

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

Versie 2006

Herziene versie

DECNR: 2011-154

Ontvangen: 30-11-2011

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag ²
14-12-2011	Nieuw / Herz.versie / Pilot

VROM/GGONR ³

LNV/CBDNR ⁴

Hoofdproject	CARIM	NUTRIM	Hersenen en gedrag	GROW X	biomaterialen	Ander UM	Geen UM
--------------	-------	--------	--------------------	--------	---------------	----------	---------

Deelproject	1. 2. 3.	1. 2. 3. 4.	1. 2. 3.	1. 2. 3.			
-------------	----------	-------------	----------	----------	--	--	--

Financieel beheerder	
----------------------	--

Budgetnummer	30080000
--------------	----------

Titel van het onderzoek:

Het effect van exogeen surfactant bij beademde schapen met ARDS, met verschillende etiologie, op gaswisseling en longschade.

 startdatum **01-01-2012** einddatum ⁹ **01-01-2016** *Duur van de proef¹⁰: 1 dag*

Naam	Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM)	E-mailadres	Bevoegdheid ⁵	Cap. groep /afdeling
1. Verantwoordelijk onderzoeker (VO)			Art.9	
2. Vervanger VO (VVO)			Art.9	
3. Verantwoordelijk medewerker (VM) GGO ⁷				
4. overige uitvoerenden			Art.12	
			Art. 9	
			Art. 9	
5. PI				

Diergroep	1-8						
ctrl/exp/sham	Ctrl/exp						
Diersoort	44						
Stam							
Construct / mutatie ?	nee						
Herkomst (leverancier) *	06						
Aantal	176						
Geslacht	Vrouwelijk						
Dieren immuuncompetent ?	ja	ja/nee ⁸	ja/nee ⁸	ja/nee ⁸	ja/nee ⁸	ja/nee ⁸	ja/nee ⁸
Leeftijd/gewicht	nvt						
Doel van de proef *	33						
Belang van de proef *	01						
Toxicologisch onderzoek *	01						
Bijzondere technieken *	01						
Anesthesie *	04						
Pijnbestrijding *	04						
Mate ongerief *	02						
Toestand dier einde exp*	01						

1 Verantwoording

Aanvraag dierproef DEC-UM (kaders zijn licht flexibel, maar het geheel is max. 5 pag. versie 2006)

Titel: Het effect van exogeen surfactant bij beademde schapen met ARDS, met verschillende etiologie, op gaswisseling en longschade.

1. Doel van de proef.

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is een frequent voorkomen probleem bij ernstig zieke mensen met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Het inzicht in ARDS is beperkt, mede door de verschillende etiologie die tot ARDS kan leiden, zoals pneumonie, sepsis en trauma. Effectieve therapeutische interventies zijn er maar beperkt en ook hun mate van succes is wisselend. Om meer inzicht in pathofysiologie van ARDS te krijgen en de rol van exogeen surfactant als een therapeutische optie, hebben we een dierstudie bij schapen met ARDS opgezet. Hierbij willen we kijken wat het effect van exogeen surfactant is op gaswisseling en longschade bij ARDS van verschillende etiologie. Dit onderzoek maakt deel uit van meerdere onderzoeken naar beademingsstrategieën en therapeutische interventies bij ARDS vanuit de PICU, waarvan er al twee eerder zijn uitgevoerd. Schapen met ARDS, geïnduceerd op 4 verschillende manieren, aan de beademing krijgen wel of geen surfactant toegediend. Tijdens de studie kijken we naar het effect van surfactant op oxygenatie en ventilatie, d.m.v. bloedgasanalyses. Waarna aan het einde van de studie de schapen geëuthaniseerd worden voor het verkrijgen van brochealveolaire lavage vloeistof en longweefsel voor het bepalen van inflammatoire markers en histologie, ter beoordeling van longschade.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

ARDS is een veel voorkomend probleem, zowel bij volwassenen en kinderen, met nog steeds een hoge mortaliteit (tot 25%) en morbiditeit. Patiënten met ARDS moeten worden opgenomen op een intensive care (IC) en moeten worden beademd. De pathofysiologie en een effectieve behandeling van ARDS zijn hierbij nog niet goed bekend. Onze studie heeft als doel meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie van ARDS en de rol van exogeen surfactant als behandeling van ARDS. De resultaten van onze studie, willen we in de toekomst vertalen naar een humane klinische setting, met als doel een effectievere therapie te bewerkstelligen voor patiënten met ARDS. Waarbij we ook meer inzicht hopen te krijgen voor welke groep patiënten dit nu een goede therapie zou zijn.

