

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

Versie nov. 2005

Herziene versie**DECNR: 2011-051****Ontvangen: 08-04-2011**

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag ₂
29-04-2011	Nieuw / Herz.versie / Pilot

VROM/GGONR ³

LNV/CBDNR ⁴

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

Deelproject	2.						
-------------	----	--	--	--	--	--	--

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

Budgetnummer	3098.2233B
--------------	------------

Titel van het onderzoek:

Verbetering van Cardiale Resynchronisatie Therapie.

startdatum 1 april 2011

einddatum⁹ 1 april 2015Duur van de proef¹⁰: 5 weken

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

Diergroep	1	2					
ctrl/exp/sham	LBTB	LBTB + HF					
Diersoort	21	21					
Stam	Nvt	Nvt					
Construct / mutatie ?	nee	nee					
Herkomst (leverancier) *	05	05					
Aantal	16	17					
Geslacht	m/v	m/v					
Dieren immuuncompetent ?	ja/	ja/					
Leeftijd/gewicht	25-30 kg	25-30 kg					
Doel van de proef *	31	31					
Belang van de proef *	1	1					
Toxicologisch onderzoek *	1	1					
Bijzondere technieken *	1	1					
Anesthesie *	4	4					
Pijnbestrijding *	4	4					
Mate ongerief *	3	5					
Toestand dier einde exp*	1	1					

* VHI-coderingen zie bijlage

Hartfalen is een van de belangrijkste doodsoorzaken in Nederland. Op dit moment leiden in Nederland 200.000 mensen aan HF. Dit aantal zal in de komende 10 jaren stijgen met 43% (bron Nederlandse Hartstichting). Omdat van alle patiënten met HF 25-50% een geleidingsstoornis heeft, kan pacemaker therapie veel bijdragen aan de behandeling van HF. Anderzijds blijkt dat momenteel 30-50% van de patiënten die nu behandeld worden met CRT voor hartfalen hiermee niet geholpen is. Verbetering van CRT is van groot belang, niet alleen omdat dit een relatief dure behandeling is, maar ook omdat het een invasieve behandeling betreft. Het huidige onderzoek kan leiden tot een betere selectie van patiënten die gebaat zijn bij CRT en tevens een effectievere therapie. De dieren ondergaan ernstig ongerief, met name in verband met het induceren van HF. Wij vinden dit gerechtvaardigd in vergelijking met de mogelijke winst voor patiënten en de gezondheidszorg.

5. Wetenschappelijke onderbouwing

Binnen het huidige project willen we twee vragen beantwoorden: 1) Kan het effect van CRT verder versterkt worden door stimulatie van () Kan betere meting van de elektrische en mechanische abnormaliteiten van de linkerkamerwand helpen om het effect van CRT te voorspellen, en daarmee de selectie van patienten die voor CRT in aanmerking komen verbeteren?

1 Preklinische studies hebben aangetoond dat het stimuleren van () door het () system van de firma () de belasting van de linker hartkamer verlaagt door vermindering van de perifere weerstand en bloeddruk. Dit komt waarschijnlijk doordat stimulatie van baroreceptoren een hoge bloeddruk simuleert. Dit wordt doorgegeven aan de hersenstam, die daarop de activiteit van het sympatisch en parasympatisch zenuwstelsel verlaagt cq. verhoogt, wat uiteindelijk resulteert in de verlaging van de perifere weerstand en de bloeddruk. Dit proces lijkt een ideale aanvulling op CRT. De kracht die het hart ontwikkelt moet namelijk in verhouding staan tot de weerstand die het ondervindt om bloed uit te pompen. Bij HF is de contractiekracht verlaagd, terwijl de perifere weerstand verhoogd is door autonome vasoconstrictie. Wij denken dat de verhoging van de contractiekracht door CRT ideaal past bij de weerstandsverlaging door () : zij corrigeren ieder op eigen wijze een deel van het probleem. Op deze manier wordt het hart minder belast en neemt het verbruikt van energie af.

