw project

Geplande startdatum: 1 mei 2015
Geplande einddatum: 1 mei 2020
Titel project: Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp
Titel niet-technische samenvatting: Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp
Naam DEC: [REDACTED]
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens




De leges bedragen: € 741,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen: Melding Machtiging
 DEC-advies

Ondertekening

Naam: 
Functie: 
Plaats: 
Datum: 8 juni 2015



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted]
p/a
[Redacted]
[Barcode]

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134
Bijlagen
2

Datum 05-08-2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 5 augustus 2015
Vervaldatum: 4 september 2015
Factuurnummer: 201570134

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvegrunning dierproeven Betreft aanvraag [Redacted] 2015134	€ 741,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL28RBOS 056.99.96.066 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 20401, 2500 EK te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

[Redacted]
p/a
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.zbo-ccd.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)

Onze referentie
Aanvraagnummer
[Redacted] 2015134
Bijlagen
2

Datum 05-08-2015
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte heer/mevrouw ,
Op 5 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project Evaluatie en behandeling van hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen en pulmonale hyp met aanvraagnummer [Redacted] 2015134. Uw aanvraag is helaas niet compleet. In deze brief 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 te kunnen beoordelen:

Aanvraagformulier niet volledig

Het aanvraagformulier is niet volledig ingevuld. Hierbij ontvangt u een kopie van het aanvraagformulier retour met daarop aangegeven op welk onderdeel of op welke onderdelen een aanvulling nodig is. Graag ontvangen wij het volledig ingevulde formulier van u terug.

Bijlagen

Uw aanvraag gaat niet vergezeld van een projectvoorstel en niet-technische samenvatting. Graag ontvangen wij deze verplichte bijlagen.

Leges

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Zoals in de factuur staat, moeten de leges binnen 30 dagen door ons zijn ontvangen. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

Zonder deze aanvullende informatie kunnen wij uw aanvraag niet in behandeling nemen.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Gebruik hiervoor het formulier dat u bij deze brief krijgt. Wanneer wij de aanvullende informatie niet binnen de gestelde termijn hebben ontvangen, zullen wij uw aanvraag buiten behandeling stellen.

Wanneer een beslissing

Zodra uw aanvraag compleet is, krijgt u binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.zbo-ccd.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Melding Bijlagen

Melding bijlagen

U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg altijd deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.

Meer informatie vindt u op www.zbo-ccd.nl

Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw Gegevens

Naam instelling: [REDACTED]

Adres:

Postcode en plaats:

Aanvraagnummer: [REDACTED] 2015134

2 Bijlagen

Welke bijlagen stuurt u mee?

Vul de naam of omschrijving van de bijlagen in.

1.

2.

3.

4.

3 Ondertekening

Naam:

Datum: - -

Handtekening:

Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag




Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag


Nederland

Centrale Commissie Dierproeven


Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
 2015134
Uw referentie

Datum 29 juli 2015
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen
2

Geachte 

Op 5 juni 2015 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Evaluatie en behandeling van falen van de rechterhartkamer" met aanvraagnummer  2015134. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 9 juli 2015 heeft u uw aanvraag aangevuld na vragen van het secretariaat.


Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. U kunt met uw project "Evaluatie en behandeling van falen van de rechterhartkamer" starten. De vergunning wordt afgegeven van 01 augustus 2015 tot en met 01 mei 2020. Einddatum is conform uw aanvraag, de startdatum is aangepast de oorspronkelijke datum lag in het verleden.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1d en lid 3 van de Wet op de dierproeven. Meer informatie over de eisen bij een beoordeling achteraf vindt u in de bijlage.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie  gevoegd d.d. 04 juni 2015. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Wij nemen dit advies van de commissie over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Dit advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving liggen ten grondslag aan dit besluit.

Bezwaar

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Datum
29 juli 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
[REDACTED] 2015134

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze gegevens in het colofon.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op <http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



mr. drs. H.M. van der Gaag-Halbertsma
plv Algemeen Secretaris

Dit besluit is genomen met inachtneming van het Besluit mandaat, volmacht en machtiging van de Centrale Commissie Dierproeven CCD 2014 zoals de Centrale Commissie Dierproeven heeft vastgesteld op 19 december 2014, ref 2014-04 en is gepubliceerd in de Staatscourant van 2 januari 2015, Nr. 163

Bijlagen

- Vergunning

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



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en woonplaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 01-08-2015 tot en met 01-05-2020, voor het project "Evaluatie en behandeling van falen van de rechterhartkamer" met aanvraagnummer

volgens advies van Dierexperimentencommissie. Hierbij is afgeweken van het DEC-advies omdat de CCD het cumulatieve ongerief van de dieren welke 2 maal binnen 1 week een chirurgische ingreep onder algehele anesthesie ondergaan uit bijlage 3.4.4.4 hoger classificeert: namelijk als ernstig in plaats van matig.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is principal investigator

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 11-06-2015
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 05-06-2015
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 05-06-2015
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie, ontvangen op 05-06-2015
 - d. De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 09-07-2015

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Voorwaarden
Drukbelasting CHA	Ratten en muizen	400 rat 660 muis	matig	
Volume belasting CHA	Ratten en muizen	400 rat 640 muis	matig	
Volume belasting CHA	Ratten en muizen	400 rat 220 muis	matig	
Gecombineerde druk- en volume belasting van de rechter ventrikel CHA	Ratten	400	ernstig	De ratten die tweemaal in een week chirurgie onder algehele narcose ondergaan worden geregistreerd met ernstig ongerief.
Genetisch gemodificeerde muizen	Muizen	640	matig	
Pilot studie tbv het gebruik van beide geslachten	Ratten / muizen			Zoveel vrouwelijke dieren als nodig om een pilot studie tbv van het gebruik van beide geslachten uit te voeren. In afstemming met de IvD

Datum
29 juli 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
[REDACTED] 2015134

Na afloop van dit project wordt een beoordeling achteraf uitgevoerd. Deze beoordeling zal uiterlijk 01-05- 2021 plaatsvinden.

Voorwaarden

Op grond van artikel 10a1 lid 2 Wet zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen

In een pilotstudie wordt vastgesteld of het gebruik van beide geslachten mogelijk is. Deze pilotstudie kan parallel / geïntegreerd aan de eerst studie met mannelijke dieren worden uitgevoerd.

Indien er geen verschil in uitkomsten wordt gevonden worden in alle volgende dierproeven mannelijke en vrouwelijke dieren in evenredige aantallen gebruikt. Zo doende wordt voorkomen dat surplus dieren in voorraad moeten worden gedood.

De aanvrager mag de uitkomsten van de eerste pilot onderzoeken waarbij beide geslachten gebruikt worden rapporteren aan de CCD. De uitkomst van deze eerste onderzoeken kan voor de CCD aanleiding geven om bovenstaande voorwaarde van gelijk gebruik van beide geslachten, bij deze projectvergunning te wijzigen of in te trekken.

In artikel 10, lid 1a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is 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. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in overleg met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Datum
29 juli 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
2015134

Weergave wet- en regelgeving

Dit project en wijzigingen

Volgens artikel 10c van de Wet op de dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister van Economische Zaken een ontheffing is verleend.

Verzorging

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijven schade

Datum
29 juli 2015

Onze referentie
Aanvraagnummer
[REDACTED] 015134

zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13c 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 is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden. In dit project worden dierproeven toegepast waarbij die vallen in de categorie ernstig volgens artikel 10b van de wet en wordt daarom voorzien van een beoordeling achteraf.

Deze beoordeling zal uiterlijk April 2021 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst van lijden van de proevendieren conform de vergunning waren.

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: [REDACTED]
2. Titel van het project: Evaluatie en behandeling van falen van de rechter hartkamer.
3. Titel van de NTS: Evaluatie en behandeling van falen van de rechter hartkamer
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
 - naam [REDACTED]
 - telefoonnummer contactpersoon [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - mailadres contactpersoon [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **08-04-2015**
 - aanvraag compleet **08-04-2015**
 - in vergadering besproken **16-04-2015**
 - anderszins behandeld **20-04-2015, 07-05-2015, 12-05-2015, 02-06-2015**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **20-4-2015 tot 26-05-2015**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag **7-05-2015, 26-05-2015**
 - advies aan CCD **04-06-2015**
7. Eventueel horen van aanvrager
 - Datum **12-05-2015**
 - Plaats: [REDACTED]

- Aantal aanwezige DEC-leden: **2**
 - Aanwezige (namens) aanvrager: **PI en promovendus**
 - Strekking van de vraag / vragen:
Het concept mist duidelijke fasering, ijkmomenten en onderbouwing van het nut tot gebruik van 2 diersoorten, nl. rat en muis.
 - Strekking van het (de) antwoord(en):
vragen zullen worden uitgewerkt in nieuwe versie.
Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag.
8. Correspondentie met de aanvrager
- Datum **20-04-2015, 07-05-2015**
 - Strekking van de vraag / vragen:
Het concept mist duidelijke fasering, ijkmomenten en onderbouwing van het nut tot gebruik van 2 diersoorten, nl. rat en muis.
 - Datum antwoord **01-05-2015**
 - Strekking van het (de) antwoord(en):
vragen zullen worden uitgewerkt in nieuwe versie.
De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.
9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**
- Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Expert advies

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet): **ja.**
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag: **ja.**
3. De DEC is competent om hierover te adviseren: **ja.**

4. Vanwege betrokkenheid bij het betreffende project is een aantal DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, niet betrokken bij de advisering: **n.v.t.**

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

X uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord

- uit onderwijskundig oogpunt verantwoord
- uit het oogpunt van productiedoelenden verantwoord
- wettelijk vereist

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en): **ja**.
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Immers uitbreiding van het inzicht in de pathofysiologische oorzaken van rechterkamerfalen is essentieel teneinde te komen tot vroegdiagnostiek en behandelmogelijkheden van deze maatschappelijk zeer relevante aandoening.
4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project, waarbij zoveel als mogelijk wordt voortgebouwd op voorafgaande resultaten uit *in vitro* onderzoek en fasering een belangrijk uitgangspunt is in het projectvoorstel.
5. Ten aanzien van vermindering van het proefdiergebruik wordt daar waar mogelijk de rat gebruikt teneinde de uitval zoveel als mogelijk te beperken.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen, maar van belang is dat voorafgaand *in vitro* onderzoek een belangrijk uitgangspunt is van het projectvoorstel.
8. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie op het gebied van de voorgestelde dierproeven en waar relevant wordt samenwerking gezocht.
9. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten.
10. De niet-technische samenvatting maakt onderdeel uit van de aanvraag.

D. Ethische afweging

De DEC ziet het belang van uitbreiding van het inzicht in de pathofysiologische oorzaken van rechterkamer falen teneinde te komen tot vroegdiagnostiek en behandel mogelijkheden van deze maatschappelijk zeer relevante aandoening. Alhoewel wordt voortgebouwd op voorafgaande resultaten uit *in vitro* onderzoek is het gebruik van proefdieren in onderhavig onderzoek onvermijdelijk en wordt de keuze voor de inzet van beide diersoorten, alsmede de fasering en ijkmomenten, goed onderbouwd. Op grond van alle voor de afweging relevante argumenten heeft de DEC de conclusie kunnen trekken dat het geplande onderzoek ethisch toelaatbaar is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus of op een meerderheids-minderheidsstandpunt

Dit besluit is unaniem door de DEC genomen.