

Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM ⁸**Voorblad werkprotocol CPV ⁸**

Versie nov. 2005

DECNR^{1#}: 2011-036**Ontvangen[#]: 09-03-2011**

DEC datum goedkeuring#	Type aanvraag ₂	VROM/GGONR ³	LNV/CBDNR ⁴
	Nieuw		

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

Deelproject							
-------------	--	--	--	--	--	--	-------

Financieel beheerder		Budgetnummer	
----------------------	-------	--------------	-------

Titel van het onderzoek:

Studie naar het gebruik van in combinatie met

startdatum **Maart 2011** einddatum ⁹ **Maart 2015** Duur van de proef¹⁰: **10 weken**

	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. overige uitvoerenden				Art. 12	
4.				Art. 9	
5.				Art. 9	
6.				Art. 9	
7.				PI	

Diergroep	1	2	3	4	5	6	7
ctrl/exp/sham	Exp	Ctrl					
Diersoort	02	02					
Stam	Fisher 344	Fisher 344					
Construct / mutatie ?	-	-					
Herkomst (leverancier) *	02/06	02/06					
Aantal	67	71					
Geslacht	m/v	m/v					
Dieren immuuncompetent ?	Ja	Ja					
Leeftijd/gewicht	> 4 weken / > 150g	> 4 weken / > 150g					
Doel van de proef *	30	30					
Belang van de proef *	01	01					
Toxicologisch onderzoek *	01	01					
Bijzondere technieken *	01	01					
Anesthesie *	04	04					
Pijnbestrijding *	04	04					
Mate ongerief *	04	03					
Toestand dier einde exp*	01/02/03	01/02/03					

* VHI-coderingen zie bijlage

Aanvraag dierproef DEC-UM

Titel: Studie naar het gebruik van in combinatie met therapie.

1. Doel van de proef

Doel van de proef: bepalen of het gebruik van van invloed is op de *in vivo* stabiliteit van het De uitkomsten van deze studie zijn direct toepasbaar in de kliniek.

..... is een relatief nieuwe, niet invasieve methode voor het toepassen van, waarbij het zieke weefsel lokaal wordt wordt op dit moment getest in clinical trials voor de behandeling van goedaardige tumoren. In deze studies wordt er voor en na therapie een gemaakt (meestal met een op) voor lokalisatie en karakterisatie van het te behandelen tumorweefsel. Ondanks dat met met dagelijkse routine plaatsvinden in de kliniek, is het op dit moment niet toegestaan om in te spuiten in dezelfde sessie als de Dit komt doordat de invloed van de op het onbekend is, waardoor het risico bestaat op het vrijkomen van

In dit project zullen 2 experimenten uitgevoerd worden om het effect van het gebruik van tijdens te bepalen:

Experiment 1: van een deel van de spier op de achterpoot van de rat (gastrocnemius spier).

In deze experimenten zal het duidelijk zichtbaar zijn welke uitgehaald kan worden voor van de content. Uit dit experiment kan bepaald worden hoeveel er plaatsvindt door de

Experiment 2: van een tumor. Deze experimenten komen beter overeen met de klinische werkelijkheid betreft In tumoren zal het gebied minder duidelijk gedefinieerd zijn.

2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang



Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie WHO zal kanker vanaf 2010 wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak zijn. Nu sterven de meeste mensen nog aan hart- en vaatziekten. In 2008 zijn circa 12 miljoen mensen gediagnosticeerd met kanker en rond de 7 miljoen mensen stierven aan de ziekte. In 2030 loopt dat aantal volgens de WHO op tot tussen de 20 en 26 miljoen mensen met kanker, waarvan tussen de 13 en 17 miljoen mensen aan de ziekte zullen sterven. Van de 133.022 personen die in 2007 in Nederland overleden, stierven 40.894 personen (30,7%) aan kanker. De verbetering van diagnostiek en therapie van deze ziekte is daarom van groot belang.