2 NOGA) de harten van patiënten met HF hebben vaak een complexe structuur, met o.a. lokaal sterk verschillende elektrofysiologische eigenschappen en viabiliteit (varierend van geheel gezond tot geheel verlittekend). Verschillende studies wijzen op het belang van informatie over viabiliteit om in te kunnen schatten of een patient gebaat is bij CRT. Vandaar dat er steeds gezocht wordt naar betere technieken om de eigenschappen van het hart in kaart te brengen. Wij willen hier twee methoden nader onderzoeken en vergelijken met elkaar en met de gouden standaard.

a) NOGA-systeem dat in staat is om zowel een elektrische als een mechanische kaart te maken door met een catheter metingen te doen op vele (>100) plaatsen in de hartkamer. De electrogrammen die op al die plaatsen afgeleid worden leveren de elektrische kaart op. Tegelijkertijd wordt via een soort GPS systeem de beweging van de catheter op al die plaatsen omgezet in een mechanische kaart. Deze methode is weliswaar invasief, maar lijkt de potentie te hebben een zeer gedetailleerd integraal beeld van het hart te geven.

b) Nieuwe Speckle Tracking echocardiografische analyse. Met het traceren van de "speckles" in echocardiografische beelden kan de samentrekking (contractie) van het hart lokaal gemeten worden, wat een mechanische kaart op levert. Recent heeft () een nieuw experimenteel systeem ontwikkeld wat een nog hogere resolutie van de mechanische kaart mogelijk zou maken.

Wij willen deze nieuwe methoden uittesten door ze te vergelijken met de standaard elektrische mapping methode en met MRI tagging de huidige gouden standaard op het gebied van mechanische mapping.

Beide studies willen we doen in ons model van linkerbundeltak blok (LBTB) in de hond. In het verleden is gebleken dat ons model voor LBTB in de hond uitstekende informatie geeft over de effecten van resynchronisatie in patienten (o.a. blijkend uit publicaties ^{1 2 3}). Wij willen dit model in twee varianten gebruiken:

- LBTB. Metingen worden in de week na creatie van LBTB verricht en zal onder algehele anesthesie plaatsvinden.
- LBTB + HF. Hartfalen zal worden opgewekt door 4 weken pacen op 210 slagen per minuut. Vervolgens worden de honden opgeofferd volgens hetzelfde protocol als ten tijde van acuut LBTB.

6. Wetenschappelijke beoordeling

Het project is onderdeel van het onderzoek binnen de PI-groep van () en wetenschappelijk beoordeeld en akkoord bevonden door ().

7. Proefdier

7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

De herkomst van de honden is van een erkende fokinstelling buiten Nederland.

Voor dit onderzoek is een groot proefdier essentieel omdat er materialen gebruikt worden (pacemakers, pace-electroden, NOGA systeem en catheterisatie-methoden) die ook in de mens gebruikt worden. De hond is gekozen als species voor de proef omdat het geleidingssysteem in het hart veel beter lijkt op dat van de mens in vergelijking met dat van andere grote proefdieren. In het verleden bleken gegevens uit onze honden experimenten naadloos aan te sluiten op effecten in patienten. Ten slotte zijn de studies, die ten grondslag liggen aan dit project, ook in honden verricht (DEC 2004-126, DEC 2006-015, DEC 2008-026) en gegevens uit die studies zullen dienen als historische controles voor het huidige project.

De dieren zullen aan het eind van het experiment ge-euthanaseerd worden, om monsters van de hartspier te nemen.

7b. Sexe

m/v

7c. Aantallen

Eindpunt van de studie; Kan de pompfunctie van het hart significant verbeteren in de aan- en afwezigheid van CRT. Alle metingen betreffen gepaarde metingen. Op grond van ervaringen met metingen van de pompfunctie weten we dat de s.d. van die metingen 7% is. Het beoogde effect van is 10 %. Bij een alfa van 5% en een power van 80% geeft de formule van Sachs de volgende berekening.

$$F = 15,7 \rightarrow 15,7 * (7/10)^2 = 7,69$$

Voor het LBTB experiment wordt een uitval 15% verwacht. Voor dieren met de combinatie van LBTB + HF wordt een uitval 20% verwacht. Uitval wordt verwacht wegens technische onvolkomenheden en de ontwikkeling van HF.

$$\text{LBTB: } 7,69/0,85 = 9,05 \rightarrow 10 \text{ dieren}$$

$$\text{LBTB + HF: } 7,69/0,80 = 9,6 \rightarrow 10 \text{ dieren}$$

Voor de NOGA studie gaat het om correlatie tussen methoden (en geen verschillen). Van belang is dat per experiment metingen gedaan worden onder vele omstandigheden, wat vele meetpunten per experiment geeft. Vandaar dat we voor studie 2 kunnen volstaan met 5 dieren met LBTB en 5 dieren met LBTB + HF.

