

ARD 118002016527



26 MEI 2016

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	11800
		<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	Academic Medical Center Amsterdam
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]
		KvK-nummer	3 4 3 3 6 2 7 7 7
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	Melbergdreef 31
		Postbus	
		Postcode en plaats	1105AZ Amsterdam
		IBAN	NL68RABO0136166741
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Zie bijgesloten procedure voor betaling AMC
		(Titel) Naam en voorletters	[Redacted] <input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[Redacted]
		Afdeling	[Redacted]
		Telefoonnummer	0 2 0 5 6 6 2 7 5 4
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	E-mailadres	[Redacted]
		(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

- 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 | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> 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 6 |
| Einddatum | 0 1 . 0 5 . 2 0 2 1 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-----------------|
| Naam DEC | DEC AMC |
| Postadres | Meibergdreef 31 |
| E-mailadres | |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 935 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
 Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
 Bijlage 1

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.

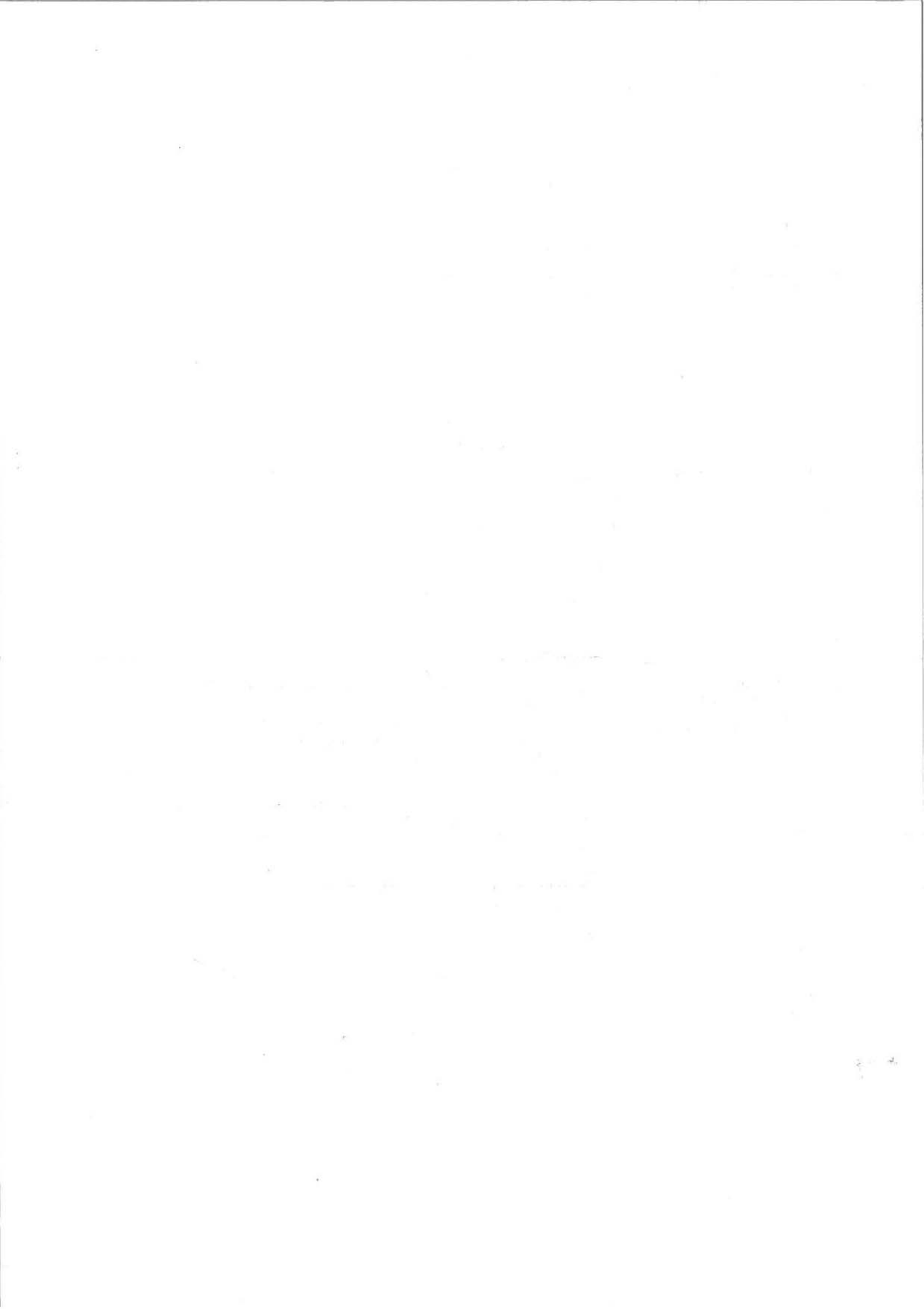
Naam [REDACTED]

Functie [REDACTED]

Plaats Amsterdam

Datum 26 - 04 - 2016

Handtekening [REDACTED]





Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. | 11800 |
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. | AMC |
- 1.3 Vul de titel van het project in. | Negatieve effecten van vochtophoping tijdens acute longschade |

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.

Kritiek zieke patiënten met bijvoorbeeld een ernstige longontsteking, sepsis, trauma of aspiratie hebben

een hoog risico op het krijgen van acute longschade, ook wel acute respiratory distress syndrome (ARDS) genoemd. ARDS is een levensbedreigend ziektebeeld van de longen gekenmerkt door hevige ontsteking (inflammatie), schade aan de longblaasjes en ophoping van vocht in de longen (longoedeem), hetgeen een ernstige belemmering van de opname van zuurstof veroorzaakt. Patiënten met ARDS moeten daarom worden opgenomen op een intensive care voor kunstmatige beademing en extra zuurstof. De morbiditeit en mortaliteit van deze patiënten is zeer hoog. ARDS komt voor op zowel de volwassen- als de kinderleeftijd.

Vele studies hebben laten zien dat het toedienen van voldoende vocht (en daarmee voeding) aan kritiek zieke patiënten met ARDS op een intensive care van levensbelang is. In de praktijk blijkt echter dat dit een delicate balans is. Hoewel het geven van voldoende voeding en dus energie essentieel is houden deze patiënten ook makkelijk vocht in het lichaam vast ten gevolge van het ziekteproces. Hierbij treedt het vocht ook deels uit de bloedvaten en hoopt het zich op in bijvoorbeeld de buik, huid, nieren of longen. Dit proces wordt ook wel vochtophoping genoemd. Hierbij is de vochtbalans (hoeveelheid vocht dat het lichaam in gaat min de hoeveelheid vocht dat het lichaam uit gaat) positief. Gek genoeg treedt deze vochtophoping in het lichaam ook regelmatig op als er een normale of zelfs beperkte hoeveelheid vocht toegediend wordt.

De laatste tijd is duidelijk geworden dat vochtophoping in het lichaam van patiënten met ARDS van negatieve invloed is op de ziekte: ARDS patiënten met een positieve vochtbalans (en dus vochtophoping in het lichaam) hebben een langere opname duur en hogere kans op sterfte. Hierbij is ook daadwerkelijk (door middel van multivariabele analyses en gerandomiseerde prospectieve studies) aangetoond dat vochtophoping een oorzaak van deze slechtere ziekte-uitkomst is. Het is nog grotendeels onduidelijk *waarom* vochtophoping leidt tot een heviger of langer ziektebeeld bij patiënten met ARDS. Over het algemeen wordt aangenomen dat dit komt door toename van longoedeem, maar er zijn aanwijzingen dat dit toch niet de enige verklaring kan zijn. Het is goed mogelijk dat andere factoren (mechanismen), zoals toename van inflammatie, ten gevolge van de vochtophoping hierbij ook een rol spelen. Daarbij is ook nog niet opgehelderd of de effecten van vochtophoping leeftijdsafhankelijk zijn. Dit laatste is relevant want we weten dat er duidelijke verschillen bestaan tussen kinderen en volwassenen voor zowel de normale vocht balans/verhoudingen in het lichaam als het verloop van ARDS. Het is dus mogelijk dat de negatieve effecten van vochtophoping tijdens ARDS bij kinderen niet vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen. Dit is belangrijk want in het bijzonder bij (kritiek zieke) kinderen is het geven van een adequate hoeveelheid vocht (en dus voeding) essentieel voor het herstel.