Als blijkt dat niet van invloed is op de *in vivo* stabiliteit van, kan de direct voor therapie gemaakt worden. Hierdoor wordt zowel de efficiëntie als effectiviteit van verbeterd.

3. Alternatieven

Om de invloed van uit te zoeken zijn verschillende phantom studies uitgevoerd. Hieruit blijkt dat van niet van invloed is op hun stabiliteit. De *in vivo* stabiliteit van de is echter niet te voorspellen op basis van deze phantom studies. Dit wordt onder andere veroorzaakt doordat als gevolg van de doorbloeding van het behandelde weefsel gestopt wordt. Hierdoor vindt in het behandelde weefsel plaats. Door de langere verblijfsduur van in het lichaam, is het mogelijk dat er meer vrijkomen uit en zich over de rest van het lichaam verspreiden. Omdat vanuit medisch en ethische overwegingen het effect van de aanwezigheid van niet direct in patiënten getest kan worden, komt alleen een diermodel in aanmerking.

4. Ethische afweging

De ontwikkeling van betere en niet-invasieve behandelmethoden voor kanker is van groot belang voor de samenleving. Kanker is een ziekte die ruim een kwart van de Nederlandse bevolking treft..... wordt nu al toegepast in de kliniek voor behandeling van tumoren, maar het effect is nog verre van optimaal. Het gebruik van diermodellen is daarom noodzakelijk voor de ontwikkeling van protocollen voor het effectief behandelen van tumoren. De mogelijkheid om voor de behandeling te gebruiken biedt meer kans op een succesvolle behandeling. Gezien het grote aantal personen dat gebaat is bij een verbeterde behandelingsmethode van kanker, weegt ons inziens de maatschappelijke relevantie op tegen het ongerief van het dier.

5. Wetenschappelijke onderbouwing

..... is een relatief nieuwe, niet invasieve methode voor het toepassen van, waarbij het zieke weefsel lokaal wordt wordt veroorzaakt door Deze kan worden gebruikt om celdood te veroorzaken, zonder daarbij het omliggende weefsel te beschadigen. Dit proces heet en opent nieuwe mogelijkheden voor de behandeling van kanker zonder chirurgisch ingrijpen. In worden technieken gecombineerd: heeft uitstekend voor, wat gebruikt kan worden voor lokalisatie van de tumor en het omliggende weefsel. is daarnaast in staat om in het lichaam van een patiënt zichtbaar te maken. Hierdoor is uitstekend geschikt voor het plannen en controleren van van tumoren met Vervolgens kan de na afloop van de behandeling gebruikt worden om te controleren of alle tumorcellen daadwerkelijk dood zijn. De combinatie van

Bij die vandaag de dag gemaakt worden, wordt gebruik gemaakt van een zijn toxisch voor het menselijk lichaam omdat het al bij lage concentraties Ter voorkoming van een toxische reactie worden voor gebruik in ingepakt in, welke de toxiciteit van het geheel sterk verminderd (.....), en er zijn dan ook meerdere goedgekeurd voor klinisch gebruik. In de jaren 90 is het gebruik van in mensen met een in verband gebracht met

Ook bij het wordt volop gebruik gemaakt van verschillende met wordt op dit moment getest in clinical trials voor de behandeling van tumoren. In deze studies wordt er voor en na therapie een scan gemaakt om voor van het te behandelen tumorweefsel. Deze worden opgenomen door het tumorweefsel waardoor de van het tumorweefsel ten opzichte van het gezonde weefsel duidelijk Hierdoor wordt de kans groter dat de hele tumor wordt en behandeld kan worden.

Ondanks met dagelijkse routine plaatsvinden in de kliniek, is het op dit moment niet toegestaan om in te spuiten in dezelfde sessie als Dit omdat de invloed van de op de stabiliteit van niet bekend is en de aanwezigheid van in het lichaam

In de klinische praktijk komt het erop neer dat wordt gemaakt. Naast een extra last voor de patiënt, heeft dit als grote nadeel dat de patiënt tijdens en gedurende anders is, wat de planning van bemoeilijkt.