Voor het LBTB experiment wordt een uitval 15 % verwacht. Voor dieren met de combinatie van LBTB + HF wordt een uitval 20% verwacht. Uitval wordt verwacht wegens technische onvolkomenheden en de ontwikkeling van HF.

$$\text{LBTB: } 5/0,85 = 5,9 \rightarrow 6 \text{ dieren}$$

$$\text{LBTB + HF: } 5/0,80 = 6,25 \rightarrow 7 \text{ dieren}$$

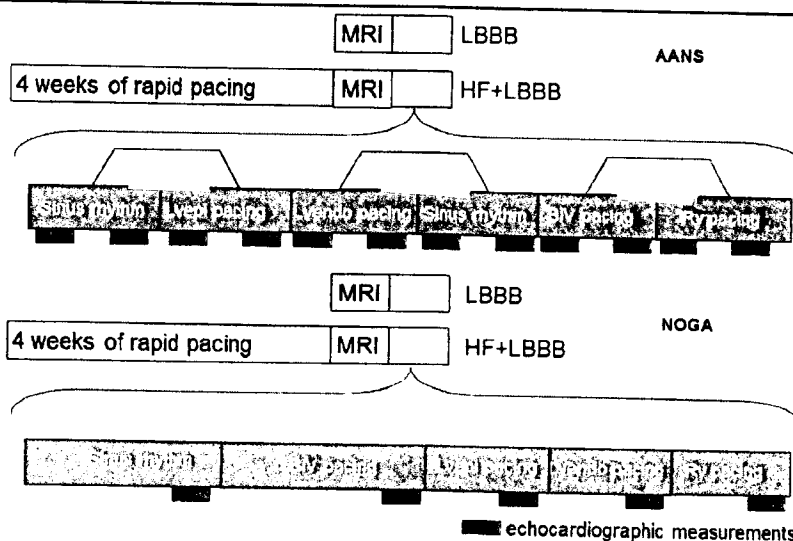
Totaal aantal dieren is 16 dieren met LBTB en 17 met LBTB+HF.

8. Experiment

AANS

LBTB:

Onder algehele anesthesie wordt met een gesloten thorax LBTB gemaakt. Direct hierop volgend zal een MRI scan worden uitgevoerd om met een hoge resolutie de contractiliteit in kaart te brengen. Na minimaal twee dagen herstel zal het opofferingsexperiment worden uitgevoerd. Tijdens het opofferingsexperiment worden uitgebreide hemodynamische en elektrofysiologische metingen verricht, waarvoor het openen van de thorax noodzakelijk is. Deze metingen zullen zowel in de uitgangssituatie (LBTB), als



tijdens pacen op verschillende plaatsen met of zonder /
protocol).

worden verricht (zie schema experimenteel

LBTB + HF:

In deze groep dieren wordt met gesloten thorax LBTB gemaakt en een pacemaker geïmplantéerd om HF te induceren. Hartfalen zal ontstaan door gedurende 2 tot 4 weken op een hoog hart ritme (~210bpm) te stimuleren. Voorafgaande aan, na 2 weken en na 4 weken pacen worden echocardiografische metingen verricht om de ontwikkeling van HF te volgen. Indien nodig zal het hart ritme worden bijgesteld. Vooraf gaand aan het opofferingsexperiment zal een MRI scan worden uitgevoerd om met een hoge gevoeligheid de contractiliteit in kaart te brengen. In de dagen volgend op de MRI scan zal het opofferingsexperiment plaatsvinden. Tijdens het opofferingsexperiment worden uitgebreide hemodynamische en elektrofysiologische metingen verricht, waarvoor het openen van de thorax noodzakelijk is. Deze metingen zullen zowel in de uitgangssituatie (LBTB + HF), als tijdens pacen op verschillende plaatsen met of zonder worden verricht (zie schema experimenteel protocol)

NOGA

LBTB:

Onder algehele anesthesie wordt met een gesloten thorax LBTB gemaakt. Direct hierop volgend zal een MRI scan worden uitgevoerd om met een hoge resolutie lokale contractie patronen weer te geven. Na minimaal twee dagen herstel zal het opofferingsexperiment worden uitgevoerd. Tijdens het opofferingsexperiment worden uitgebreide hemodynamische en elektrofysiologische metingen gedaan in combinatie met het NOGA systeem.