3. Alternatieven

Dit onderzoek is niet goed uitvoerbaar op patiënten met ARDS gezien het inhomogene beeld van ARDS, ten gevolge van de wisselende oorzaken, het andere onderliggende lijden en de aanvullende therapieën die noodzakelijk zijn en de uitkomst beïnvloeden. Vandaar de keuze voor een proefdiermodel. Voor dit onderzoek zijn grote zoogdieren de gebruikelijke keuze, ook kijkend naar de literatuur. Hierbij bestaat de keuze uit schapen of varkens. Mede daar hun anatomie en fysiologie van de long het meeste overeenkomen met die van de mens. Daar we de mogelijkheid hadden om schapen uit eerder experiment te gebruiken is de keuze gevallen op (vrouwelijke) schapen.

4. Ethische afweging

ARDS is een veel voorkomend probleem, zowel bij volwassenen en kinderen, met nog steeds een hoge mortaliteit (tot 25%) en morbiditeit. De etiologie en pathofysiologie lijken zeer divers en complex en zijn nog niet goed bekend. Oorzaken van ARDS zijn bv. pneumonie, sepsis en trauma. Pathofysiologisch is er sprake van inflammatie, zowel lokaal als systemisch, surfactant inactivatie en oedeemvorming t.g.v. eiwitlekage. Door dit complexe beeld is een effectieve behandeling van ARDS nog niet voor handen. Om meer inzicht hierin te krijgen en betere, effectievere

behandelingsopties te vinden, hebben we dit onderzoek opgestart. Daar de humane patiëntenpopulatie met ARDS zeer divers is, qua etiologie, onderliggend lijden en aanvullende behandeling, die allen de uitkomst zullen beïnvloeden, is gekozen voor een dierstudie. Hiermee kunnen we meer uniformiteit bereiken en beter materiaal verkrijgen om longschade goed te evalueren. Het verkrijgen van longweefsel bij patiënten met ARDS is moeilijk en riskant. Daar we voor het experiment schapen kunnen hergebruiken ander onderzoek (onderzoek i kunnen we het gebruik van proefdieren op deze manier beperken. Daar de schapen gedurende het gehele experiment gesedeerd zijn en pijnbestrijdende middelen krijgen wordt het ongerief daarnaast tot een minimum beperkt. Het ongerief van de schapen, wat tot het minimum is beperkt, weegt ons inziens op tegen de hierboven genoemde inzichten.

Wetenschap

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is een veel voorkomend probleem op volwassen - en pediatrische intensive care's en komt bij verschillende ziektebeelden voor, zoals pneumonie, sepsis en trauma, met een hoge mortaliteit en morbiditeit. Patiënten met ARDS moeten beademd worden, wat de long niet ten goede komt. Bij ARDS is er sprake van een beschadiging van de alveolaire-capillaire membraan gepaard gaande met inflammatie, ondermeer leidend tot een verminderde hoeveelheid en een verminderde activiteit van surfactant. Het toedienen van exogeen surfactant lijkt dus een mogelijke behandeling. Klinische trials hebben bewezen dat toediening van exogeen surfactant bij een deel van deze patiënten de oxygenatie verbeterd, maar de overleving wordt echter niet verbeterd. De oorzaak hiervan is niet geheel duidelijk. Mogelijk dat het feit dat deze trials altijd gedaan zijn bij heterogene groepen patiënten een rol speelt. Verdere retrospectieve analyse van de resultaten van deze trials heeft uitgewezen dat exogeen surfactant bij ARDS patiënten op basis van een pneumonie mogelijk wel een verbeterde overleving geeft, ten opzichte van andere oorzaken van ARDS. Echter is dit in klinische prospectieve vervolgstudies nooit bewezen kunnen worden. Om meer inzicht te krijgen in de onderliggende pathologie van ARDS en de effectiviteit van exogeen surfactant bij een verschillende etiologie willen wij een dierproefstudie opzetten naar het effect van exogeen surfactant, bij ARDS van verschillende etiologie, op gaswisseling en longschade. Referenties voor klinische gegevens:

- A search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy – F.J.H. Taut, G. Rippin et al. – Chest 2008;134:724-732
- Effect of exogenous surfactant in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial – D.F. Willson, N.J. Thomas, B.P. Markovitz et al. – JAMA 2005;293(4):470-476
- Effect of recombinant SP-C surfactant in a porcine lavage model of acute lung injury – R.G. Spragg, R.M. Smith, K. Harris, J. Lewis and P. Germann – J. Appl. Physiol. 2000;88:674-681

6. Wetenschappelijke beoordeling

Het protocol is beoordeeld door het hoofd _____ : van het _____ en goedgekeurd.

3 Proefdier

Proefdier keuze

7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

Voor dit onderzoek zijn grote zoogdieren de gebruikelijke keuze, daar zij pulmonaal het meest overeenkomen met de mens. Hierbij bestaat de keuze uit schapen of varkens. Daar we de mogelijkheid hadden om schapen uit eerder experiment te gebruiken is de keuze gevallen op (vrouwelijke) schapen. Het betreft hier een acuut terminaal experiment onder anesthesie zonder ontwaken: ongerief 02.

7b. Sexe

Daar wij schapen hergebruiken uit een ander onderzoek, en bij dit onderzoek het om zwangere ooien gaat, zijn al onze schapen van het vrouwelijk geslacht.

7c. Aantallen

Als primaire outcome parameter zullen wij de oxygenatie index ((mean airway pressure (MAP) * FiO_2/paO_2)) gebruiken, als klinische maat voor het effect van de exogene surfactant. Gebaseerd op eerder in vivo data is het te verwachte effect 20-30%, met een spreiding van 30-40%. Met een power van 80% en $\alpha = 0,05$, met een significant verschil tussen de groepen van 30% ($\delta = 30$) en een standaard deviatie van 35% ($\sigma = 35$), wordt de groep grote $n = 21$. ($n = 15.7 * (35/30)^2 = 21,4$) (van Wilgenburg, van Schaick Zillessen 2003). Met per groep 22 schapen en 8 groepen betekent dat dus totaal 176 schapen.

Dierproef

8. Experiment

Bij schapen waarbij ARDS wordt geïnduceerd op verschillende manieren, dienen wij exogeen surfactant toe om te zien welk effect dit heeft op gaswisseling, maar ook op surfactant metabolisme en longschade. De ARDS induceren we op 4 verschillende manieren, namelijk 3 vormen van pulmonale ARDS d.m.v. longlavage (surfactant depletie), albumine toediening pulmonaal (surfactant inactivatie) en HCl toediening pulmonaal (long beschadiging en inflammatie) en 1 vorm van niet-pulmonaal ARDS d.m.v. intraveneus LPS (lipopolysaccharides van E. Coli) toediening. Nadat de ARDS geïnduceerd is, wordt wel of geen surfactant toegediend, hierdoor ontstaan acht groepen. Deze acht groepen zijn:

- Groep 1: ARDS d.m.v. longlavage, geen surfactant (n=21)
- Groep 2: ARDS d.m.v. longlavage, met surfactant (n=21)
- Groep 3: ARDS d.m.v. Albumine pulmonaal, geen surfactant (n=21)
- Groep 4: ARDS d.m.v. Albumine pulmonaal, wel surfactant (n=21)
- Groep 5: ARDS d.m.v. HCl pulmonaal, geen surfactant (n=21)
- Groep 6: ARDS d.m.v. HCl pulmonaal, wel surfactant (n=21)
- Groep 7: ARDS d.m.v. E. Coli toxinen intraveneus, geen surfactant (n=21)
- Groep 8: ARDS d.m.v. E. Coli toxinen intraveneus, wel surfactant (n=21)