In parallel lopende studies DEC2008-186 en DEC2009-126 hebben we een methode ontwikkeld voor van maligne tumoren bij ratten op In dit project willen we deze methode gebruiken om te onderzoeken of het gebruik van vlak voor van invloed is op de *in vivo* stabiliteit van om daarmee een direct klinisch vraagstuk te beantwoorden.

Er zijn verschillende goedgekeurd voor klinisch gebruik Het verschil zit hem bij deze zit. Hierdoor hebben deze andere eigenschappen en verwachten we een verschil in *in vivo* stabiliteit onder In dit onderzoek willen we de stabiliteit van

Om de stabiliteit te onderzoeken zullen ratten vlak voor met een humaan equivalente dosis van geïnjecteerd worden. Op deze manier bevindt er zich een maximale dosis in het te behandelen gebied op het moment van therapie. Binnen na behandeling zal de eerste groep ratten geëuthanaseerd worden, waarna de concentratie van in de weefsels bepaald kan worden met behulp van gebonden aan heeft een volledig andere biodistributie dan Aan de hand hiervan kan bepaald worden welke fractie van het geïnjecteerde nog gebonden is en wat is vrijgekomen uit het

Als gevolg van wordt de Door de langere verblijfsduur van in het lichaam, is het mogelijk dat er meer vrijkomen uit en zich over de rest van het lichaam verspreiden. Om ook dit risico te onderzoeken wordt een tweede groep ratten enkele weken na behandeling geëuthanaseerd en geanalyseerd

In dit project zullen 2 experimenten uitgevoerd worden om het effect van het gebruik van tijdens te bepalen:

Experiment 1: van een deel van de spier op de achterpoot van de rat (gastrocnemius spier).

In deze experimenten zal het duidelijk zichtbaar zijn welke uitgehaald kan worden voor van de content. Uit dit experiment kan bepaald worden hoeveel er plaatsvindt door de

Experiment 2: van een tumor. Deze experimenten komen beter overeen met de klinische werkelijkheid betreft In tumoren zal het gebied minder duidelijk gedefinieerd zijn.

6. Wetenschappelijke beoordeling

Het onderzoek is extern beoordeeld door een internationale wetenschappelijke commissie

7. Proefdier keuze

7a Soort, stam: rat (Fisher 344)

herkomst: leverancier met geregistreerde fok/afleververgunning of afkomstig uit een andere studie (hergebruik).

eindbestemming: dood in het kader van de proef / dood na de proef

7b Sexe:

De sexe van de dieren is voor deze studie niet van belang. Gedurende de experimenten kunnen zowel mannelijke als vrouwelijke ratten worden gebruikt.

7c Aantallen: $67 + 71 = 138$ ratten

Voor het bepalen van de groepsgroottes in experimenten 1 en 2 is gekozen voor een power van $\pi = 90\%$ en een onbetrouwbaarheid van de toets van $\alpha = 0.05$. Dit omdat de uitkomsten van deze studie direct van invloed zijn voor de kliniek. Met behulp van de formule van L. Sachs kan dan de groepsgrootte bepaald worden:

Formule van L. Sachs: $n = 2(z_{\alpha/2} - z_{\pi})^2 * (\sigma/\delta)^2$

Hierbij geldt: $2(z_{\alpha/2} - z_{\pi})^2 = F$.

Voor $\alpha = 0.05$ en $\pi = 90\%$ geldt dat: $F=21.02$

Dus de formule van Sachs kan worden vereenvoudigd tot: $n = 21.02 * (\sigma/\delta)^2$

In beide experimenten zijn we geïnteresseerd naar het effect van het gebruik van De hoeveelheidper weefsel zal worden bepaald aan de hand van De detectielimiet van deze techniek ligt bij Gezien een volledig andere biodistributie heeft dan aan een, verwachten we een signaalverandering ($= \delta$) in de verschillende weefsels van rond de 65% te zien indien vrijkomt uit het We verwachten een relatief grote spreiding ($= \sigma$) doordat we direct na injectie de therapie toepassen en door de hoeveelheid in het bloed sterk kan variëren. Invullen van de formule van Sachs levert dan: $n = 21.02 * (30/65)^2 = 4.5 \rightarrow 5$ dieren per groep op.