LBTB + HF:

In deze groep dieren wordt met gesloten thorax LBTB gemaakt en een pacemaker geïmplantéerd om HF te induceren. Hartfalen zal ontstaan door gedurende 2 tot 4 weken op een hoog hart ritme (~210bpm) te stimuleren. Voorafgaande aan, na 2 weken en na 4 weken pacen worden echocardiografische metingen verricht om de ontwikkeling van HF te volgen. Indien nodig zal het hart ritme worden bijgesteld. Voorafgaand aan het opofferingsexperiment zal een MRI scan worden uitgevoerd om in hoge resolutie lokale contractie patronen weer te geven. In de dagen volgend op de MRI scan zal het opofferingsexperiment plaatsvinden. Tijdens het opofferingsexperiment worden uitgebreide hemodynamische en elektrofysiologische metingen gedaan in combinatie met het NOGA systeem.

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie:

Gedurende operaties en MRI scan:

- Premedicatie acepromazine 1,5mg/kg en methadon 4mg/kg i.m.
- Inleiding met Nesdonal 10-20 mg/kg (I.V.) en, na intubatie, beademing met zuurstof/ perslucht.
- Onderhoudsanesthesie: Midazolam i.v. (0,25-0,50 mg/kg/h) en Sufentanyl i.v (3-6 µg/kg/h).

Sedatie bij Echo: 1,5mg/kg en methadon 4mg/kg intramusculair

9b. Pijnbestrijding

Tijdens implantatie en openthorax chirurgie verleent Sufentanyl afdoende pijnstilling.

Postoperatieve pijnbestrijding wordt gegeven na een pacemakerimplantatie. Na de pacemakerimplantatie krijgen de honden eenmalig Temgesic (15µg/kg i.m.) toegediend.

Antibiotica: perioperatief 1 gram ampicilline i.v. en 1 gram ampicilline i.m. post-operatief.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

Na beëindiging van de metingen tijdens het opofferingsexperiment wordt een overdosis barbituraat (Euthasate) gegeven.

Indien, in de LBTB + HF dieren ernstige symptomen van HF optreden wordt behandeld met een diureticum (Lasix) en wordt evt. het (hoge) ritme van pacemaker verlaagd.

Humane eindpunten zijn:

- niet behandelbaar HF
- Niet controleerbare infecties.
- Een zichtbare vermagering van de hond. Gewichtsafname kan gemaskeerd worden door oedeem vorming.

Zorg

10a. Ongerief

A en NOGA; LBTB	Duur	Frequentie	Ongerief
Premedicatie	5 min	1x	02
MRI scan + LBTB	4 uur	1x	03
Opofferingspriment	1 Dag	1x	02

en NOGA; LBTB + HF	Duur	Frequentie	Ongerief
Premedicatie	5 min	3x	02
Implantatie Pacemaker + LBTB	3 uur	1x	03
Echo	0.5 uur	3x, Indien nodig ter evaluatie therapeutisch effect van behandeling ernstig HF	02
Bloedafname	5-10min	3x	02
MRI	1 – 1.5 uur	1	03
Ontwikkeling van HF	4 weken	1	05
Opofferingspriment	1 Dag	1	02

Totaal:

LBTB, ongerief score 03

LBTB + HF, ongerief score 05

10b. Welzijnsevaluatie

De ervaring uit project 2008-026 leert dat met een uitval van ~20% rekening gehouden moet worden, met name wegens HF. Indien ernstige symptomen van HF optreden wordt behandeld met een diureticum (Lasix) en wordt evt. het (hoge) ritme van pacemaker verlaagd.

11. Verzorging en huisvesting

Huisvesting zal volgens de wettelijke voorschriften plaatsvinden bij het CPV. De VO en houden toezicht op de conditie van het dier gedurende het experiment. Bij calamiteiten de art.14 functionaris, de VO en overige uitvoerenden waarschuwen.

12. Deskundigheid

Op voorblad is te zien dat alle onderzoekers artikel 9 of 12 zijn. De biotechnici hebben reeds uitgebreide ervaring met deze proefopzet, zoals steriele operaties en aanbrengen LBTB.