Gedurende de proef zullen de schapen beademd worden i.v.m. hun ARDS en gesedeerd en verslapt zijn. Gaswisseling wordt ieder half uur geëvalueerd door middel van bloedsamples. Verder zullen ook bloedsamples worden afgenomen voor het bepalen van inflammatoire mediators. Aan het einde van het experiment, na 24 uur, zal het schaap worden geofferd en zullen de longen voor pathologisch onderzoek gebruikt worden en tevens zullen de longen gebruikt worden voor bepalen van surfactant metabolisme en inflammatoire mediators. Dit betreft een onderzoek vanuit de PICU, deels aansluitend bij eerder longonderzoek vanuit de PICU en deels aansluitend bij de onderzoeksgroep van de die onderzoek doet naar surfactant

metabolisme en longschade bij premature lammeren met IRDS aan de beademing.

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

De schapen zijn gedurende het gehele onderzoek gesedeerd d.m.v. Ketamine (8 mg/kg lichaamsgewicht/u) en Midazolam (0,1 mg/kg lichaamsgewicht/u) continu intraveneus en verslapt d.m.v. Pancuronium (0,1 mg/kg lichaamsgewicht/u) continu intraveneus via een centrale lijn in de vena jugularis. In eerder onderzoek is van deze manier van anesthesie reeds gebruik gemaakt, waarbij de schapen goed gesedeerd waren en er geen negatieve bijwerkingen optraden. (DEC2007-170, DEC2009-167)

9b. Pijnbestrijding

Daar Ketamine naast een sederende – ook een analgetische werking heeft, wordt geen extra pijnstilling toegediend. Daar de schapen gehele het gehele experiment cardio-respiratoir gemonitord worden, kan pijn worden vastgesteld d.m.v. hartactie en bloeddruk. Zo nodig zal extra pijnstilling gegeven worden.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

De schapen zullen gedurende het gehele experiment gesedeerd zijn met Ketamine en Midazolam iv. De dieren zullen niet uit hun anesthesie ontwaken maar onder anesthesie geeuthaniseerd worden door een letale dosis Pentobarbital.

Zieke dieren worden niet in experiment genomen. Iom met de proefdierdeskundige en het CPV zal hiervoor een beleid worden afgesproken.

Indien er gedurende het experiment sprake is van ongerief, die niet te bestrijden is met sedatie/pijnstilling, zal het proefdier vroegtijdig worden geeuthaniseerd. Dit zal op de zelfde wijze gebeuren als dit eigenlijk aan het einde van het experiment had moeten gebeuren. Indien het idee is dat dit ongerief een direct gevolg is van het experiment zal het postmortum deel van het onderzoek wel plaats vinden.



10a. Ongerief

Totaal ongerief = 02, welke met name ontstaat voor de primaire sedatie.

Vervoer naar binnenstal – 02 – duur 30 min

Binnen brengen in OK CPV – 02 – duur 5 min

Inbrengen infuus en primaire sedatie – 02 – duur 5-10 min

Intubatie en oplijnen – 01 – duur 30 min

Induceren ARDS – 01 – duur 30 min-2 uur

Toediening surfactant – 01 – duur 10 min

Bloedafnames – 01 – duur per keer 1 min, 48 keer

Euthanasie -01 – duur 5-10 min

10b. Welzijnsevaluatie

Er wordt een welzijnsdagboek bijgehouden door het CPV en de VO. Eerdere onderzoek hebben hierbij geen problemen opgeleverd.

11. Verzorging en huisvesting

De schapen zullen op het CPV grote dieren gehuisvest en verzorgd worden onder standaard omstandigheden. De dag voor het experiment zullen zij naar de binnenstal vervoerd worden.

Vanaf dat moment zullen zij geen voer meer krijgen, maar wel hebben zij nog toegang tot hooi en water. De proeven worden uitgevoerd op het CPV grote dieren. De onderzoekers zijn aanwezig tijdens de gehele proef. Verder zijn de VO en VVO buiten de proeven telefonisch bereikbaar.