Experiment 1: spier

Bij deze experimenten wordt een deel van de gastrocnemius spier We willen de invloed van de aanwezigheid van 3 verschillende onderzoeken. Per willen we op 2 verschillende tijdstippen de biodistributie van hetin het weefsel bepalen (binnen 2 uur en 2 weken na). Per tijdstip per denken we 5 dieren nodig te hebben voor statistische relevantie (zie berekening hierboven) ($3 \text{} \times 2 \text{ tijdstippen} \times 5 \text{ dieren} = 30 \text{ dieren}$). De verwachte uitval door anesthesie, en injectie van de wordt geschat op 10%.

Daarnaast zijn er per voor beide tijdstippen controle dieren nodig waarop geen wordt toegepast ($3 \text{} \times 2 \text{ tijdstippen} \times 5 \text{ dieren} = 30 \text{ dieren}$). We verwachten dat de grootste uitval zal worden veroorzaakt door de anesthesieperiode (ervaring met Fisher 344 ratten, DEC2009-126, DEC2009-186). Dezelfde anesthesieperiode zal worden aangehouden voor de controledieren als voor dieren omdat deze van invloed kan zijn op de biodistributie van Daarom wordt ook voor de controledieren een uitvalpercentage van 10% verwacht.

Aangezien de dieren niet per groep worden ingezet, maar dier voor dier (er kan maar 1 dier in de worden behandeld), wordt de uitval over het totaal aantal dieren berekend.

Benodigd aantal dieren: 60

($a - 0,10$) = 60, $a = 66.7$

Benodigd aantal: 67

Totaal aantal benodigd voor experiment 1: 67

Experiment 2: tumor

Bij dit experiment zijn tumor dragende ratten nodig. Gekozen is voor subcutaan injecteren van de cellijn. Met deze cellijn hebben we ervaring uit DEC2009-126 en DEC2010-021. Ook hier willen we de invloed van de aanwezigheid van 3 verschillende tijdens onderzoeken. Per willen we op 2 verschillende tijdstippen de biodistributie van het in het weefsel bepalen (binnen 2 uur en 2 weken na). Per tijdstip per denken we 5 dieren nodig te hebben voor statistische relevantie (zie berekening hierboven) ($3 \times 2 \text{ tijdstippen} \times 5 \text{ dieren} = 30 \text{ dieren}$). De verwachte uitval door tumorgroei, anesthesie, en injectie van wordt geschat op 15%.

Daarnaast zijn er voor beide tijdstippen controle dieren nodig waarop niet de wordt toegepast ($3 \times 2 \text{ tijdstippen} \times 5 \text{ dieren} = 30 \text{ dieren}$). Dezelfde anesthesieperiode zal worden aangehouden voor de controledieren als voor de dieren. Voor de controledieren wordt een uitvalpercentage van 15% verwacht vanwege tumorgroei.

.....

Benodigd aantal dieren: 60

$(a - 0,15) = 60, a = 70,7$

Benodigd aantal: 71

Totaal aantal benodigd voor experiment 2: 71

8. Experiment

Experiment 1: spier

Met dit experiment zal worden onderzocht of er *in vivo* plaatsvindt ten gevolge van Daartoe zal een voor ratten equivalente dosis aan intraveneus worden ingespoten vlak voor aanvang van Voor zal worden gepland in de gastrocnemius spier in de achterpoot van de rat. Het weefsel in Voor en na behandeling zullen er gemaakt worden van het gebied. Binnen twee uur na injectie van zullen de dieren uit tijdsgroep 1 ge-euthanaseerd worden waarna hartpunctie en biodistributie plaatsvindt. Het dier blijft hierbij het gehele experiment onder anesthesie. Bij de dieren uit deze tijdsgroep zal in de spier duidelijk zichtbaar zijn. Het behandelde volume zal apart worden geanalyseerd op

Om erachter te komen of door het opsluiten van in het behandelde gebied, er meer in het lichaam komt, wordt er een tweede groep ratten 2 weken na behandeling ge-euthanaseerd.

Om het effect van op de biodistributie van te weten te komen moeten we de biodistributie van op dezelfde tijdstippen weten. Daartoe zullen 5 controle dieren per geïnjecteerd waarna ze, zonder behandeling, ge-euthanaseerd zullen worden op dezelfde tijdstippen als de behandelde dieren.

Tijdslijn/controle dieren tijdstip binnen 2 uur na injectie:

0-240 min

I + A E

I: Injectie van via tail-vein catheter vlak voor aanvang van

A: procedure of enkel anesthesie voor de controle dieren

E: Hartpunctie/euthanasie gevolgd door biodistributie

- - -: onder anesthesie (max. 4 uur)

Tijdslijn/controle dieren tijdstip 2 weken na injectie:

0-240 min 2 weken

I + A H E

I: Injectie van via tail-vein catheter vlak voor aanvang van

A: procedure of enkel anesthesie voor de controle dieren

H: Herstelperiode

E: Hartpunctie/euthanasie gevolgd door biodistributie

- - -: onder anesthesie (max. 4 uur)

Experiment 2: tumor

De opzet van experiment 2 komt overeen met de opzet van experiment 1, alleen wordt het experiment nu uitgevoerd op tumordragende ratten. In dit geval kan niet exact het behandelde volume verwijderd worden omdat dit in heterogene tumoren moeilijk zichtbaar is. Echter staat de behandeling van een tumor dicht bij de realiteit in de kliniek. In tumoren kunnen we andere resultaten verwachten dan in spier door het grotere bloedvolume van de tumor evenals een grotere permeabiliteit van de vaatwand. Tijdens experiment 2 zal ipv alleen het behandelde gebied de volledige tumor worden verwijderd en geanalyseerd op de aanwezigheid van

Voor de uitvoering van experiment 2 zijn tumordragende ratten nodig. Als tumormodel is gekozen voor het tumormodel omdat met dit model ervaring is opgebouwd (DEC2009-126). De tumoren zullen subcutaan op de heup van de ratten geïnoculeerd worden. Op deze

manier is de groei van de tumoren gemakkelijk te monitoren. Daarnaast kan de heup van de rat goed geïmmobiliseerd worden in en is er geen last van van het dier.

Voor het induceren van de tumor(en) zullen de ratten op dag 0 subcutaan geïnjecteerd worden met tumorcellen. De groei van de tumor zal minstens twee keer in de week worden gemeten met behulp van een schuifmaat. De experimenten zullen worden uitgevoerd op het tijdstip waarop de tumoren een minimale grootte van 400 mm³ hebben bereikt hebben.

Tijdslijn/controle dieren tijdstip binnen 2 uur na injectie:

0	1-8 weken	0-240 min	
T	M	I + A	E

T: Injectie tumorcellen

M: Monitoren tumorgroei: minstens tweemaal per week

I: Injectie van via tail-vein catheter vlak voor aanvang van

A: procedure of enkel anesthesie voor de controle dieren

E: Hartpunctie/euthanasie gevolgd door biodistributie

- - -: onder anesthesie (max. 4 uur)

Tijdslijn/controle dieren tijdstip 2 weken na injectie:

0	1-8 weken	0-240 min	2 weken	
T	M	I + A	H	E

T: Injectie tumorcellen

M: Monitoren tumorgroei: minstens tweemaal per week

I: Injectie van via tail-vein catheter vlak voor aanvang van

A: procedure of enkel anesthesie voor de controle dieren

H: Herstelperiode

E: Hartpunctie/euthanasie gevolgd door biodistributie

- - -: onder anesthesie (max. 4 uur)

9. Experimentele condities

9a. Anesthesie

De ratten worden onder anesthesie gebracht door het toedienen van isofluraan of sevofluraan (inductie 3-4%, onderhoud 1-2%) i.c.m. Medische Lucht 0,4 l/m als dragergas, in een inslaap-doos en vervolgens met mondkapje.

9b. Pijnbestrijding

In alle gevallen zal pijnbestrijding worden toegepast een half uur voor de start van door toediening van rymadyl=carprofen (subcutane injectie 3-4 mg/kg). 24 uur na de eerste pijnbestrijding toediening, zal zo nodig een extra dosis rymadyl (s.c. 3-4 mg/kg) ingespoten worden om ongerief na ontwaken uit de anesthesie te voorkomen. Wanneer gewenst, kan temgesic=buprenorfine (s.c. 0.05 mg/kg) bijgegeven worden.

9c. Euthanasie en Humane eindpunten

- De dieren worden onder anesthesie geëuthanaseerd door middel van cervicale dislocatie onder gehele anesthesie of een O₂/CO₂ kamer of met een overdosis isofluraan, sevofluraan of pentobarbital. Indien er cervicale dislocatie als euthanasie gekozen wordt, wordt er vooraf bepaald of er voldoende pijnbestrijding is toegepast.

- Uitgangspunt voor de humane eindpunten is de code of practice voor kankeronderzoek (Inspectie W&V, 1999). Bij een gewichtsverlies van meer dan 15%, bij tumoren groter dan 30 cm³, en bij andere macroscopische waarneembare afwijkingen, zoals bloedingen, open wonden, afwijkend neurologisch gedrag en infecties zal, na overleg met de artikel 12 en/of 14 functionaris, worden overgegaan tot voortijdige euthanasie van het dier. Daarnaast zal wanneer de dieren tijdens het experiment tekenen vertonen van pijn en/of ongerief, direct contact worden opgenomen met de artikel 12 en/of 14 functionaris om het beleid te bepalen. Daarbij zal speciaal aandacht worden besteed aan de motoriek van het dier/het gebruik van de achterpoot. Het welzijn van het dier staat voorop.

10a. Ongerief



Experiment 1:

Voor de dieren in experiment 1 die niet ontwaken na handeling:

- inspuiten van onder anesthesie: code 02
- van de spier onder anesthesie: code 03
- euthanasie: code 02

Voor de dieren die het gehele experiment onder anesthesie blijven verwachten we daarom in totaal een matig ongerief (code 03).

Voor de dieren in experiment 1 die ontwaken na behandeling:

- inspuiten van onder anesthesie: code 02
- van de spier onder anesthesie: code 03
- ontwaken na therapie.....: code 04
- euthanasie: code 02

De dieren in dit experiment die ontwaken na behandeling zullen hindering ondervinden van de deels in het bovenbeen. Er is na 2 weken nog geen effect te verwachten door mogelijk Ziekteverschijnselen veroorzaakt door de toxiciteit van zijn niet voor 4 weken waarneembaar. Dit samengevat verwachten we voor deze ratten in totaal een matig tot ernstig ongerief (code 04).

Voor de controledieren:

- inspuiten van onder anesthesie: code 02
- euthanasie: code 02

De controle dieren worden onder anesthesie gebracht en geïnjecteerd met en ondergaan geen behandeling. We verwachten voor deze ratten in totaal een gering/matig ongerief (code 02).

Experiment 2:

Voor de dieren in experiment 2 die niet ontwaken na behandeling:

- inspuiten tumorcellen: code 02
- meten van de tumoren: code 02
- ontwikkeling van de tumor (tot ca. 400-600 mm³): ongeriefcode 02
- inspuiten van onder anesthesie: code 02
- onder anesthesie: code 03
- euthanasie: code 02

Door de aanwezigheid van een tumor verwachten we voor de dieren die het gehele experiment onder anesthesie blijven in totaal een matig tot ernstig ongerief opleveren (code 04).

Voor de dieren die ontwaken na behandeling:

- inspuiten tumorcellen: code 02
- meten van de tumoren: code 02
- ontwikkeling van de tumor (tot ca. 400-600 mm³): ongeriefcode 02
- inspuiten van onder anesthesie: code 02
- onder anesthesie: code 03
- ontwaken na: code 04
- euthanasie: code 02

Door de aanwezigheid van een tumor en het ontwaken na behandeling verwachten we voor deze dieren in totaal een matig tot ernstig ongerief opleveren (code 04).

Voor de controledieren:

- inspuiten tumorcellen: code 02
- meten van de tumoren: code 02
- ontwikkeling van de tumor (tot ca. 400-600 mm³): ongeriefcode 02

- inspuiten van onder anesthesie: code 02
- euthanasie: code 02

Bij de controle dieren verwachten we door de aanwezigheid van een tumor in totaal gering/matig ongerief (code 03).

10b. Welzijnsevaluatie

Eerdere studies met dit tumormodel hebben uitgewezen dat het inspuiten van de tumorcellen samen met de groei van de tumoren en het opmeten ervan een gering/matig ongerief opleveren (code 02). Ervaring met op ratten heeft geleerd dat we een matig tot ernstig ongerief moeten verwachten bij dieren die ontwaken na de behandeling (code 04). Toxiciteit van eventueel door de (onderzoeksvraag van deze studie), wordt niet verwacht gezien het korte tijdsbestek waarin de dieren na behandeling geëuthanaseerd worden.

11. Verzorging en huisvesting

..... De verzorging zal worden uitgevoerd door medewerkers van de Universiteit Maastricht en zal gebeuren volgens standaard richtlijnen. Bij eventuele calamiteiten zal de artikel 12/14 functionaris direct gewaarschuwd worden.

12. Deskundigheid

Ervaren artikel 12 functionarissen van de Universiteit Maastricht zullen het proefdierwerk uitvoeren. Zij zullen worden bijgestaan door de VO en VVO. Zij hebben inmiddels ervaring opgebouwd met bij dieren.

13. Standard Operation Procedures (SOP) (zie bijlage 1)

.....

Relevante literatuur

1.



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:

Uw referentie:

Onze referentie

Maastricht, 01-03-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Studie naar het gebruik van* *in combinatie met*
", is op de DEC vergadering van 25 februari 2011 besproken.

De DEC heeft één enkele vraag:

- Bij punt 7c is de DEC van mening dat wanneer je de statische relevantie van 5 dieren kunt aangeven, je ook een statische onderbouwing kunt geven voor de powerberekening. De DEC ziet dan ook graag een berekening van het aantal benodigde dieren.

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 **2011-036**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM

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

Uw referentie: DEC2011-036

Eindhoven, 14-03-2011

Geachte DEC,

Bij deze de respons op wijzigingsbrief project 2011-036-118:

De DEC heeft één enkele vraag:

- Bij punt 7c is de DEC van mening dat wanneer je de statische relevantie van 5 dieren kunt aangeven, je ook een statische onderbouwing kunt geven voor de powerberekening. De DEC ziet dan ook graag een berekening van het aantal benodigde dieren.

Er is een statistische onderbouwing toegevoegd, gebaseerd op de formule van Sachs (power $\pi = 90\%$, $\alpha = 0.05$, $\delta=65\%$ en $\sigma=30\%$: aantal dieren blijft ongewijzigd).

De aangepaste versie van protocol 2011-036 is toegevoegd (aanpassingen zijn in grijs gemarkeerd).

Hopende uw vraag hiermee voldoende te hebben beantwoord,

V/O

Aan:

DEC-UM
Maastricht

Ons kenmerk

Doorkiesnummer

Maastricht
17-03-2011

Project: *Studie naar het gebruik van*
met

in combinatie

DEC-UM
Voorzitter DEC-UM
p/a secretariaat DEC-UM

Verantwoordelijk onderzoeker (VO):

Secretariaat DEC-UM
T (

Hierbij 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**.

Bezoekadres

Projectnummer: 2011-036
Diersoort: rat
Aantal dieren: 138
Einddatum: 16-03-2015

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