13. Standard Operation Procedures (SOP)

1. Ingrepen (steriel)

a. Narcose

Operaties:

Premedicatie acepromazine 1,5mg /methadon 4mg.

Inleiding met Nesdonal en, na intubatie, beademing met zuurstof/ perslucht.

Onderhoudsdosering: Midazolam i.v. (0,25 mg/kg/h) en Sufentanyl i.v (3 mcg/kg/h).

Anesthesie bij MRI: idem aan operaties

Sedatie bij Echo: acepromazine 1,5mg /methadon 4mg

b. LBTB Onder narcose wordt een radiofrequent (RF) ablatie catheter opgevoerd via de a. carotis tot in de linker ventrikel (LV) holte. Op geleide van het röntgenbeeld en van het electrogram afgeleid van de tip van de RF-catheter, wordt de plaats van de linker bundeltak gezocht. Vervolgens wordt ca. 1 min Radiofrequent geableerd bij een temperatuur van 50-60 °C. Indien nodig wordt dit herhaald tot het ECG een LBTB patroon laat zien.

c. Pacemaker plaatsing Bij de dieren van het LBTB + HF protocol wordt op dezelfde dag als de LBTB inductie ook een pacemaker geïmplanteerd. Pacemaker elektroden worden geïmplanteerd in het rechter atrium en rechter ventrikel via een incisie in de v. jugularis. De v. jugularis wordt vervolgens gehecht rondom de elektroden. Een pacemaker wordt geïmplanteerd in een subcutane pocket en de pace elektroden worden subcutaan getunneld naar de pacemaker, en de pocket wordt gesloten.

2. Metingen

a. MRI. Hiervoor wordt het dier onder anesthesie gebracht (SOP 1a). Intraveneuze anesthesie en beademing worden gecontinueerd tijdens transport naar de MRI scanner en gedurende verblijf in de scanner. MRI tagging scans worden gemaakt met gestopte ventilatie (gedurende 10 seconden, afgewisseld met 50 seconden ventilatie). De gehele MRI procedure duurt ca. 1 uur. Na wakker worden, wordt het dier terug gebracht naar de dierstallen.

b. Echocardiografie Deze metingen worden gedaan onder lichte sedatie en op een hiervoor speciaal ontworpen tafel. Tevens worden ECG opnamen gemaakt en 10 ml veneus bloed afgenomen ten behoeve van onderzoek naar biomarkers voor HF.

c. mapping van activatie,

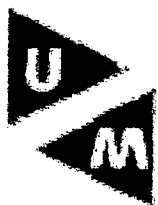
Na linkszijdige thoracotomie wordt er een mapping electrode over de ventrikels heen geschoven, om zo ook de elektrische activatie van het epicard te kunnen meten. Verder worden verschillende pace elektroden aangebracht op de linker ventrikel. Metingen worden verricht tijdens verschillende instellingen van de pacemaker (timing van atriale en ventriculaire stimulatie en tussen stimulatie van de ventriculaire elektroden).

d. Meting van ECG, RV en LV drukmeting.

Deze metingen worden verricht onder narcose (SOP1a). Catheters worden ingebracht in de linker ventrikel, via a. carotis en of a. femoralis, voor meting van linker ventrikel druk. Via de v. jugularis worden een catheter met druksensor opgevoerd tot in de rechter ventrikel en een Swan-Ganz catheter tot in de pulmonaal arterie voor meting van onder andere het hartminuutvolume.

14. Referenties

1. Verbeek XAAM, Auricchio A, Yu Y, Ding J, Pochet T, Vernooy K, Kramer A, Spinelli J, Prinzen FW. Tailoring cardiac resynchronization therapy using interventricular asynchrony. Validation of a simple model. *Am. J. Physiol.* 2006;290:H968-977.
2. Vernooy K, Cornelussen RNM, Verbeek XAAM, Vanagt WYR, Van Hunnik A, Kuiper M, Arts T, Crijns HJGM, Prinzen FW. Cardiac resynchronization therapy restores dyssynchronopathy in canine LBBB hearts. *Eur. Heart J.* 2007;28:2148-2155.
3. Vernooy K, Verbeek XAAM, Cornelussen RNM, Dijkman D, Crijns HJGM, Arts T, Prinzen FW. Calculation of effective VV-interval facilitates optimization of AV-delay and VV-interval in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm.* 2007;4:75-82.