12. Deskundigheid

, verantwoordelijk onderzoeker, is

. Zij heeft ervaring met beademende, gesedeerde patiënten en de complicaties die daarbij kunnen ontstaan. Waarbij zij ook bekwaam is in de technische handelingen die daarbij komen kijken. Sinds 2008 is zij art.9 gekwalificeerd. Verder heeft zij reeds dierproefstudies gedaan met beademde schapen en zal de aangeleerde vaardigheden ook in deze studie toepassen.

, vervangend verantwoordelijk onderzoeker, is en gepromoveerd

op longschade en inflammatie bij beademde premature schapen. En nog steeds bezig met verder onderzoek in dit veld. Hij is een ervaren onderzoeker met internationale reputatie en zowel in de kliniek als in onderzoek bezig met beademde patiënten. is art. 9 gekwalificeerd en heeft uitgebreide ervaring met proefdieronderzoek en de vaardigheden noodzakelijk bij dit onderzoek, mede door zijn klinische werkervaring.

Verder zullen en , beide art. 9 gecertificeerd, participeren in dit onderzoek. Zij participeerden ook reeds in schapenonderzoek van en hebben dus ervaring met beademd schapen. Verder zullen medewerkers van het CPV aan het onderzoek meewerken, die uitgebreide ervaring hebben met proefdieren.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

Aard, frequentie en plaats van toediening, dosering in gewichtshoeveelheden, enz.

Van iedere operatie of techniek dient een SOP als bijlage toegevoegd te worden, waarin exact de gehele procedure beschreven dient te worden: wijze van anesthesie incl. voorbereiding, doseringen, hechtmateriaal, wijze van hechten etc.

Maak zo mogelijk integraal gebruik van geregistreerde SOP's (www.cpv.unimaas.nl) en volsta met verwijzing hiernaar.

Het verdient aanbeveling gebruik te maken van de Code of Practice (van het CPV) en afwijkingen hierop expliciet te vermelden.

SOP

Algemeen

1. Schaap wegen
2. Sedatie schaap dmv intraveneuze injectie met Thiopental 25 mg/kg iv
3. Schaap op zijn rug op tafel met warmwatermatras
4. Intubatie met tube 10,0 met cuff en fixatie tube
5. Aansluiten aan beademing : PC op geleide van Vt, starten met PC 10 above PEEP: PEEP 10, freq 15, Tin 2,0 sec, I:E 1:1, Vt 6 ml/kg, FiO2 1,0
6. Inbrengen lijnen: CVL in v. jugularis en arteriële lijn in a. carotis in aseptische omstandigheden
7. Infuus aansluiten op CVL: Ringers lactaat 5 ml/kg/u, Midazolam 10 mg/u, Ketamine 8 mg/kg/u en Pancuronium 0,1 mg/kg/u.
8. Arteriële lijn aankoppelen aan arteriële bloeddruksysteem
9. Monitor aansluiten
10. 10 min stabilisatie en pre-lavage parameters opnemen en bloedgas afnemen
11. Randomisatie (groep 1-8)
12. ARDS induceren volgens gerandomiseerde groep d.m.v.
 - a. Longlavage:
 - i. 1-4x spoelen met 500 ml/10 kg NaCl 0,9 % van 39C
 - ii. Elke 10 min bloedgascontrole
 - iii. Spoelen elke 10 min herhalen tot PaO2 < 15 kPa (PEEP 10, FiO2 1,0)
 - b. Albumine:
 - i. Albumine 15 mg/kg intratracheaal
 - ii. Elke 10 min bloedgascontrole
 - iii. Tot PaO2 < 15 kPa (PEEP10, FiO2 1,0)
 - c. HCl:
 - i. HCl 4 ml/kg intratracheaal
 - ii. Elke 10 min bloedgascontrole
 - iii. Tot PaO2 < 15 kPa (PEEP10, FiO2 1,0)
 - d. LPS intraveneus:
 - i. Lipopolysacchariden intraveneus 1 mcg/kg/u
 - ii. Elke 10 min bloedgascontrole
 - iii. Tot PaO2 < 15 kPa (PEEP 10, FiO2 1,0)