Het voorkomen van vochtophoping in het lichaam door het beperken van de vochttoediening en/of afdrijven van vocht met medicatie die de urineproductie verhogen (diuretica) lijken belangrijke middelen op de intensive care om het herstel van ARDS te bespoedigen. In de praktijk is dit met name bij kritiek zieke kinderen met ARDS een groot probleem, omdat ook voeding en medicatie doorgegeven moeten worden. Daarnaast blijkt het moeilijk om vocht te mobiliseren met diuretica. Precies *omdat* vochtophoping bij patiënten met ARDS dus zo moeilijk is te voorkomen en de consequenties daarvan verder lijken te gaan dan alleen het ontstaan van longoedeem is het belangrijk om inzicht te krijgen in de onderliggende oorzakelijke factoren (mechanismen) en leeftijdsafhankelijke verschillen hierin. Beter inzicht hierin kan namelijk leiden tot nieuwe strategieën om deze negatieve effecten te behandelen/verminderen. Experimenteel dieronderzoek kan hierbij een belangrijke bijdrage leveren.

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?

Recent is onze onderzoeksgroep in samenwerking met het onderzoeksnetwerk van de Nederlandse kinder intensive care afdelingen een groot onderzoek gestart naar vocht management bij kritieke zieke kinderen met ARDS. Dit onderzoek bestaat uit klinische studies bij patiënten (retrospectief en prospectief) en uit studies met proefdieren. De centrale vragen van dit grote klinische multicenter onderzoek zijn:

1. Hoe kunnen we ernstig zieke kinderen met ARDS die op de intensive care worden beademd zo weinig mogelijk vocht geven, maar toch genoeg voeding, om zo vochtophoping in het lichaam te voorkomen?
2. Hoe kunnen we de negatieve effecten van vochtophoping in het lichaam bij ernstig zieke kinderen met ARDS tijdens het ziekteproces zoveel mogelijk beperken? Dit is van belang omdat we weten dat ondanks beperkte vochttoediening bij deze kinderen nog steeds vochtophoping kan ontstaan.

Om deze vragen zo goed mogelijk te beantwoorden is meer inzicht in de biologische processen die gepaard gaan met vochtophoping en de leeftijdsverschillen die hierbij bestaan noodzakelijk. Deze vragen kunnen niet op directe wijze beantwoord worden in de studies met mensen. Daarom willen wij **dit proefdierexperiment** uitvoeren, met als **doel** om te onderzoeken:

1. wat de precieze biologische effecten (waaronder inflammatie, longoedeem, orgaanceldood/schade) van vochttoediening tijdens ARDS zijn, en
2. of er leeftijdsverschillen bestaan in deze biologische effecten in reactie op vochttoediening tijdens ARDS

Hypotheses:

Ad 1. vochttoediening tijdens ARDS leidt, naast verergering van longoedeem, tot meer inflammatie en orgaanschade.

Ad 2. De negatieve effecten van vochttoediening tijdens ARDS zijn minder uitgesproken op jonge (kinder) leeftijd in vergelijking tot oudere (volwassen) leeftijd.

Dit project zal gebruik maken van één dierproefmodel waarmee goede ervaring bestaat binnen onze groep, en is daarom zeer goed haalbaar.

3.3 Belang

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

ARDS is een van de meest belangrijke ziektebeelden op de intensive care. De incidentie van ARDS varieert van 20-80 per 100.000 volwassenen en van 2-15 per 100.000 kinderen, met helaas een hoge sterfte (20-45%). De directe morbiditeit, lange termijn effecten en maatschappelijke kosten van ARDS zijn tevens substantieel. De behandelmogelijkheden van ARDS patiënten zijn zeer beperkt. Tot op heden is alleen vooruitgang geboekt met een reductie van mortaliteit en morbiditeit door aanpassingen in de mate en vorm van kunstmatige beademing. Inzicht hierin is voortgekomen uit de krachtige combinatie van onderzoek bij mensen en dieren. Het wordt steeds duidelijker dat het vochtmanagement bij patiënten met ARDS een delicate balans is. Vochtophoping treedt makkelijk op en kan het ziektebeloop sterk negatief beïnvloeden. Echter, het gebrek aan kennis over de mechanismen van deze negatieve effecten van vochttophoping maken dat we nog niet precies weten hoe, wanneer en bij welke patiënten (bijvoorbeeld volwassenen en/of kinderen) we het vocht management kunnen verbeteren om zo tot een betere uitkomst van ARDS te komen. Dit project draagt bij aan meer wetenschappelijke kennis over het maatschappelijk belangrijke ziekteproces van ARDS.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Om de mechanismen en leeftijdsafhankelijke verschillen van de negatieve effecten van vochttoediening tijdens ARDS te kunnen onderzoeken zullen wij een ratten diermodel voor ARDS gebruiken. In dit model wordt ARDS veroorzaakt door een longontsteking, als gevolg van toediening van een bacteriebestanddeel (LPS).

Rat LPS ARDS model: dit is een van de meest gangbare ARDS modellen. Een belangrijk voordeel van dit model is dat wij de ratten kunstmatig kunnen beademen. Hoewel levensreddend bij patiënten met ARDS, draagt kunstmatige beademing ook in belangrijke mate bij aan zowel longschade als vochttophoping. Dit verhoogt daardoor de relevantie van deze dierproef als model voor ARDS bij mensen des te meer.

Om onze vragen met betrekking tot de negatieve effecten van vochttophoping te beantwoorden zullen we tijdens het ziekteproces in dit model verschillende hoeveelheden vocht geven. Daarnaast zullen we in beide modellen twee verschillende leeftijden van de dieren gebruiken om leeftijdsafhankelijke verschillen te kunnen onderzoeken.

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

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in de volgende stappen:

Proef 1. ARDS model opbouwen met twee verschillende leeftijdscategorieën (jonge en volwassen dieren)

Proef 2. ARDS model met de twee leeftijdscategorieën uit fase 1 verdeeld in twee groepen met verschillende vochttoediening regimes (restrictieve vochttoediening en liberale vochttoediening)

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.

In het ARDS model zullen in proef 1 eerst normaal waardes van bloeddruk tijdens beademing en een minimaal haalbaar restrictieve hoeveelheid vocht bepaald worden (zie bijlage 1). Hierna zal proef 2 uitgevoerd worden met de twee verschillende vochttoediening regimes (met bijbehorende controle groepen).

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Rat LPS ARDS model
2	
3	
4	
5	
6	
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.centralecommissiedierproeven.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 |
|--------------------------------|---|
| <input type="text" value="1"/> | <input type="text" value="Rat LPS ARDS model"/> |

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.

Om de leeftijdsafhankelijke [negatieve gevolgen](#) van [vochtophoping](#) tijdens acute respiratory distress syndrome (ARDS) te kunnen onderzoeken zullen wij het LPS ARDS model in ratten [gebruiken](#).

Ziekte model

Het LPS ARDS model is het meest gebruikte proefdiermodel voor ARDS bij mensen. Dit experimentele model wordt zowel bij muizen als ratten gebruikt om een bacteriële oorzaak (longontsteking of sepsis) van ARDS nader te onderzoeken. Wij zullen ratten gebruiken in onze dierproeven omdat we kunstmatige beademing aan het model willen toevoegen. Dit is technisch makkelijker uitvoerbaar dan bij muizen. Daarnaast heeft onze onderzoeksgroep veel ervaring met ratten en kunstmatige beademing (bijv [J Pathol. 2011 Dec;225\(4\):618-27](#)). Door het toevoegen van enkele uren kunstmatige beademing aan ratten met LPS geïnduceerde ARDS wordt deze dierproef nog relevanter voor mensen met ARDS, omdat kunstmatige beademing tot nu toe de enige behandeling is bij deze groep patiënten. Uit onderzoek bij mensen en dieren is gebleken dat kunstmatige beademing, hoewel levensreddend, ook schadelijke bijeffecten kan hebben voor de longen, met name als de longen al 'ziek' zijn door bijvoorbeeld een (beginnende) longontsteking. Daarnaast leidt kunstmatige beademing en het daarmee samenhangend toedienen van slaapmiddel/spierverslapping, zeker bij patiënten die ten gevolge van ARDS kritiek ziek zijn, makkelijker tot het vasthouden van vocht in het lichaam, de [vochtophoping](#), waarop ons onderzoeksproject is gericht. Kortom, dit proefdiermodel is bij uitstek geschikt voor onze onderzoeksvraag.