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

voorzitter

p/a Secretariaat DEC-UM

Postbus 616

NL-6200 MD Maastricht

Telefoon: t

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 29-03-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Verbetering van cardiale resynchronisatie therapie*", is op de DEC vergadering van 25 maart 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De duur van de proef op het voorblad is niet juist (dit is de langste periode binnen één project dat één dier in proef is). De DEC verzoekt dit aan te passen.
- De DEC merkt op dat het ongerief binnen groep 2 verschillend kan zijn en verzoekt deze op te splitsen. Het ongerief moet in overeenstemming zijn met punt 10a.
- De code herkomst van de dieren op het voorblad is niet juist. De DEC merkt op dat de zin over de herkomst van de dieren bij punt 7a, onzin is en verzoekt dit aan te passen in "Erkende fokinstelling buiten Nederland" en de code op het voorblad aan te passen.
- Bij punt 6 verzoekt de DEC achter :en punt te zetten en de rest te verwijderen.
- De DEC wenst een onderbouwing voor de power van 90% en verzoekt aan te geven welke formule hier is gehanteerd.
- De DEC verzoekt de afkortingen te verduidelijken.
- Bij punt 8 verzoekt de DEC duidelijk te omschrijven welke verschillende diergroepen(contr/exp) er zijn per vraagstelling en welke handelingen de dieren ondergaan in de verschillende diergroepen. De DEC verzoekt onderscheid te maken tussen acuut LBTB en LBTB met hartfalen. De DEC vraagt zich af bij welke groepen de thorax wordt geopend (SOP in overeenstemming brengen).
- De DEC wil gaarne duidelijker vermeldt zien op welk tijdstip pijnstilling gegeven wordt, hoe lang en hoe vaak.
- Bij punt 10a in de tabel, vraagt de DEC zich af wat bedoeld wordt met "5 in". De DEC verzoekt '3x en indien nodig vaker', beter te definiëren. De DEC verzoekt in de tabel de verschillende groepen (contr/exp) voor beide studies uit te splitsen. De DEC merkt op dat de bloedafnames, beschreven bij punt 13, niet worden benoemd bij punt 10a, de DEC verzoekt dit eveneens aan te passen. Alle handelingen moeten in de tabel worden aangegeven.

- Bij punt 11 verzoekt de DEC aan te geven dat de huisvesting volgens de wettelijke voorschriften zal gebeuren.

Conclusie:

Het project wordt aangehouden.

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 **2011-051**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

DEC

Aan:

n, voorzitter
p/a Secretariaat DEC-UM
Postbus 616
NL-6200 MD Maastricht
Telefoon: (

Uw referentie:

Onze referentie

Maastricht, 29-03-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "Verbetering van cardiale resynchronisatie therapie", is op de DEC vergadering van 25 maart 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De duur van de proef op het voorblad is niet juist (dit is de langste periode binnen één project dat één dier in proef is). De DEC verzoekt dit aan te passen.

De duur van de proef is aangepast op het voorblad. Het langste wat één dier in één project zit is vijf weken.

- De DEC merkt op dat het ongerief binnen groep 2 verschillend kan zijn en verzoekt deze op te splitsen. Het ongerief moet in overeenstemming zijn met punt 10a.

Het ongerief is inderdaad verschillend tussen de groepen. De groepen zijn nu opgesplitst in honden met linkerbundeltakblok en honden met linkerbundeltakblok die hartfalen ontwikkelen. Punt 10a is aangepast. Hierbij zijn de honden in twee groepen verdeeld. (acuut linkerbundeltakblok en linkerbundeltakblok + hartfalen)

- De code herkomst van de dieren op het voorblad is niet juist. De DEC merkt op dat de zin over de herkomst van de dieren bij punt 7a, onzin is en verzoekt dit aan te passen in "Erkende fokinstelling buiten Nederland" en de code op het voorblad aan te passen.

De code van herkomst is aangepast op het voorblad. Punt 7a is eveneens verbeterd.

- Bij punt 6 verzoekt de DEC achter een punt te zetten en de rest te verwijderen.

De overbodige informatie bij punt 6 is achterwege gelaten. Het project is op wetenschappelijke inhoud beoordeeld door

- De DEC wenst een onderbouwing voor de power van 90% en verzoekt aan te geven welke formule hier is gehanteerd.

De berekening van het aantal proefdieren is geherevalueerd. Er is nu uitgegaan van de formule van L. Sachs. Een power van 80%. Het aantal proefdieren dat nodig is voor de AANS studie is: 10 honden met LBTB en 10 honden met LBTB + HF.

In de NOGA studie gaat het om correlaties. Er zijn 5 honden met LBTB en 5 honden met LBTB + HF nodig om deze correlatie te bevestigen/ontkrachten. Gezien een uitval van 15% in de LBTB dieren en een uitval van 20% in de LBTB + HF dieren zijn er in totaal respectievelijk 6 en 7 dieren nodig.

Totaal aantal honden 16 LBTB honden en 17 LBTB + HF → 33 honden.

- De DEC verzoekt de afkortingen te verduidelijken.

Alle afkortingen die in de tekst gebruikt worden zijn nu de eerste keer dat ze voorkomen in de tekst voluit geschreven met de afkorting tussen haakjes erachter. Daarna wordt alleen de afkorting gehanteerd.

- Bij punt 8 verzoekt de DEC duidelijk te omschrijven welke verschillende diergroepen (contr/exp) er zijn per vraagstelling en welke handelingen de dieren ondergaan in de verschillende diergroepen. De DEC verzoekt onderscheid te maken tussen acuut LBTB en LBTB met hartfalen. De DEC vraagt zich af bij welke groepen de thorax wordt geopend (SOP in overeenstemming brengen).

Punt 8 is in zijn geheel herschreven. Er is een duidelijker splitsing per vraagstelling gemaakt. De handelingen die de honden ondergaan zijn uitgesplitst per vraagstelling en diergroep. Er is een duidelijker onderscheid gemaakt tussen honden met LBTB en honden met LBTB + HF geïnduceerd wordt. Per diergroep is aangegeven of er een thoracotomie verricht wordt en de SOPs zijn in overeenstemming gebracht.

- De DEC wil gaarne duidelijker vermeldt zien op welk tijdstip pijnstilling gegeven wordt, hoe lang en hoe vaak.

De pijnstilling is duidelijker aangegeven bij punt 9. Honden waarbij hartfalen wordt geïnduceerd ondergaan een pacemakerimplantatie. Na de implantatie krijgen zij direct éénmalig temgesic (15 µg/kg).

- Bij punt 10a in de tabel, vraagt de DEC zich af wat bedoeld wordt met "5 in". De DEC verzoekt '3x en indien nodig vaker', beter te definiëren. De DEC verzoekt in de tabel de verschillende groepen (contr/exp) voor beide studies uit te splitsen. De DEC merkt op dat de bloedafnames, beschreven bij punt 13, niet worden benoemd bij punt 10a, de DEC verzoekt dit eveneens aan te passen. Alle handelingen moeten in de tabel worden aangegeven.

De tabellen met ongeriefscore zijn bij punt 10a volledig veranderd. De tabellen zijn uitgesplitst per groep, honden met LBTB en honden met LBTB + HF. De bloedafnames zijn opgenomen in de tabellen. Echo's worden drie keer gemaakt in de groepen met hartfalen. Dit kan vaker nodig zijn in het geval van ernstig hartfalen om het effect van de therapie (lasix, pacemakerfrequentie verlagen) te evalueren.

- Bij punt 11 verzoekt de DEC aan te geven dat de huisvesting volgens de wettelijke voorschriften zal gebeuren.

Punt 11 is aangepast. De huisvesting zal volgens de wettelijke voorschriften plaatsvinden bij het CPV.

Conclusie:

Het project wordt aangehouden.

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 **2011-051**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

[

Voorzitter DEC-UM

Aan:

Ons kenmerk

Doorkiesnummer

Maastricht
02-05-2011

Project: *Verbetering van Cardiale Resynchronisatie Therapie.*

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM

Verantwoordelijk onderzoeker (VO):

p/a secretariaat DEC-UM

Hierbij delen wij U mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.

Secretariaat DEC-UM
T (043)

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

Bezoekadres

Projectnummer: 2011-051
Diersoort: hond
Aantal dieren: 33
Einddatum: 29-04-2015

Postadres
Postbus 616
6200 MD Maastricht

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

Vice Voorzitter DEC-UM