Groep 1 (= longlavage, geen surfactant)

1. NaCl 0,9% (=placebo) intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Groep 2 (= longlavage, wel surfactant)

1. Surfactant 50 mg/kg intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Groep 3 (= albumine, geen surfactant)

1. NaCl 0,9% (= placebo) intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Groep 4 (= albumine, wel surfactant)

1. Surfactant 50 mg/kg intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Groep 5 (= HCl, geen surfactant)

1. NaCl 0,9% (=placebo) intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Groep 6 (= HCl, wel surfactant)

1. Surfactant 50 mg/kg intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Groep 7 (= LPS iv, geen surfactant)

1. NaCl 0,9% (=placebo) intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Groep 8 (= LPS iv, wel surfactant)

1. Surfactant 50 mg/kg intratracheaal
2. Elke 30 min respiratoire - en cardiovasculaire parameters noteren en bloedgas afnemen

Algemeen

1. Na 24 uur beademen wordt schaap diep gesedeerd en geëuthaniseerd met 50 mg/kg pentobarbital i.v.
2. Bepaling van PV loop met superseringe voor meting compliance
3. Thoracotomie wordt verricht en beide longen worden verwijderd
4. Linker long wordt gelaveerd voor surfactant – en inflammatoire mediators bepaling
5. Rechter long wordt geprepareerd voor histologie
6. Alle lijnen, infusen, tubes etc worden verwijderd, schoongemaakt en bewaard
7. Schaap wordt verder afgevoerd

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer 2011-154, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend

voorzitter DEC-UM

Dierexperimentele commissie (DEC)
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht

Betreft:

DEC 2011-154

"Het effect van exogeen surfactant bij beademde schapen met ARDS met verschillende etiologie op gaswisseling en longschade."

Maastricht, 30-11-2011

Geachte heer/mevrouw,

Naar aanleiding van uw brief d.d. 24-11-2011 (...) met vragen en opmerkingen betreffende mijn DEC protocol 2011-154 stuur ik u deze brief samen met mijn gewijzigde protocol.

In deze brief wil ik u antwoorden op uw vraag 9:

"Punt 8- De DEC vraagt zich af of de groepen 7 en 8 een goed model zijn voor "ARDS", aangezien de toediening van LPS ook vele andere regelmechanismen zal beïnvloeden. Tevens verzoekt de DEC de tijdsperiode aan te geven."

ARDS is een klinisch syndroom gedefinieerd door acuut hypoxemisch respiratoir falen met bilaterale pulmonale infiltraten, zonder cardiale oorzaak. De oorzaak van ARDS is divers. ARDS kan veroorzaakt worden door primair pulmonale oorzaken, zoals pneumonie, aspiratie, inhalatie trauma en verdrinking, en wordt dan pulmonale ARDS genoemd. Maar ARDS kan ook worden veroorzaakt door extrapulmonale oorzaken, zoals sepsis, trauma, brandwonden en postoperatief, welke men dan extrapulmonale of non-pulmonale ARDS noemt. De pathofysiologie van ARDS is nog niet geheel duidelijk, wel lijken inflammatie (zowel lokaal als systemisch), surfactant inactivatie en beschadiging van alveolair epitheel een rol te spelen. Maar hoe deze pathofysiologie zich verhoudt tot de oorzaak is helemaal niet duidelijk. Hierdoor is het ook niet duidelijk wat de beste, efficiëntste therapie is. In literatuurstudies bij ARDS patiënten lijken bepaalde subgroepen van patiënten juist beter op bepaalde therapieën te reageren. Wat betreft exogeen surfactant is er een retrospectieve subanalyse die laten zien dat pulmonaal ARDS, met name pneumonie en aspiratie, beter reageert, dan andere oorzaken van ARDS, zoals sepsis, trauma of chirurgie (1). Echter is dat later in prospectief, klinisch onderzoek niet bevestigd.