Leeftijd

We weten dat er grote verschillen bestaan tussen kinderen en volwassenen in zowel de normale vocht huishouding in het lichaam als in het verloop van ARDS. Leeftijdsafhankelijke verschillen in de vochtbalans komen mogelijk door verschillen in fysiologische processen (lichaams-/organoppervlak en inhoud,

stofwisseling, hormonale effecten, bloeddruk/hartslag etc). Verschillen in het beloop van ARDS komen waarschijnlijk doordat kinderen zich nog ontwikkelende longen en immuunsysteem hebben, waardoor zij anders reageren op bijvoorbeeld een longontsteking in vergelijking met volwassenen. Tot op heden is het echter onduidelijk of er ook leeftijdsafhankelijke verschillen in de negatieve effecten van [vochtophoping](#) bestaan. Het is van belang dit te weten omdat dit belangrijke implicaties kan hebben voor de vochtbehandeling die we aan een kind met ARDS en beademing moeten geven. Om dit te kunnen onderzoeken zullen wij bij de dierproeven twee leeftijdscategorieën onderzoeken:

- 1) ratten van 2-3 weken (juvenile) als model voor jonge kinderen/zuigelingen, en
- 2) ratten van 12-14 weken als model voor volwassenen.

Vochttoediening

Om onze vragen met betrekking tot de negatieve effecten van vocht te kunnen beantwoorden zullen we de ratten in het LPS ARDS model met kunstmatige beademing tijdens het ziekteproces een verschillende hoeveelheid van vocht intraveneus toedienen. Er zullen twee experimentele groepen zijn: 1) een groep die een restrictieve hoeveelheid vocht krijgt en 2) een groep die een liberale hoeveelheid vocht krijgt. Daarnaast zal er een extra controle groep zijn die niet geïnfecteerd wordt met LPS en wordt behandeld met de liberale hoeveelheid vocht. Hiervoor is gekozen om tevens te kijken naar de combinatie van liberaal vocht en kunstmatige beademing, welke zoals hiervoor beschreven ook al schadelijke bijeffecten kan hebben voor de longen. Voor een liberale hoeveelheid vocht gaan wij uit van een normale vochtintake in ml per kg per dag gebaseerd op de huidige literatuur: [maximaal 150ml/kg/dag \(omgerekend naar aantal uur van beademing is dit ~40ml/kg per 6 uur\)](#) ([The UFAW Handbook on The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals: R. Hubrecht and J. Kirkwood, 2010 ISBN: 978-1-405-17523-4](#)). De hoeveelheid vocht in de restrictieve groep zullen wij bepalen in fase 1 en is afhankelijk van de minimale gemiddelde bloeddruk tijdens de kunstmatige beademing (pilot proef, zie verder). Onze verwachting is dat de groep met liberale hoeveelheid vochttoediening negatieve effecten van [vochtophoping](#) zal gaan laten zien. We vergelijken deze groep met de restrictieve vocht groep met LPS en de bovengenoemde controle groep (liberaal vocht zonder LPS).

De *primaire uitkomstmaten* van ons project zijn:

- 1) Ratio nat-droog longgewicht als maat voor longoedeem
- 2) Pro-inflammatoire cytokine concentraties in bloed en longen als maat voor inflammatie

Deze uitkomsten worden uiteraard uitgebreid met verschillende metingen voor klinische parameters (bloedgasanalyse voor oxygenatie/ventilatiestoornis, bloeddruk), orgaanschade (longen, lever en nieren: histologie, permeabiliteit, celdood) en leukocyten infiltratie.

[Het project is opgebouwd uit de volgende proeven \(zie ook projectvoorstel voor algemene onderbouwing\):](#)

Proef 1. Pilot en opbouw

- [A. Normale bloeddruk: juvenile en volwassen ratten worden kunstmatig beademd waarbij bloeddrukmeting zal plaatsvinden voor het verzamelen van de normale leeftijdsafhankelijke bloeddruk waardes tijdens kunstmatige beademing \(dit is niet bekend uit de literatuur\).](#)
- [B. Bepalen restrictieve vocht hoeveelheid: juvenile en volwassen ratten krijgen LPS toegediend waarna ze kunstmatig zullen worden beademd. Als gevolg van de LPS ARDS ziekte zal de bloeddruk mogelijk lager zijn dan in de dieren zonder LPS toediening \(pilot A\). Met de normale bloeddruk uit pilot A als uitgangspunt kan nu een minimale hoeveelheid vocht \(restrictieve vocht beleid\) worden gedefinieerd. Er zal dus worden bepaald \(dmv titratie\) hoeveel vocht toegediend moet worden om de normale bloeddruk zoals gemeten in pilot A te bereiken.](#)

Proef 2. Experimentele vocht proef

Juvenile en volwassen ratten met LPS ARDS worden kunstmatig beademd waarbij de dieren ofwel een restrictieve dan wel een liberale hoeveelheid vocht toegediend krijgen. Een [extra](#) controle groep (voor beide leeftijden, [géén](#) LPS ARDS) zal de liberale hoeveelheid vocht toegediend krijgen gedurende kunstmatige beademing. [In het totaal zijn er dus 6 groepen dieren.](#)

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.

Afhankelijk van de verschillende fasen zoals hierboven beschreven zullen de behandelingen van de dieren in deze proef zijn:

- 1) Intratracheale toediening van LPS onder inhalatie anesthesie. Duur van handeling is enkele minuten. Eenmalige toediening per dier. Longziekte door LPS zal maximaal 30 uur zijn, [waarvan de laatste 6 uur onder anesthesie tijdens beademing](#).
- 2) Kunstmatige beademing [op tijdstip 24 uur na toediening van LPS](#) met een mechanische ventilator via tracheotomie onder injectie anesthesie. Duur van deze eenmalige beademings [periode](#) is maximaal 6 uur.
- 3) Canulatie van staartvene en arteria carotis communis tijdens de (maximaal 6 uur durende) periode van kunstmatige beademing onder injectie anesthesie. Duur van handeling is enkele minuten. Via de staartvene zal continue anesthesie medicatie, eventueel vasoactieve medicatie (noradrenaline), en vocht kunnen worden toegediend. Via de arteriële catheter zal bloed worden afgenomen voor bloedgasanalyse en continue bloeddrukmeting kunnen plaatsvinden.
- 4) Offeren van de dieren middels intra-arteriële toediening [via de canule in de a. carotis communis](#) van een overdosis pentobarbital.

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

Door de resultaten van eerdere dierproeven met het rat LPS ARDS model binnen onze onderzoeksgroep te gebruiken, [kunnen wij dit onderzoek richten op slechts twee](#) leeftijdscategorieën. [Dit betekent een besparing van het aantal proefdieren](#). Daarnaast kunnen wij door onze al opgedane kennis met de LPS dosering en duur van kunstmatige beademing ook het aantal dieren in de pilot proef beperken. Aan de hand van een sample size analyse met primaire [uitleesparameter de verhouding tussen nat en droog longgewicht denken](#) wij 12 ratten per groep nodig te hebben voor de experimentele vocht proef. Dit is berekend uitgaande van een α van 0.05 en power (β) van 0.8 om een $\sim 15\%$ [effect verandering \(mean 5 versus mean 5.7\)](#) in ratio nat-droog longgewicht te kunnen aantonen bij een standaard deviatie van 0.6. Deze sample size analyse zullen wij [echter wel](#) nog herhalen aan de hand van verkregen gemiddelden en standaard deviatie uit de pilot proef. [De herberekening van de sample size is met name van belang omdat de variabiliteit \(standaard deviatie van 0.6\) gebaseerd is op proeven met alleen mannelijke ratten. In onze pilot proeven zullen wij zowel mannelijk als vrouwelijke ratten gebruiken \(zie B hieronder\). Het kan zijn dat de variabiliteit hierdoor wordt verhoogd: wij verwachten met maximaal 25%, dus een standaard deviatie van 0.75. In de sample size berekening komt dit dan uit op maximaal 19 dieren per groep. Dit aantal dieren is gebruikt in onze verdere berekening bij B \(zie hieronder\), dus uitgaande van een 'worst-case-scenario'.](#)

B. De dieren

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

Rat; Rcchan Wistar afkomstig van commerciële fok.

Wij zullen ratten gebruiken in onze dierproeven omdat we ook kunstmatige beademing aan het model willen toevoegen. Bij ratten is dit technisch makkelijker en is betere monitoring mogelijk in vergelijking met muizen. Internationaal wordt het meest gebruik gemaakt van mannelijke ratten bij ARDS onderzoek. In onze voorgaande experimenten, waar onze opzet van het model in grote mate op berust, werd ook gebruikt gemaakt van mannelijke ratten. [Om de relevantie voor mensen met ARDS \(zowel vrouwen als mannen\) in dit project verder te verhogen, kiezen wij ervoor om zowel mannelijke als vrouwelijke ratten te bestuderen. Het is echter wel mogelijk dat hierdoor de variabiliteit en dus aantal benodigde dieren iets hoger ligt. Zie hierboven bij A voor sample size berekening \(in twee stappen uitgevoerd\). Door gebruik te maken van beide geslachten zal er geen overschot van ofwel mannelijke ofwel vrouwelijke dieren ontstaan.](#)

Om leeftijdsafhankelijke verschillen in de negatieve effecten van [vochtophoping](#) te kunnen onderzoeken zullen wij bij de dierproeven twee leeftijdscategorieën onderzoeken:

- 1) ratten van 2-3 weken (juveniele) als model voor jonge kinderen/zuigelingen, en
- 2) ratten van 12-14 weken als model voor volwassenen.

De longontwikkeling, hormonale huishouding, vochthomeostase en het immuun systeem zijn zeer verschillend op deze leeftijden, en kunnen allen dus van invloed zijn op onze bevindingen.

NB. De juveniele rattenpups zijn nog niet gespeend en zullen met een moeder gehuisvest worden tot op het moment van start met kunstmatige beademing. Het is mogelijk rattenpups te bestellen van één geslacht (met surrogaat moeder). Pups van het andere geslacht zullen dan herverdeeld worden onder andere zogende vrouwelijke ratten.

Geschatte aantallen:

Proef 1 (pilot): 40 dieren (A: 2 groepen met 10 dieren/groep; B: 2 groepen met 10 dieren/groep). Deze aantallen zijn nodig voor de opbouw van het model met verkrijgen van de benodigde normaal waarden voor bloeddruk, het restrictieve vochtbeleid met standaard verdeling voor nieuwe sample size berekening (zie boven)

Proef 2: 114 dieren (6 groepen met 19 dieren per groep), uitgaande van bovenstaande 'worst-case scenario' sample size berekening. NB. mocht de variabiliteit in pilot proef 1 minder zijn (conform onze eerdere proeven bij alleen mannelijke ratten), dan verwachten wij 12 dieren per groep = 72 dieren in het totaal nodig te hebben.

Totaal: 154 dieren + 10% eventuele uitval door instrumentatie = 169 dieren.

Aantal moeders waarmee juveniele rat pups gehuisvest worden uitgaande van gemiddelde nestgrootte en experiment opzet: maximaal 21.

NB. Deze dieren ondergaan geen experimentele handelingen en zullen gebruikt worden voor onderwijsdoeleinden (nog lopende goedgekeurde DEC protocollen).

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: Omdat het hierbij gaat om complexe interacties tussen verschillende organen, zoals de longen, het hart/bloedsomloop en de nieren, het immuunsysteem en pathogenen is het niet mogelijk om zulke mechanismen in een in vitro onderzoek te bestuderen. Tevens is het door gebrek aan mogelijkheden voor controle van de vele variabelen in dit onderzoek niet mogelijk om zulke mechanismen op een directe wijze in mensen te onderzoeken.

Verfijning: We hebben een opzet gekozen waarbij het ongerief voor de dieren zoveel mogelijk wordt beperkt door zorgvuldige keuze van de dosis LPS en gebruik van continue anesthesie tijdens de handelingen en de periode van kunstmatige beademing.

Vermindering: Door de resultaten van eerdere dierproeven met dit model binnen onze onderzoeksgroep te gebruiken, hebben wij het aantal leeftijdscategorieën, en dus aantal benodigde dieren, kunnen beperken tot 2 groepen. Daarnaast kunnen wij door onze al opgedane kennis met de LPS dosering en duur van kunstmatige beademing ook het aantal dieren in de pilot proef beperken. De sample size analyse zullen wij nogmaals verrichten aan de hand van verkregen gemiddelden en standaard deviatie uit de pilot proef (proef 1). Hierdoor zal in ons project het aantal benodigde dieren beperkt worden.

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 zullen tijdens de kunstmatige beademing onder diepe anesthesie zijn, waardoor zij geen pijn of stressprikkelers zullen ervaren. De gekozen dosering van LPS, en dus de mate van ziek zijn/ongerief door longontsteking, is relatief laag. Dit is bewust gekozen omdat enerzijds de dieren niet te ziek moeten zijn voor het succesvol afronden van enkele uren van kunstmatige beademing, en anderzijds omdat onze belangrijkste variabele, de hoeveelheid vocht dat toegediend wordt, nog aantoonbare effecten op ziekte verschijnselen moet kunnen hebben. Dit is belangrijk voor het proof of principle van de wetenschappelijke vraag. Ongerief registratie vindt uiteraard nauwlettend plaats.

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.

Op basis van een uitgebreide literatuursearch in Pubmed en Embase is nagegaan of eerder al dergelijke experimenten zijn uitgevoerd. Naar ons beste weten is dit niet gebeurd.

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

Tracheotomie en canulatie van de staartvene en arteria carotis communis zijn handelingen die pijn veroorzaken. Deze handelingen zullen echter onder diepe injectie anesthesie ([initieel intraperitoneaal en na verkrijgen van intraveneuze toegang intraveneus](#)) en pijnstillende medicatie gedaan worden zodat hierbij geen ongerief verwacht wordt. De diepte van de anesthesie gedurende de kunstmatige beademing wordt gecheckt met een pijnreflex en monitoring van bloeddruk en hartfrequentie.

NB. Van de LPS longontsteking en kunstmatige beademing wordt wel ongerief verwacht maar dit zijn geen pijnprikkels, en vereisen derhalve geen specifieke pijnbestrijding. Wel zal de kunstmatige beademing onder diepe anesthesie plaatsvinden.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

De dieren zullen ongerief hebben van de LPS longontsteking. Hierbij zullen zij benauwdheid ervaren en malaise hebben, mogelijk bestaande uit verminderde eetlust, verminderde activiteit en vachtverzorging. [Dit zal maximaal 24 uur duren, tot de start van beademing onder anesthesie.](#)

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Longontsteking kan koorts en benauwdheid veroorzaken

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

De gekozen dosering van LPS, en dus de mate van ziek zijn/ongerief door longontsteking, is relatief laag. Dit is bewust gekozen omdat enerzijds de dieren niet te ziek moeten zijn voor het succesvol afronden van enkele uren van kunstmatige beademing, en anderzijds omdat onze belangrijkste variabele, de hoeveelheid vocht die toegediend wordt, nog aantoonbare effecten op ziekteverschijnselen moet kunnen hebben. Dit is belangrijk voor het proof of principle van de wetenschappelijke vraag. [De diepte van de anesthesie tijdens beademing zal elke 30 minuten worden gecontroleerd.](#) Gedurende de hele periode van kunstmatige beademing wordt anesthesie gegeven waardoor de dieren geen stress of ongerief zullen ervaren hiervan.

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.

Er zal een ongerief logboek bijgehouden worden die voorziet in een algemene ongerief score voor ratten:

	Score
Uiterlijke kenmerken	
Normaal	1
Verminderde verzorging	2
Piloerectie, afscheiding neus/ogen	3
Vuile, slecht verzorgde vacht	4
Klinische tekenen	
Voedsel en waterinname normaal	0
Tachypneu	1
Irregulaire ademhaling	2
Moeizame ademhaling	3
Cyanose	4
Respons op handeling	
Normaal	0
Licht verminderde of verhoogde respons	1

Verminderde of verhoogde respons	2
Sterk verminderde of verhoogde respons	4

Het humane eindpunt waarbij een dier wordt geofferd [ligt bij score 6 of hoger. Gewichtsverlies is bewust niet opgenomen in de score omdat niet wordt verwacht dat het gewicht veel afneemt in een periode van maximaal 24 uur.](#) Gezien de relatief lage dosering LPS en korte duur van de proef (maximaal 24 uur longontsteking, daarna start diepe anesthesie met kunstmatige beademing voor maximaal 6 uur) verwachten wij in onze proef geen score hoger dan [5](#). Bij een score [van 5](#) zal het dier vaker beoordeeld worden ([viermaal](#) daags [ipv tweemaal daags](#)). Gedurende de periode van kunstmatige beademing wordt regelmatig de pijnreflex beoordeeld om de diepte van anesthesie in te schatten en bij onvoldoende diepte zal hierop worden geanticipeerd [door ophoging van anesthesie dosis onderhoud](#). Tevens wordt de lichaamstemperatuur bijgestuurd m.b.v een warmtemat.

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

We verwachten dat 0% van de dieren het humane eindpunt zal behalen.

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.

De mate van ongerief in dit project wordt voor het belangrijkste deel veroorzaakt door LPS toediening en de daaropvolgende longontsteking. Dit ongerief is voornamelijk licht en kortdurend matig gezien de beoogde lage dosering van LPS en wordt maximaal 24 uur ervaren, waarna kunstmatige beademing onder diepe anesthesie start.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

Om de (primaire) uitkomsten in de longen te kunnen meten is het offeren van de dieren noodzakelijk.

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

Format DEC-advies (02 december 2015)

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van het Ethisch Toetsingskader en de bijbehorende toelichting waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht.

A. Algemene gegevens over de procedure

- 1) Aanvraagnummer
- 2) Titel van het project: [Negatieve effecten van vochtophoping tijdens acute longschade](#)
- 3) Titel van de NTS [Gevaarlijke vochtophoping door schade in longen](#)
- 4) Type aanvraag: [nieuwe aanvraag projectvergunning](#)
- 5) Contactgegevens DEC:

naam DEC	DEC-AMC
telefoonnummer contactpersoon	██████████
e-mailadres contactpersoon	██████████
- 6) Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

ontvangen door DEC	
aanvraag compleet	
in vergadering besproken	07-04-2016
anderszins behandeld	
termijnonderbreking(en) van / tot	
besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen	
aanpassing aanvraag	
advies aan CCD	26-04-2016
- 7) Eventueel horen van aanvrager

Datum	
Plaats	
Aantal aanwezige DEC-leden	
Aanwezige (namens) aanvrager	
Strekking van de vraag / vragen	
Strekking van het (de) antwoord(en)	
Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag	
- 8) Correspondentie met de aanvrager

Datum	
Strekking van de vraag / vragen	
Datum antwoord	
Strekking van het (de) antwoord(en)	
De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag	
- 9) Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)

Aard expertise	
Deskundigheid expert	
Datum verzoek	
Strekking van het verzoek	
Datum expert advies	
Expert advies	
- 10) Advies van IvD

Datum advies IvD	
Strekking advies IvD	

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.
> Ja
Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een melding / een wijziging op een bestaande vergunning.
> nieuwe aanvraag
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren?
> Ja
4. Zijn DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies?
> Nee

C. Beoordeling (inhoud):

1. Overleg de argumenten waarom het een toetsbare eenheid is'. Geef hierbij ook aan of 1) de aanvraag als programma of project getypeerd wordt (Een programma omvat meerdere projecten en heeft een hoger gelegen doel, terwijl een project een concrete onderzoeksvraag heeft met in principe één concrete doelstelling en een helder geformuleerd resultaat), 2) het project coherent is, waarbij alle dierexperimenten logisch samenhangen en nodig zijn om het beoogde concrete resultaat te bereiken en 3) alle stappen in het project voldoende zijn uitgewerkt en geen onzekerheden bevatten, die voor de ethische toetsing relevant zouden kunnen zijn.
Dit project is erop gericht om de negatieve effecten van vochttoediening tijdens acute longschade te onderzoeken. Er wordt gebruik gemaakt van één rattenmodel voor acute longschade wat opgewekt wordt door toediening van de bacteriële celwand component LPS. De onderzoeksgroep heeft uitgebreide ervaring met dit model. In dit experiment zal onderzocht worden of er leeftijdsverschillen zijn in de biologische parameters (waaronder inflammatie, longoedeem, orgaanceldood/schade) na vochttoediening bij acute longschade. Alle stappen zijn goed uitgewerkt, waaronder het gebruikte model, de leeftijd van de dieren, de gebruikte volumes voor vochttoediening, en de duur van de gehele proef, en bevat geen onzekerheden die relevant zouden zijn voor de ethische toetsing. Hierdoor voldoet de aanvraag aan de voorwaarden voor een toetsbare eenheid.
2. Zijn er aspecten in deze aanvraag die niet in overeenstemming zijn met wet en regelgeving anders dan de Wod, zoals bijvoorbeeld de Flora en fauna wet en Wet dieren? Indien van toepassing, leg uit waarom.
> Nee
3. Is/zijn de in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en)?
> Ja

Belangen en waarden

4. Wat is het motiverende doel van het project? (Zie ETK, Doeleinden project pag. 2).
> De hoofddoelstelling is antwoorden te vinden op de volgende vragen (onderdeel van een groot klinisch multicenter onderzoek):
 1. Hoe kan aan ernstig zieke kinderen met ARDS (acute respiratory distress syndrome) die op de intensive care worden beademd, zo weinig mogelijk vocht worden geven, maar toch genoeg voeding, om zo vochtophoping in het lichaam te voorkomen?
 2. Hoe kunnen de negatieve effecten van vochtophoping in het lichaam bij ernstig zieke kinderen met ARDS zoveel mogelijk worden beperkt? Dit is van belang omdat ondanks beperkte vochttoediening bij deze kinderen nog steeds vochtophoping kan ontstaan.

Deze doelstelling vereist inzicht in de biologische processen die optreden tijdens vochtophoping tijdens acute longschade. Hiervoor zal een rattenmodel gebruikt worden waarin biologische parameters onderzocht zullen worden na vochttoediening tijdens acute longschade (waaronder inflammatie, longoedeem, longschade) in jonge ratten ten opzichte van volwassen ratten.
Dit kan op termijn leiden tot vermindering van de negatieve effecten van vochtophoping bij ernstig zieke kinderen met ARDS die beademd moeten worden.

5. Wat is het effect van het onderzoek op het welzijn van mens, dier en omgeving en wetenschappelijke kennis (zie tabel 1 van het ETK)?
> Dit onderzoek zal inzicht verkrijgen in de schadelijke effecten van vochtophoping tijdens ARDS. Deze inzichten kunnen op termijn gebruikt worden om de vochtbehandeling van ARDS patiënten te optimaliseren om deze negatieve effecten te minimaliseren. Daarnaast levert dit onderzoek een bijdrage aan de wetenschappelijke kennis over de onderliggende ziekteprocessen bij vochtophoping tijdens ARDS. Welzijn van dier en omgeving staan niet in het focus van dit onderzoek.
6. Worden de belangen van dieren, consumenten, burgers en omgeving (in termen van waarden) voldoende beschreven of zijn er overige belangen die voor de toetsing relevant zijn (zie tabel 2 van het ETK)? Specificeer de belangrijkste belanghebbenden (kwalitatief en kwantitatief).
> De belangen van ARDS patiënten zijn duidelijk omschreven in het doel van dit onderzoek. ARDS kent weliswaar geen zeer hoge incidentie (1 op 10.000 kinderen en 5 op 10.000 volwassenen) maar hoge mortaliteit (20-45%). Vochtophoping lijkt de cruciale factor voor het negatieve verloop, maar de mechanismen die daaraan ten grondslag liggen zijn nog onbekend. Deze studie beoogt een licht te werpen op deze mechanismen, om daarmee een geïndividualiseerde vochtbehandeling tijdens ARDS mogelijk te maken. Ook de bijdrage die dit fundamenteel onderzoek zal leveren aan meer kennis over de onderliggende ziekteprocessen bij vochtophoping tijdens ARDS, wordt door de DEC als belangrijk bestempeld. Aan belangen van individuele onderzoekers wordt geen aandacht besteed. Deze belangen worden door de DEC ook niet significant geacht voor de ethische afweging. Wel worden maatschappelijke belangen in brede zin aangeduid door te verwijzen naar de substantiële kosten die ARDS voor de samenleving met zich meebrengt.
7. Benoem de waarden die in het geding zijn voor de belangrijkste belanghebbenden.
> Voor de mens gaat het hier om de waarde van minder complicaties ten gevolge van de vochtbehandeling tijdens ARDS. Het belang van de ratten is om in zo gering mogelijke aantallen en met zo min mogelijk ongerief te worden gebruikt in dit onderzoek.
8. Is er sprake van belangwekkende milieueffecten? Zo ja, leg uit waarom.
> bij dit onderzoek worden geen milieubelastende methoden en technieken toegepast. Ook zullen de resultaten geen kennis opleveren die verband kan houden met milieuaspecten.

Proefopzet en haalbaarheid

9. Is het project goed opgezet? Leg uit waarom wel/niet.
> Het project is logisch en stapsgewijs gestructureerd, waarbij eerst een pilot studie wordt gedaan om de restrictieve vochttoediening (om de door ARDS verlaagde bloeddruk te normaliseren) te bepalen in jonge en volwassen ratten. Daarna wordt de experimentele vochtproef uitgevoerd met jonge en volwassen ratten met ARDS die restrictief vocht krijgen of een liberale hoeveelheid vocht. Deze laatste gebaseerd op de normale dagelijkse vochtinname van ratten, maar veel hoger dan het restrictieve volume. Er wordt een controle groep meegenomen in beide leeftijdscategorieën met hetzelfde vochtbeleid maar zonder ARDS. De proef beschikt daarom over de juiste controles.
De DEC vraagt zich wel af of het in alle gevallen mogelijk zal zijn om het vochtvolume dat aan de dieren in de restrictieve groep zal worden toegediend, te bepalen op de aangegeven wijze, namelijk door in dieren met ARDS die ten gevolge van ARDS "mogelijk een lagere bloeddruk hebben dan dieren zonder ARDS" deze bloeddruk weer op peil te brengen door het titreren van vocht. Het getitreerde volume wordt dan het vochtvolume dat zal worden toegediend aan de dieren van de restrictieve groep. De DEC meent dat het aan de IvD is om de resultaten van de eerste pilotexperimenten nauwkeurig te volgen, en erop toe te zien dat het restrictieve vochtvolume veel kleiner wordt gekozen dan het liberale volume, desnoods geheel onafhankelijk van de pilotexperimenten, waarvan het resterende deel dan overbodig zou worden.
10. Zijn kennis en kunde van onderzoekers en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd? Licht toe waar dit uit blijkt?
> De IvD zal erop toezien dat alle personen die bij dit onderzoek betrokken zullen zijn, zowel de analisten en onderzoekers die de experimenten gaan uitvoeren, als de onderzoekers die het project hebben vormgegeven en opgeschreven, voldoen aan de wettelijke eisen van deskundigheid en kennis.
11. Kan de gekozen strategie en experimentele aanpak leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project (*Zie ETK, Haalbaarheid pag. 4*)? Leg uit waarom wel/niet.
> De hoofddoelstelling (inzicht krijgen in de negatieve effecten van vochtophoping tijdens ARDS op de longen) kan behaald worden met deze rattenproeven, vooropgesteld dat de experimenten naar verwachting zullen verlopen. De belangrijkste uitleesparameters zullen immers een beeld geven van de mate waarin vochtophoping (of verhoogde vochttoediening) negatieve effecten hebben op het verloop van de ARDS. Strategie en experimentele aanpak zijn geschikt om het beoogde hoofddoel te bereiken. De onzekerheid bestaat of de vochttoediening wel zal leiden tot een verergering van de ARDS. Deze uitkomst is echter ook zeer waardevol, gezien de onzekerheid of vochttoediening gelimiteerd zou moeten worden of juist niet.

Welzijn dieren

13. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Geef aan of en waarom de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk onderbouwd is.
> Er is geen sprake van bijzondere dieren of omstandigheden
14. Is de kwaliteit van de huisvesting en verzorging volgens bijlage III van de richtlijn? Wordt de kwaliteit van de huisvesting en verzorging, indien afwijkend van bijlage III, voldoende geborgd? Leg uit waarom wel/niet.
> Volgens bijlage III
15. Is het ongerief als gevolg van de dierproeven realistisch ingeschat en geclassificeerd? Leg uit waarom wel/niet.
> Ongriefinschatting is in overleg met de IvD tot stand gekomen, met gebruikmaking van de Toelichting Codering Ongrief
16. Is er sprake van integriteitsaantasting? Leg uit waarom wel/niet (Zie ETK, Waarden, pag. 4).
> De integriteit van de ratten in deze proef wordt aangetast door het induceren van ARDS. Hierdoor hebben de dieren ongerief gedurende maximaal 24 uur, wat het normale functioneren zal beïnvloeden. Daarna worden de ratten onder verdoving nog 6 uur beademd, en wordt het vocht toegediend. Hierna worden de dieren opgeofferd.

3V's

17. Heeft de aanvrager een overzicht gegeven van alle potentiële vervangingsalternatieven en heeft de aanvrager daar een gemotiveerde keuze in gemaakt? Onderschrijft de DEC deze keuze? Leg uit waarom wel/niet (Zie ETK, subsidiariteit, pag. 4).
> Dit onderzoek is niet uit te voeren zonder gebruik van proefdieren, omdat het gaat om een samenspel tussen verschillende organen (hart, longen, nieren), het immuunsysteem en ziekteverwekker. Het beloop van een longontsteking is niet in een laboratorium d.m.v. bijvoorbeeld celweek na te bootsen. De DEC onderschrijft deze keuze. Er is geen in-vitro model beschikbaar dat het effect van vochttoediening op de longontsteking kan nabootsen.
18. Is het aantal te gebruiken dieren realistisch ingeschat? Is er een heldere strategie om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Leg uit waarom wel/niet (Zie ETK, subsidiariteit, pag. 4).
> Het aantal dieren is ingeschat op basis van eerdere ervaringen met dit model. Er is een poweranalyse gedaan met een standaarddeviatie die bepaald is in een experiment met alleen mannelijke dieren. In dit experiment zullen echter mannelijke en vrouwelijke dieren gebruikt worden, wat de variatie kan verhogen. De onderzoeker schat in dat de verhoogde variatie 25% kan zijn en de power analyse gaat uit van deze worst-case variatie. De werkprotocollen die onder dit project zullen worden geschreven, zullen de te gebruiken aantallen dieren na de pilot proef herberekenen en statistisch onderbouwen; de IvD houdt hierop toezicht, en kan ook in die fase consultatie van de statisticus eisen.
19. Is het project in overeenstemming met de vereiste van verfijning van dierproeven en is het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd? Leg uit waarom wel/niet (Zie ETK, subsidiariteit, pag. 4).
> Alle handelingen aan dieren zijn doorgesproken met de IvD, en worden zodanig uitgevoerd dat het ongerief tot een minimum beperkt blijft. De vochttoediening wordt uitgevoerd wanneer de ratten onder verdoving zijn en beademd worden. Hierdoor wordt een additioneel ongerief ten gevolge van de vochttoediening voorkomen.
20. Zijn er redenen om aan te nemen dat, bij wettelijk vereist onderzoek, duplicatie plaats vindt? Zo ja, licht dit toe.
a. Beschikt de aanvrager over voldoende expertise en informatie om tijdens het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt? Leg uit waarom wel/niet.
> nvt

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

21. Worden dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet? Zo nee, is daarvoor een actuele wetenschappelijke onderbouwing? Welke maatregelen zijn verder getroffen om bij fok of aankoop van dieren het aantal in voorraad gedood te beperken (Zie ETK, proportionaliteit en voorzorg, pag. 4)?

> Ondanks dat er enkel ervaring is met mannelijke dieren in dit model, zullen er van beide geslachten gelijke aantallen dieren worden gebruikt. De eventuele toegenomen variatie in het experiment zal bepaald worden aan de hand van de pilot proef. Hierdoor kunnen uiteindelijk meer dieren nodig zijn, dan wanneer het geval zou zijn in een proef met enkel mannelijke dieren.

22. Worden dieren gedood in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef)? Is dit noodzakelijk en wordt een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt (*Zie ETK, proportionaliteit en voorzorg, pag. 3*)? Licht dit toe.

> De dieren worden in het kader van de proef gedood volgens een methode van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU; doden is noodzakelijk omdat de longen en andere organen uit het dier moeten worden gehaald voor verdere analyse.

23. Indien dieren worden gedood, is adoptie of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is (*Zie ETK, proportionaliteit en voorzorg, pag. 3*).

> nvt

NTS

24. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

> Ja, deze is in overleg met de afdeling communicatie van de vergunninghouder bewerkt met het oog op de begrijpelijkheid.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centraal morele vraag (Zie ETK, Probleem definiëren, pag. 9)
(Rechtvaardigt het directe doel van het onderzoek, aangevuld met het uiteindelijke doel van het project, en de haalbaarheid van het project het ongerief dat dieren wordt aangedaan in het voorliggende project?)
> Het directe doel van dit project is het in kaart brengen van de biologische processen die optreden tijdens vochtophoping bij acute longschade. Hiervoor zal een rattenmodel gebruikt worden waarin biologische parameters onderzocht zullen worden na vochttoediening tijdens acute longschade (waaronder inflammatie, longoedeem, longschade) in jonge ratten ten opzichte van volwassen ratten. Het uiteindelijke doel van het project is het verkrijgen van inzicht in de negatieve effecten van vochtophoping bij ernstig zieke kinderen met ARDS die beademd moeten worden.
De centraal morele vraag luidt: rechtvaardigen het wetenschappelijk en maatschappelijk belang van deze doelen het gebruik van maximaal 169 ratten die matig ongerief zullen ondergaan.
2. Weeg voor de ethische afweging de waarden van de verschillende belanghebbenden zoals beschreven in C ten opzichte van elkaar af. Onderbouw dit met moreel relevante feiten (Zie ETK, Waarden, pag. 4 en Weging moreel relevante argumenten, pag. 11).
> De uiteindelijke waarde van dit onderzoek is enerzijds gelegen in het verkrijgen van een beter inzicht in de negatieve effecten van vochttoediening tijdens ARDS, en anderzijds en mede daardoor, in de stap die ermee wordt gezet in de richting van een beter vochtbeleid bij patiënten met ARDS. De belanghebbenden hierbij zijn in de eerste plaats de patiënten met ARDS, maar ook de medische wetenschap in bredere zin heeft belang bij het verkrijgen van deze nieuwe inzichten in tot op heden onbekende mechanismen. De kans dat dit project bijdraagt aan kennis over het effect van vochttoediening of vochtophoping tijdens ARDS, acht de DEC reëel.
Daartegenover staat het gebruik van maximaal 169 ratten, een relatief beperkt aantal, die hoogstens slechts kortdurend matig ongerief zullen ondervinden. Deze aantasting van het belang van de dieren acht de DEC gerechtvaardigd, gezien de waarde van dit onderzoek voor ARDS-patiënten.
3. Beantwoord de centraal morele vraag, gebruik makend van bovenstaande afweging. Motiveer de afweging, zodanig dat deze navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel.
> Rekening houdend met de waarden en belangen van medische wetenschap, toekomstige patiënten en proefdieren zoals hierboven aangegeven, meent de DEC dat het belang van de te verwachten resultaten uit dit project voor de verbetering van de vochtbehandeling tijdens ARDS opweegt tegen het gebruik van 169 ratten en het matige ongerief dat zij zullen ondervinden.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
- De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
 - Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
 - Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...
- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus of op een meerderheids-minderheidsstandpunt. Specificieer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (Zie ETK, Advies pag. 12).

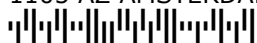
3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (Zie ETK, Proportionaliteit en voorzorg pag. 3, Subsidiariteit pag. 4, Dilemma's pag. 8 en Advies pag. 12).



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 31
1105 AZ AMSTERDAM



**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD118002016527

Bijlagen

2

Datum 28 april 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 26 april 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD118002016527. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

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

Factuur

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

Meer informatie

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

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: 11800

Naam instelling of organisatie: Academisch Medisch Centrum

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

████████████████████

KvK-nummer: 343362777

Straat en huisnummer: Meibergdreef 31

Postcode en plaats: 1105 AZ Amsterdam

IBAN: NL68RABO0136166741

Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Zie bijgesloten procedure voor betaling AMC

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 2016
Geplande einddatum: 1 mei 2021
Titel project: Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade
Titel niet-technische samenvatting: Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade
Naam DEC: DEC AMC
Postadres DEC: Meibergdreef 31
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 935,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

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

Ondertekening

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Amsterdam
Datum: 26 april 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

AMC Crediteurenadministratie
Postbus 4100
1115 ZJ AMSTERDAM


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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD118002016527
Bijlagen
2

Datum 28 april 2016
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur
Factuurdatum: 28 april 2016
Vervaldatum: 28 mei 2016
Factuurnummer: 16700527
Ordernummer: Kostenplaats 0960

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD118002016527	€ 935,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academic Medical Center Amsterdam

Meibergdreef 31
1105 AZ Amsterdam

**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
AVD118002016527

Uw referentie

Bijlagen

Datum 23 mei 2016

Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte

Op 26 april 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade" met aanvraagnummer AVD118002016527. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben.

Welke informatie nog nodig

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

U beschrijft in de bijlage dierproeven 3.4.4.1 een pilotstudie om onder meer de hoeveelheid toe te dienen vocht vast te stellen om een normale bloeddruk te handhaven. Dit volume zal dan gebruikt worden als restrictieve hoeveelheid toe te dienen vocht in de vervolg experimenten. De DEC maakt hierover ook een opmerking in het advies, namelijk dat de hoeveelheid vochtvolume uit de restrictieve groep veel kleiner moet zijn dan die in de liberale groep. Kunt u aan dit verschil een kwantitatieve maat toekennen? Wat is in uw opinie het criterium op basis waarvan u de vervolg experimenten na de pilot studie in kunt zetten? (go/ no go moment?)

In de bijlage dierproeven beschrijft u dat de jonge dieren worden besteld (en geleverd) met een zogend moederdier omdat zij nog niet gespeend zijn op het moment van afleveren. Hierbij beschrijft u dat u rattenpups van 1 geslacht besteld. U beschrijft verder het inzetten van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren; kunt u dan niet complete nesten bestellen waarin zo nodig de verhouding man/ vrouw naar 50/50 is bijgesteld?

Uw aanvraag betreft een project met een looptijd voor 5 jaar. Uit de beschreven experimenten wordt niet duidelijk waarom een dergelijke langdurige looptijd noodzakelijk is. Kunt u dit nader toelichten?

Stuur de ontbrekende informatie op voor 2 juni 2016, dit in verband met de behandeling van uw aanvraag in de eerstvolgende CCD vergadering. U kunt dit

aanleveren via NetFTP. Stuur u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Datum

23 mei 2016

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD118002016527

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



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.centralecommissiedierproeven.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

26 mei 2016, Amsterdam

Geachte leden van de Centrale Commissie Dierproeven,

In reactie op uw vragen aangaande onze projectvergunning dierproeven "Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade" met aanvraagnummer AVD118002016527 zenden wij u de volgende informatie en antwoorden.

Vraag 1:

U beschrijft in de bijlage dierproeven 3.4.4.1 een pilotstudie om onder meer de hoeveelheid toe te dienen vocht vast te stellen om een normale bloeddruk te handhaven. Dit volume zal dan gebruikt worden als restrictieve hoeveelheid toe te dienen vocht in de vervolg experimenten. De DEC maakt hierover ook een opmerking in het advies, namelijk dat de hoeveelheid vochtvolume uit de restrictieve groep veel kleiner moet zijn dan die in de liberale groep.

Kunt u aan dit verschil een kwantitatieve maat toekennen? Wat is in uw opinie het criterium op basis waarvan u de vervolg experimenten na de pilot studie in kunt zetten? (go/ no go moment?)

Zoals vermeld in onze aanvraag, krijgt de liberale groep een vaststaande normale vochtintake van 150 ml/kg/dag (~40 ml/kg per 6 uur). Uitgaande van de gegevens bij vorige proeven binnen onze onderzoeksgroep met ratten met LPS en kunstmatige beademing verwachten wij maximaal 100 ml/kg/dag (~25 ml/kg per 6 uur), maar mogelijk nog een lagere intake van 60 ml/kg/dag (~15 ml/kg per 6 uur), als restrictief volume vochtintake nodig te hebben. Echter, in deel A en B van de pilot (proef 1) zal moeten blijken of en hoe restrictief we kunnen zijn voor beide leeftijdsgroepen uitgaande van de bloeddruk (zoals normaal gedefinieerd in deel A van de pilot) tijdens kunstmatige beademing. Dit kunnen wij dus niet direct overnemen uit voorgaande proeven.

Op deze manier zullen wij het laagst haalbare vochtbeleid kunnen kiezen waarbij de proefdieren (cardiovasculair) stabiel blijven. Onze verwachting is dus dat de restrictieve groep ruim 50% van de normale vochtintake nodig zal hebben. Ons doel is vanzelfsprekend om zo restrictief mogelijk te zijn, om het verschil tussen beide groepen zo groot mogelijk te maken.

Een **no-go** moment na de pilot van het onderzoek (voor voortgang naar proef 2) is als blijkt dat slechts minder dan 25% verschil in de vochtintake tussen de groepen bereikt kan worden. Dit verschil is gekozen aangezien in de klinische praktijk deze afname van vochttoediening ook als een restrictief vochtbeleid wordt aangeduid. Derhalve is een verschil van meer dan 25% nog steeds klinisch relevant, terwijl een kleiner verschil dan 25%te weinig onderscheidend tussen beide behandelgroepen is en als niet klinisch relevant wordt beschouwd.

Vraag 2:

In de bijlage dierproeven beschrijft u dat de jonge dieren worden besteld (en geleverd) met een zogend moederdier omdat zij nog niet gespeend zijn op het moment van afleveren. Hierbij beschrijft u dat u rattenpups van 1 geslacht besteld. U beschrijft verder het inzetten van zowel mannelijke als vrouwelijke dieren; kunt u dan niet complete nesten bestellen waarin zo nodig de verhouding man/ vrouw naar 50/50 is bijgesteld?

De volgende zin: “Het is mogelijk rattenpups te bestellen van één geslacht (met surrogaat moeder). Pups van het andere geslacht zullen dan herverdeeld worden onder andere zogende vrouwelijke ratten”, is foutief blijven staan uit een eerdere versie van onze aanvraag. Onze excuses hiervoor. Wij zullen inderdaad dieren van beide geslachten inzetten en dus ook complete nesten bestellen met beide geslachten.

Vraag 3:

Uw aanvraag betreft een project met een looptijd voor 5 jaar. Uit de beschreven experimenten wordt niet duidelijk waarom een dergelijke langdurige looptijd noodzakelijk is. Kunt u dit nader toelichten?

De looptijd van dit onderzoek hebben wij gesteld op 4 jaar (zie NTS, punt 1.2; de looptijd van 5 jaar zoals aangegeven in het aanvraagformulier had 4 jaar moeten zijn). Deze gekozen periode is ruimer dan wij daadwerkelijk verwachten nodig te hebben voor dit onderzoek vanwege de huidige en geplande werkzaamheden in onze dier-faciliteit en recente voorvallen met infecties in commerciële foklijnen. Op deze manier houden wij rekening met mogelijke onvoorziene vertraging bij de uitvoer van deze experimenten.

Wij hopen u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben voor de verdere beoordeling van ons project.

Met vriendelijke groet,

A black rectangular redaction box covering the signature of the sender.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 31
1105 AZ Amsterdam

**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
AVD118002016527

Uw referentie

Bijlagen
1

Datum 8 juni 2016
Betreft Beslissing Aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 26 april 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade" met aanvraagnummer AVD118002016527. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 23 mei 2016 hebben wij u om aanvullende informatie ter verduidelijking gevraagd. Op 26 mei 2016 heeft u de vragen voldoende beantwoord. De antwoorden zijn toegevoegd aan het dossier en meegewogen in de besluitvorming.

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. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld bij vergunningen met een langere looptijd. Dit om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade" starten. De vergunning wordt afgegeven van 8 juni 2016 tot en met 1 mei 2020. De startdatum wijkt af van uw aanvraag omdat deze in het verleden ligt. De looptijd wijkt af van uw aanvraag maar is in overeenstemming met uw antwoord dd 26 mei 2016 gesteld op 4 jaar.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC AMC gevoegd. Dit advies is opgesteld op 26 april 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Dit advies van de commissie, nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Er worden twee aanvullende voorwaarden gesteld. Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van 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.

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 de rechter kantlijn in deze brief.

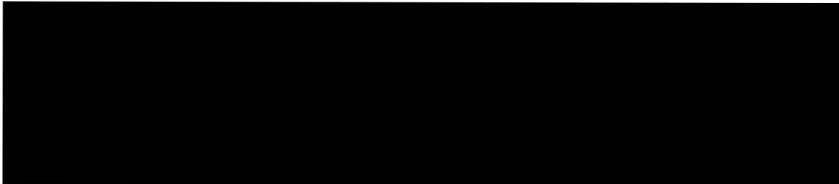
Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel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

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

Meer informatie

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

De Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



ir. G. de Peuter
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: Academisch Medisch Centrum
Adres: Meibergdreef 31
Postcode en woonplaats: 1105 AZ Amsterdam
Deelnemersnummer: 11800

deze projectvergunning voor het tijdvak 8 juni 2016 tot en met 1 mei 2020, voor het project "Negatieve effecten van vocht tijdens acute longschade" met aanvraagnummer AVD118002016527, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC AMC. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 26 april 2016
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen bij digitale indiening op 26 april 2016;
 - b. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen bij digitale indiening op 26 april 2016
 - c. Advies van Dierexperimentencommissie dd 26 april 2016, ontvangen op 26 april 2016;
 - d. De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 26 mei 2016.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Rat LPS ARDS model	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) / wistar rat	169	Matig	Voor de proeven in jonge dieren worden er maximaal 21 moederdieren mee besteld. Deze dieren ondergaan geen handelingen voor dit project en worden nadat de jongen zijn gespeend ingezet voor onderwijsdoelen op lopende DEC protocollen.

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

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

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.

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 verdooving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdooving 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 verdooving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdooving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdooving 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 verdooving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdooving 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

8 juni mei 2016

Onze referentieAanvraagnummer
AVD118002016527

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.