In proefdiermodellen proberen we juist meer duidelijkheid te krijgen in deze pathofysiologie, ook in relatie tot de oorzaak. Hiervoor zijn in de literatuur diverse modellen beschreven (2-3). Van deze modellen is grotendeels bekend welke schade zijn induceren, welke pathofysiologische mechanismen op de voorgrond staan en op welke manier zij vergelijkbaar zijn met humane ARDS (3). In onze studie willen we kijken naar het effect van exogeen surfactant op oxygenatie en longschade in ARDS. Daar in de literatuur al een artikel is dat aantoont dat het effect van exogeen surfactant bij verschillende subgroepen verschillend is, is het logisch om verschillende modellen van ARDS te gebruiken. In die studie was er sprake van 3 subgroepen namelijk, sepsis, pneumonie of aspiratie en trauma of chirurgie. Daarom hebben wij gekozen voor de volgende 4 modellen.

Hierbij zijn er 3 pulmonale vormen van ARDS:

1. Longlavage. Hierbij ontstaat surfactant depletie. (verdrinking)
2. Albumine pulmonaal. Hierbij ontstaan surfactant inactivatie.
3. HCL pulmonaal. Hierbij ontstaat alveolair epitheel beschadiging en inflammatie. (aspiratie)

En 1 vorm van extrapulmonale ARDS:

1. LPS intraveneus. Hierbij ontstaat inflammatie. (sepsis)

Natuurlijk is het extrapulmonale model een complex model, maar in literatuur beschreven als een model voor ARDS. Verder is deze vorm van ARDS vergelijkbaar met de sepsis groep die in de subanalyse werd gebruikt. Wij hopen op deze manier prospectief het effect van exogeen surfactant in ARDS aan te tonen in de verschillende groepen. En daarmee meer duidelijkheid te krijgen in de pathofysiologie en therapeutische opties van ARDS. Met als uiteindelijk doel de mortaliteit en morbiditeit van patiënten met ARDS te verbeteren.

Referenties:

1. Taut FJH, Rippin G, Schenk P et al. A search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy. Chest 2008;134:724-732
2. Rosental C, Caronia C, Quinn C, Lugo N, Sagy M. A comparison among animal models of acute lung injury. Crit Care Med 1998;26(5):912-916
3. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2008;295:L379-L399

Tijdspanne:

De inductie van ARDS op de verschillende manieren zal van schaap tot schaap en per manier verschillen. Hiervoor zal men waarschijnlijk enige uren moeten uittrekken. De criteria die bereikt moeten worden voordat de schapen surfactant toegediend krijgen zijn vastgelegd in de SOP. De paO_2 moet < 15 kPa bij een beademing met de volgende instelling: teugvolume 6-8 ml/kg, PEEP 10 cm H₂O, frequentie 15/min, I:E 1:1, FiO₂ 1,0. Hierna krijgen de schapen surfactant of placebo toegediend. Dit zal enkele minuten duren. Hierna zullen de schapen gedurende 24 uur (vanaf surfactant/placebo gift) beademd worden. Na deze 24 uur worden zij geofferd.

Op deze manier heb ik u duidelijk willen maken waarom voor dit protocol gekozen is.

Uw resterende vragen en opmerkingen zijn verwerkt in mijn gewijzigde protocol en met grijs gemarkeerd.

Hopelijk kunt u mijn DEC aanvraag op deze manier goedkeuren.

Met collegiale hoogachting,

Aan:

Ons kenmerk

Doorkiesnummer

Maastricht
10-01-2012

Betreft: Correctie op goedkeuringsbrief 712-11/dd. 20-12-2011.

Project: *Het effect van exogeen surfactant bij beademde schapen met ARDS, met verschillende etiologie op gaswisseling en longschade.*

Verantwoordelijk onderzoeker (VO):

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

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

Projectnummer: 2011-154

Diersoort: schaap

Aantal dieren: 176

Einddatum: 14-12-2015

Uw project staat bij de DEC en CPV geregistreerd onder bovenstaand nummer. Gelieve dieren, die voor dit project bestemd zijn, ook onder dit nummer aan te vragen.

Voorzitter DEC-UM

Voorzitter DEC-UM

DEC-UM

Voorzitter DEC-UM

p/a secretariaat DEC-UM

Secretariaat DEC-UM
T (043)

Bezoekadres

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht