

	Inventaris Wob-verzoek W16-21S								
		wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2016525								
1	Aanvraagformulier				x		x		
2	Projectvoorstel			x					
3	Niet-technische samenvatting oud			x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1			x					
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x					
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3			x					
7	Bijlage beschrijving dierproeven 4			x					
8	Bijlage beschrijving dierproeven 5			x					
9	Bijlage beschrijving dierproeven 6			x					
10	Bijlage beschrijving dierproeven 7			x					
11	DEC-advies				x		x		
12	Ontvangstbevestiging				x		x		
13	Verzoek aanvulling aanvraag + reactie				x		x		
14	Niet-technische samenvatting herzien	x		x					
15	Advies CCD		x						x
16	Beschikking en vergunning				x		x		

25 APR. 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>	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in 10800 ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen										
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Naam instelling of organisatie</td> <td>Universiteit Utrecht</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>3 0 2 7 5 9 2 4</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	KvK-nummer	3 0 2 7 5 9 2 4				
Naam instelling of organisatie	Universiteit Utrecht											
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]											
KvK-nummer	3 0 2 7 5 9 2 4											
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>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Straat en huisnummer</td> <td>Bolognalaan 50</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>12007</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>3501AA Utrecht</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL27INGB0000425267</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>Universiteit Utrecht</td> </tr> </table>	Straat en huisnummer	Bolognalaan 50	Postbus	12007	Postcode en plaats	3501AA Utrecht	IBAN	NL27INGB0000425267	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht
Straat en huisnummer	Bolognalaan 50											
Postbus	12007											
Postcode en plaats	3501AA Utrecht											
IBAN	NL27INGB0000425267											
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Universiteit Utrecht											
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[Redacted] ☐ Dhr. ☒ Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted] ☐ Dhr. ☒ Mw.	Functie	[Redacted]	Afdeling	[Redacted]	Telefoonnummer	[Redacted]	E-mailadres	[Redacted]
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted] ☐ Dhr. ☒ Mw.											
Functie	[Redacted]											
Afdeling	[Redacted]											
Telefoonnummer	[Redacted]											
E-mailadres	[Redacted]											
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">(Titel) Naam en voorletters</td> <td>☐ Dhr. ☐ Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	☐ Dhr. ☐ Mw.	Functie		Afdeling		Telefoonnummer		E-mailadres	
(Titel) Naam en voorletters	☐ Dhr. ☐ 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 | ☐ Dhr. ☐ Mw. |
| Functie | |
| Afdeling | |
| Telefoonnummer | |
| E-mailadres | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- | | |
|---|---|
| ☐ Ja | > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> 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 6 . 2 0 1 6 |
| Einddatum | 3 1 . 0 5 . 2 0 2 1 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- | |
|--|
| Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie |
|--|
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- | |
|--|
| Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie |
|--|
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-------------------------------|
| Naam DEC | DEC Utrecht |
| Postadres | Postbus 85500 3508 GA Utrecht |
| E-mailadres | dec-utrecht@umcutrecht.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? ☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 2.013,00 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
- ☒ beschrijving dierproeven 3.4.4.1 - 3.4.4.7

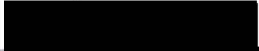
6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). De ondergetekende verklaart:

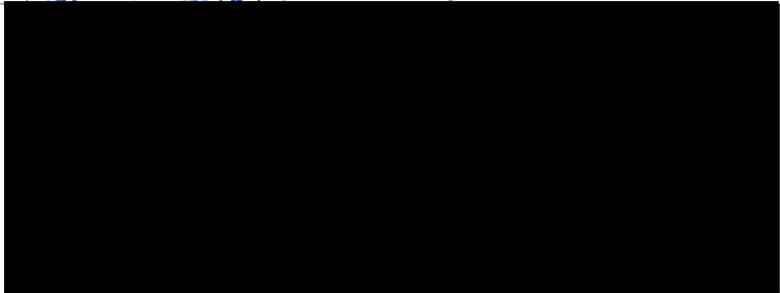
- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam 

Functie 

Plaats Utrecht

Datum 20 - 4 - 2016

Handtekening 



Format Projectvoorstel dierproeven

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

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- ☐ Fundamenteel onderzoek
- ☐ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☒ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek

☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

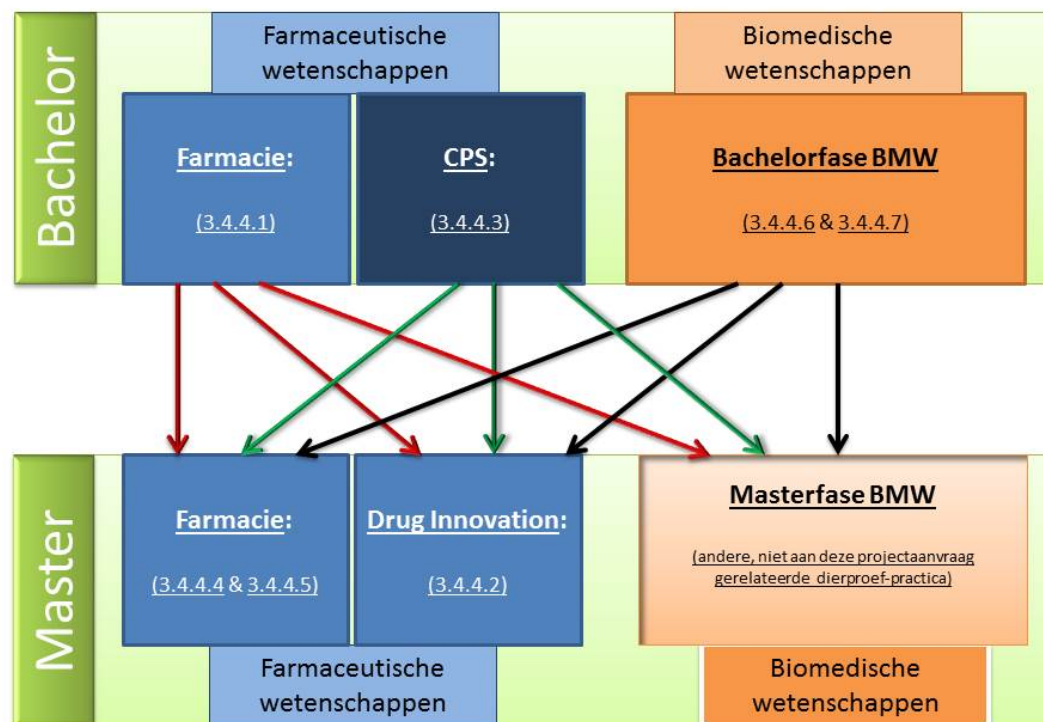
- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
 - Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
 - Geef in geval van 'hoger onderwijs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

Het departement **Farmaceutische Wetenschappen** verzorgt **vier** verschillende opleidingen.

Het betreft de bachelor Farmacie, de bachelor College of Pharmaceutical Sciences (CPS), de Master Drug Innovation en de Master Farmacie.

Studenten kunnen binnen het departement verschillende studietrajecten afleggen. De bacheloropleidingen bieden toegang tot verschillende masteropleidingen (ook buiten het departement), en de masteropleidingen zijn toegankelijk met verschillende bachelors.

Binnen de faculteit Geneeskunde worden studenten in de bachelor **Biomedische Wetenschappen** en de daarop aansluitende master opgeleid tot biomedisch wetenschapper. Er is een mogelijkheid met een afgeronde bachelor van BMW toe te treden tot de Master bij Farmacie en vice versa. In de onderstaande figuur worden de onderlinge verbanden tussen de opleidingen weergegeven. De pijlen geven de doorstroommogelijkheden van de studenten weer, en in de verschillende vakken zijn de practica numeriek weergegeven door vermelding van het corresponderende bijlage-nummer.



Gezien de gelijkenis tussen de invulling en de doelstellingen van de verschillende practica die in dit projectvoorstel worden meegenomen is ervoor gekozen de aanvraag van de verschillende departementen te combineren.

Het grootste deel van de studenten die binnen het departement Farmaceutische wetenschappen hun master afronden worden opgeleid tot apotheker of biomedisch wetenschapper. Bij biomedische wetenschappen wordt het overgrote deel van de studenten opgeleid tot biomedisch wetenschapper.

Binnen elke opleiding is er één cursus waarin proefdieren gebruikt worden, zodat studenten ongeacht hun studietraject ten minste éénmalig een cursus volgen waarin zij te maken krijgen met proefdieren.

Het betreft bij farmaceutische wetenschappen een verplicht blok in de bachelor Farmacie (3.4.4.1), en drie keuzevakken, in de Master Drug Innovation (3.4.4.2), de bachelor van het College of Pharmaceutical Sciences (CPS, Honours onderzoeksbachelor)(3.4.4.3), de Master Farmacie (3.4.4.4 en 3.4.4.5). Bij biomedische wetenschappen worden 2 cursussen in de bachelor geboden (3.4.4.6 en 3.4.4.7).

Gezien het karakter van het beroepsperspectief van de studenten is het aannemelijk dat een groot deel van hen later te maken zal krijgen met dierexperimenteel werk, waarvoor zij dienen te worden opgeleid. De andere studenten, voornamelijk diegenen die kiezen voor een opleiding tot apotheker, zullen in hun latere werkveld niet direct te maken krijgen met dierproeven. Zij zullen echter wel voortdurend indirect met proefdieren te maken hebben omdat geneesmiddelen nog steeds grotendeels getest zullen moeten worden op dieren, iets waarvan wij achten dat het noodzakelijk is dat zij zich dit goed realiseren.

Voor het praktisch onderwijs binnen de departementen wordt gebruik gemaakt van in vitro practica die het werken met levende dieren vervangen. Hierdoor zijn minder proefdieren nodig. In de huidige projectaanvraag gaat het om onderwijs waarbij wordt ingespeeld op de behoefte de studenten minimaal eenmalig in aanraking te laten komen met dierexperimenten, in het kader van hun opleiding. Hierbij vindt voortdurende oriëntatie plaats op nieuwe mogelijkheden tot vermindering, vervanging of verfijning. Het ervaren hoe het is om met dieren te werken draagt bij aan de studie/carrière van iedere student. Het is voor de maatschappij van groot belang dat toekomstig onderzoekers niet alleen vakkundig zijn maar ook op een verantwoorde en weloverwogen manier te werk gaan. In de verschillende bijlages staan doel en uitvoering meer uitvoerig beschreven.

Het is voor deze studenten van het grootste belang dat ze weten en ervaren hoe het is om met proefdieren te werken, hoe farmaca verschillende aspecten van een dier en diergedrag kan beïnvloeden en hoe je dit kunt meten. Deze studenten zullen in hun toekomstig werk vrijwel zeker te maken krijgen met dierexperimenteel werk als direct uitvoerende of als supervisor van een project.

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?

De practica die binnen het departement farmaceutische wetenschappen en biomedische wetenschappen worden gegeven hebben als hoofddoelstelling de studenten inzicht te laten vergaren in aansluiting met de leerdoelen binnen de gegeven cursussen, alsmede hen een introductie in het preklinisch onderzoek te bieden.

3.4.4.1 Dit practicum maakt deel uit van de cursus “Ontstekingen: Het geneesmiddel in chronisch inflammatoire aandoeningen”.

Het practicum heeft met betrekking tot de leerdoelen als hoofddoelstelling de studenten van de bachelor Farmacie inzicht te laten vergaren in hoe complexe organen kunnen reageren op verschillende immunologische mediators, en hoe dit te beïnvloeden is met farmaca. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een orgaanbadopstelling waarin darmmateriaal wordt gebruikt. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

Belangrijke leerdoelen zijn (1) te leren hoe mediators, die vrijkomen bij een allergische respons, van invloed zijn op de contractiliteit van de darm; (2) hoe dit op de juiste wijze te meten en (3) wat de effecten zijn van de agonisten/antagonisten die in deze context worden getest.

Hiervoor worden surplusdieren gebruikt.

Het educatieve aspect van het werken met dierlijk materiaal is van belang omdat de studenten binnen de bachelor farmacie verder niet in aanraking komen met proefdieren/dierlijk materiaal, terwijl hun latere werkveld mede bepaald wordt door onderzoek met proefdieren. Bovendien blijkt uit studentenevaluaties van de practica dat de leeropbrengst van het werken met dierlijk materiaal veel groter is, en ook de discussie hierover meer diepgang geeft. We vinden het belangrijk dat de studenten hier minimaal één keer mee in aanraking komen, omdat het ook een duidelijke bijdrage levert aan de bewustwording van de studenten.

Bij de start van de cursus worden de studenten er op attent gemaakt dat zij alvast moeten nadenken over de te maken ethische afweging. Hier wordt verwezen naar een aantal bronnen waar zij informatie kunnen vergaren over proefdieronderzoek, en er worden verschillende bronnen aangeboden waarmee zij videomateriaal kunnen bekijken van het uit te voeren practicum. Er wordt ook nog een ondersteunend college gegeven ter voorbereiding van het practicum zelf, zodat de studenten weten hoe zij de proeven dienen uit te voeren, en er wordt in de voorbereiding op het practicum ook een college bio-ethiek gegeven. Er zijn voorlopige afspraken gemaakt met de proefdierdeskundige om dit nog meer te benadrukken (in de vorm van een college gegeven door de proefdierdeskundige).

Na afloop vindt altijd een evaluatie plaats waarbij het overgrote deel van de studenten aangeeft dit practicum te waarderen en het gebruik van dierlijk materiaal te rechtvaardigen vindt.

3.4.4.2 Dit practicum maakt deel uit van de cursus Immunofarmacologie.

Het practicum heeft met betrekking tot de leerdoelen als hoofddoelstelling de Masterstudenten Drug Innovation inzicht te laten vergaren in verschillende aspecten van de complexe interactie tussen immuun cellen en de gevormde inflammatoire mediators. Hierbij wordt gebruik gemaakt van muismodellen waarin allergie wordt geïnduceerd, als voorbeeld van chronisch inflammatoire ziekten. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

Belangrijke leerdoelen zijn (1) kennismaking met technieken om luchtwegfunctie te meten, (2) kennismaking met technieken om immuunreacties te bepalen (op macroscopisch niveau); (2) analyse van cytokines en ontstekingscellen in verschillende weefsels met behulp van onder andere ELISA en flowcytometrie cytokines en histochemische technieken.

In deze experimenten kunnen geen surplus dieren gebruikt worden, omdat dieren uit verschillende kooien met elkaar vechten en daarbij vaak de oren beschadigen. In dieren met beschadigde oren is het niet mogelijk de allergische reactie te meten (met micrometer). Ook vrouwelijke dieren zijn niet geschikt omdat de hormooncyclus van invloed is op de sensibilisatie.

Het educatieve aspect van het werken met proefdieren is van belang om de Masterstudenten Drug Innovation op onderzoek-niveau (theoretisch en praktisch) kennis laten maken met de aspecten van preklinisch onderzoek in de immunofarmacologie. Deze groep studenten heeft gekozen voor een opleiding in het geneesmiddelenonderzoek. Om een zo reëel mogelijk beeld te laten krijgen van dit soort onderzoek en hen op een goede manier te onderwijzen hebben we diermodellen nodig.

De experimenten worden van te voren uitgebreid besproken/toegelicht inclusief de ethische overwegingen. Zoals ook in voorgaande jaren zullen we na afloop in de schriftelijke eindevaluatie vragen of men het gebruik van proefdieren in dit keuzevak gerechtvaardigd vindt.

In de afgelopen eindevaluaties gaven de studenten aan deze opzet zeer waardevol te vinden, welke niet vervangen kan worden door het bekijken van een video en/of werken met experimentregistratie.

3.4.4.3 Dit practicum maakt deel uit van de cursus Neuropsychopharmacology.

Het practicum heeft met betrekking tot de leerdoelen als hoofddoelstelling de bachelor studenten van het CPS inhoudelijke, technische kennis van het uitvoeren van een farmacologisch gedragsexperiment te laten verkrijgen. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

Belangrijke leerdoelen zijn (1) het leren uitvoeren van gedragsexperimenten; (2) inzicht vergaren in wat de belangrijke factoren in een dergelijk experiment zijn; (3) het ervaren hoe het is om met dieren te werken.

Er wordt daar waar mogelijk gebruik gemaakt van beschikbare surplusdieren.

Het educatieve aspect van het werken met proefdieren is van belang om de bachelorstudenten van het CPS kennis te laten maken met dieronderzoek. Dit kan in belangrijke mate helpen bij het bepalen van de verdere verloop van de studie/carrière van iedere student. Het is voor de maatschappij van groot belang dat toekomstig onderzoekers niet alleen vakkundig zijn maar ook op een verantwoorde en weloverwogen manier te werk gaan.

De experimenten worden van te voren uitgebreid besproken/toegelicht inclusief de ethische overwegingen. Zoals ook in voorgaande jaren zullen we na afloop in de schriftelijke eindevaluatie vragen of men het gebruik van proefdieren in dit keuzevak gerechtvaardigd vindt. In de afgelopen eindevaluaties gaven de studenten aan deze opzet zeer waardevol te vinden, welke niet vervangen kan worden door het bekijken van een video en/of werken met experimentregistratie.

3.4.4.4 en 3.4.4.5: Deze practica maken onderdeel uit van de cursus Advanced Pharmacology.

Het practicum heeft met betrekking tot de leerdoelen als hoofddoelstelling de Masterstudenten Farmacie inzicht te laten verkrijgen krijgen in de werkingsmechanismen van de belangrijkste farmaca klassen, hun agonist –antagonist interacties, en het kwantificeren daarvan *in vivo* en *in vitro*. Daarnaast zullen zij kritisch te leren kijken naar proefopzet en data interpretatie, en zelf ervaring op te doen met het werken met proefdieren. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

Belangrijke leerdoelen zijn: (1) het belang van dierexperimenteel gedragsonderzoek voor het verkrijgen van inzicht in de relatie tussen hersenfuncties en gedrag; (2) de relevantie van dierexperimenteel gedragsonderzoek als model voor psychiatrische stoornissen bij de mens; (3) enkele kerntechnieken (o.a. hanteren van dieren, observeren van gedrag, gegevensverwerking); (4) Kernproblemen die spelen bij dierexperimenteel onderzoek (o.a. biologische variatie *in vivo* en *in vitro*); (5) wat het bedenken en opzetten van experimenten qua logistiek en planning inhoudt.

Hiervoor worden surplusdieren gebruikt.

Het educatieve aspect van het werken met proefdieren is van belang om de Masterstudenten Farmacie (wie een zeer selecte groep mensen vormen die inmiddels bewust gekozen heeft voor een carrière in het geneesmiddelen onderzoek) inzicht te laten vergaren op het gebied van experimenteel onderzoek die niet op een andere manier te verkrijgen zijn. Het zelf voorbereiden, uitvoeren en uitwerken van de experimenten in deze practica geeft studenten een goed beeld van het vakgebied, inzicht in biologische variatie, rol van experimentator effecten, belang van controle condities en standaardisatie. Inzicht krijgen in de effecten van geneesmiddelen op hersensystemen aan de hand van gedragsobservaties is extra relevant, aangezien het observeren van diergedrag bij het werken met proefdieren altijd belangrijk is voor het dierenwelzijn en de kwaliteit van de proef. Al deze aspecten zijn van belang om zelf kwalitatief goed onderzoek te leren uitvoeren, maar ook om een kritische houding te kunnen ontwikkelen ten aanzien van interpretatie en validiteit van experimenteel

verkregen data in het algemeen.

De experimenten worden van te voren uitgebreid besproken/toegelicht inclusief de ethische overwegingen. Zoals ook in voorgaande jaren zullen we na afloop in de schriftelijke eindevaluatie vragen of men het gebruik van proefdieren in dit keuzevak gerechtvaardigd vindt. In de afgelopen eindevaluaties gaven de studenten aan deze opzet zeer waardevol te vinden. Hierbij is gebleken dat het werken met levende dieren/levend materiaal een grotere leeropbrengst heeft, en niet vervangen kan worden door het bekijken van een video en/of werken met experimentregistratie

3.4.4.6: Dit practicum maakt deel uit van de jaarlijkse cursus Advanced Neuroscience.

Het practicum heeft met betrekking tot de leerdoelen als hoofddoelstelling de bachelor studenten van biomedische wetenschappen te leren hoe de logistiek, uitvoering en planning van een dierproef in zijn werk gaat. Het practicum is zodanig opgezet, dat de studenten binnen drie proeven kennis maken met verschillende componenten van gedragsonderzoek, te weten; een experiment met muizen en een met ratten, een experiment automatische en een met hand-gescoorde data analyse, een experiment met farmacologische interventie en een niet-farmacologisch experiment. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

Belangrijke leerdoelen hierbij zijn: (1. het belang van dierexperimenteel gedragsonderzoek voor het verkrijgen van inzicht in de relatie tussen hersenfuncties en gedrag, 2. de relevantie van dierexperimenteel gedragsonderzoek als model voor psychiatrische stoornissen bij de mens, 3. enkele kerntechnieken (o.a. hanteren van dieren, observeren van gedrag, gegevensverwerking), 4. Kernproblemen die spelen bij dierexperimenteel gedragsonderzoek (o.a. biologische variatie), en 5. wat het bedenken en opzetten van een gedragsexperiment qua logistiek en planning inhoudt.

Hiervoor kunnen enkel intacte dieren worden gebruikt. Er wordt daar waar mogelijk gebruik gemaakt van surplusdieren. In één van de onderdelen van het practicum is dit gezien de proefopzet niet mogelijk.

Het educatieve aspect van het werken met proefdieren is van belang omdat de kans zeer groot is dat de Biomedische bachelor studenten tijdens hun latere beroepsuitoefening met proefdieren zullen gaan werken is het derhalve wenselijk dat ze tijdens hun opleiding ervaring met proefdieren opdoen. Bovendien wordt het onderwijs zo dichtbij de dagelijkse praktijk van biomedisch onderzoek gegeven.

Het practicum wordt door de deelnemers geëvalueerd, waarbij is voorgaande jaren door de overgrote meerderheid wordt aangegeven dat het uitvoeren van het practicum met proefdieren veel leerzamer en effectiever te vinden dan d.m.v. video-opnames. Hierover is indertijd overleg geweest met het NKCA, dat aangaf ervaring met proefdieren voor BMW-studenten essentieel te vinden. Verder is het practicum dusdanig opgezet dat het aantal benodigde dieren minimaal is, een verdere vermindering is niet mogelijk (zie A). De experimenten worden al jarenlang uitgevoerd binnen deze afdeling en zijn helemaal uitontwikkeld. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

De experimenten worden van te voren uitgebreid besproken/toegelicht inclusief de ethische overwegingen.

Zoals ook in voorgaande jaren zullen we na afloop in de schriftelijke eindevaluatie vragen of men het gebruik van proefdieren in dit keuzevak gerechtvaardigd vindt. In de afgelopen eindevaluaties gaven de studenten aan deze opzet zeer waardevol te vinden, welke niet vervangen kan worden door het bekijken van een video en/of werken met experimentregistratie

3.4.4.7: Het project betreft een practicum in de keuzecursus General Pharmacology (Algemene Farmacologie).

Het practicum heeft met betrekking tot de leerdoelen als hoofddoelstelling de bachelor studenten van biomedische wetenschappen te leren vaststellen wat

het gedragsprofiel van psychofarmaca is. Het practicum omvat twee practicum-onderdelen waarbij proefdieren worden gebruikt, te weten (1) Open veld test en (2) Screening van psychofarmaca. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

De leerdoelen van het practicum zijn: (1) vaststellen, aan de hand van eigen observaties aan het gedrag van ratten na toediening van psychofarmaca, wat het gedragsprofielen van de farmaca zijn. Door het door de student waargenomen profiel te vergelijken met gegeven werkingsprofielen van zes psychofarmaca stelt de student zelf vast welk farmacon aan de ratten is toegediend; (2) aan de hand van de observaties en de gegeven effecten verdieping van eerder verworven (theoretische) kennis van en inzicht in de werkingsmechanismen van de klassen van psychofarmaca waartoe de farmaca behoren; (3) inzicht verkrijgen in de mogelijkheden en moeilijkheden betreffende de ontwikkeling van nieuwe psychofarmaca; (4) inzicht verkrijgen in het fenomeen biologische variatie; (5) kennis maken met het uitvoeren van gedragsonderzoek met proefdieren.

Het educatieve aspect van het werken met proefdieren is van belang om de Biomedische bachelor studenten middels het in vivo practicum kennis te laten maken met gedragsonderzoek met proefdieren. Gedragsonderzoek is een belangrijk onderdeel van neurowetenschappelijk onderzoek. A.d.h.v. dit practicum maakt de student in de bachelor fase al kennis met in onderzoek met proefdieren. Dit draagt bij aan een beter overwogen keuze voor een vervolg (master)opleiding.

De experimenten worden van te voren uitgebreid besproken/toegelicht inclusief de ethische overwegingen. Om de mening van deelnemende studenten te peilen wordt elk jaar het practicum geëvalueerd. Uit deze evaluaties blijkt dat de een grote meerderheid van de deelnemers het practicum dat het gebruik van proefdieren gerechtvaardigd is.

3.3 Belang

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

De deel van de studenten die binnen het departement Farmaceutische wetenschappen worden opgeleid zal later zelf werkzaam zijn in het preklinisch onderzoek. Daarom is het nodig dat er onafhankelijk van het instroompunt (bachelor, master) een cursus wordt geboden waarin deze studenten daarop kunnen voorbereid.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

De plaats van de practica binnen de opleidingen wordt hieronder per practicum uiteengezet.

Binnen de opleiding farmacie stromen vanuit de bachelor veel studenten door naar de master farmacie, waarbij studenten uiteindelijk kiezen om opgeleid te worden tot apotheker. Veel van deze studenten zal gedurende de rest van hun opleiding geen onderwijs meer volgen waarin dierproeven een rol spelen, terwijl deze mensen later werkzaam zullen zijn in een sector die direct afhankelijk is van proefdieronderzoek. Daarom achten wij het raadzaam dat zij er in ieder geval tijdens de bachelor mee in aanraking komen.

Binnen de master farmacie voorziet het keuzevak in de behoefte verdere verdieping aan te brengen in het onderwijs aangaande preklinisch onderzoek voor de selecte groep studenten die binnen deze master kiest voor geneesmiddelenonderzoek. De bachelor studenten van het CPS en de masterstudenten van Drug Innovation worden opgeleid tot (biomedisch) onderzoekers. De bachelor CPS en de Master Drug Innovation zijn erop gericht studenten op te leiden om innovatieve en nieuwe medicijnen te gaan ontwikkelen. Om de studenten hierop voor te bereiden is het logisch dat zij ook worden onderwezen in het preklinisch onderzoek.

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

3.4.4.1: orgaanbad studie cavia

3.4.4.2: muismodel voor allergisch astma

3.4.4.3: psychofarmacologisch gedragsonderzoek rat

3.4.4.4: orgaan bad studie cavia

3.4.4.5: psychofarmacologisch gedragsonderzoek rat

3.4.4.6: gedragsonderzoek muis en rat

3.4.4.7: gedragsonderzoek rat

3.4.4.1: Het orgaanbad-practicum heeft als hoofddoelstelling de studenten inzicht te laten vergaren in hoe complexe organen kunnen reageren op verschillende mediators, aansluitend op de leerdoelen binnen het blok. Belangrijke leerdoelen zijn (1) te leren hoe mediators, die vrijkomen bij een allergische respons, van invloed zijn op de contractiliteit van de darm; (2) hoe dit op de juiste wijze te meten en (3) wat de effecten zijn van de agonisten/antagonisten die in deze context worden getest. Daarnaast voorziet het practicum in de behoefte studenten binnen de bachelor tenminste éénmalig te laten werken met dierlijk materiaal.

3.4.4.2: Het keuzevak Immunofarmacologie geeft een introductie in het preklinisch geneesmiddel onderzoek. We hopen de studenten daarmee een beeld te geven van deze onderzoeksrichting. Belangrijke leerdoelen zijn (1) kennismaking met technieken om luchtwegfunctie te meten, (2) kennismaking met technieken om immuunreacties te bepalen (op macroscopisch niveau); (2) analyse van cytokines en ontstekingscellen in verschillende weefsels met behulp van onder andere ELISA en flowcytometrie cytokines en histochemische technieken.

3.4.4.3: De algemene doelstelling van dit practicum is de studenten te laten kennismaken met Psychofarmacologisch dieronderzoek. Belangrijke leerdoelen zijn (1) het leren uitvoeren van gedragsexperimenten; (2) inzicht vergaren in wat de belangrijke factoren in een dergelijk experiment zijn; (3) het ervaren hoe het is om met dieren te werken. Niet alleen de kennis en vaardigheden die met de uitvoering van verschillende technieken en gedragstesten verkregen wordt is hier van belang, het gaat hier ook om de ervaring die samenhangt met het werken met proefdieren. De studenten van het College of Pharmaceutical Sciences (CPS) worden opgeleid tot biomedische onderzoekers. In een groot deel van het onderzoek op dit gebied worden proefdieren gebruikt. Het is voor deze studenten van het grootste belang dat ze weten en ervaren hoe het is om met proefdieren te werken, hoe farmaci verschillende aspecten van een dier en diergedrag kan beïnvloeden en hoe je dit kunt meten. Deze studenten zullen in hun toekomstig werk vrijwel zeker te maken krijgen met dierexperimenteel werk als direct uitvoerende of als supervisor van een project.

3.4.4.4 en 3.4.4.5: De *in vitro* en *in vivo* practica binnen de cursus Advanced Pharmacology hebben als doel inzicht te krijgen in de werkingsmechanismen van de belangrijkste farmaci klassen, hun agonist –antagonist interacties, en het kwantificeren daarvan *in vivo* en *in vitro*. Deze kennis kan vervolgens worden toegepast om het werkingsmechanisme van niet-selectieve farmaci te karakteriseren. De studenten leren zelf experimenten opzetten en uitvoeren, wat inzicht verschaft in biologische variatie, en binnen- en tussen experiment variatie, inzicht in het belang van standaardisatie van onderzoek en uitleesmaten, en illustreert het belang van een adequate proefopzet.

3.4.4.6: Het practicum binnen de cursus Advanced Neuroscience heeft als doel om een goede illustratie te geven van 1. het belang van dierexperimenteel gedragsonderzoek voor het verkrijgen van inzicht in de relatie tussen hersenfuncties en gedrag, 2. de relevantie van dierexperimenteel gedragsonderzoek als model voor psychiatrische stoornissen bij de mens, 3. enkele kerntechnieken (o.a. hanteren van

dieren, observeren van gedrag, gegevensverwerking), 4. Kernproblemen die spelen bij dierexperimenteel gedragsonderzoek (o.a. biologische variatie), en 5. wat het bedenken en opzetten van een gedragsexperiment qua logistiek en planning inhoudt. Het onderwijs wordt zo dichtbij de dagelijkse praktijk van biomedisch onderzoek gegeven.

3.4.4.7: Het practicum binnen de cursus Algemene Farmacologie heeft als doel inzicht te krijgen in de werkingsmechanismen van de belangrijkste farmaca klassen, hun agonist –antagonist interacties, en het kwantificeren daarvan *in vivo*. Deze kennis kan vervolgens worden toegepast om het werkingsmechanisme van niet-selectieve farmaca te karakteriseren. Het zelf opzetten en uitvoeren van de experimenten geeft inzicht in biologische variatie, en binnen- en tussen experiment variatie, inzicht in het belang van standaardisatie van onderzoek en uitleesmaten, en illustreert het belang van een adequate proefopzet.

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.

Zoals hierboven al uiteengezet is willen wij de studenten een opleiding bieden waarin zij ook kennis kunnen maken met preklinisch onderzoek. In de bachelor farmacie is hier vooral sprake van een kennismaking met dierlijk materiaal, voor de CPS studenten wordt al meer verdieping geboden daar deze groep studenten al duidelijk gekozen heeft voor een opleiding tot biomedisch onderzoeker. De studenten biomedische wetenschappen zullen in hun latere beroepsuitoefening zeer waarschijnlijk met proefdieren gaan werken, vandaar dat het wenselijk is dat ze tijdens hun opleiding ervaring opdoen met dierproeven. In de masteropleidingen Farmacie en Drug Innovation is komen de verschillende aspecten van het uitvoeren en opzetten van preklinisch onderzoek in nader detail aan bod.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Orgaanbad practicum FA302
2	Immunofarmacologie FA412
3	Practicum CPS FA336B Neuropsychopharmacology
4	In vitro practicum DI411
5	In vivo practicum DI411
6	Advanced Neuroscience
7	Algemene Farmacologie
8	
9	
10	



Format

Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website www.zbo-ccd.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Dierproeven in het kader van de practica Neuro-immunofarmacologie van Farmaceutische Wetenschappen en Biomedische wetenschappen
1.2 Looptijd van het project	Januari 2016-januari 2021
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Practicum – onderwijs – farmaceutische wetenschappen – biomedische wetenschappen

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☐ Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ 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 Projectbeschrijving

3.1	Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	De doelstelling van dit project is om studenten praktisch onderwijs te kunnen bieden in het kader van hun opleiding, waarbij zij in aanraking zullen komen met preklinisch onderzoek, gerelateerd aan immunofarmacologie en neurofarmacologie. Het maatschappelijk belang hierbij is dat de studenten, wie in hun latere carrière direct of indirect betrokken zullen zijn bij preklinisch onderzoek, weet hebben van wat het inhoudt om met proefdieren te werken.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	De studenten die binnen onze opleidingen worden onderwezen, zullen worden opgeleid tot biomedisch onderzoeker, geneesmiddelenonderzoeker of apotheker. In hun latere werkveld zullen zij in aanraking komen met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Hierbij is het essentieel om kennis van en enige ervaring met proefdieronderzoek te hebben. De plaats van de farmacologische practica, waarbij wordt gekeken naar de uitwerking van geneesmiddelen op het immuunsysteem en/of gedrag is, zorgvuldig gekozen op basis van de aansluiting op de leerlijnen van het curriculum. De opbrengst van deze practica is dat de studenten goed voorbereid zijn op hun latere werkveld. Hiervoor is het belangrijk dat zij op de hoogte zijn van de verschillende stappen die benodigd zijn voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zullen in verschillende farmacologische practica, afhankelijk van de leerdoelen binnen de cursus, muizen, ratten of cavia's worden ingezet. In totaal gaat het om ongeveer 170 dieren per jaar. Er wordt daar waar mogelijk gebruik gemaakt van surplus dieren.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Diverse onderdelen veroorzaken licht ongerief bij de dieren. Sommige dieren kunnen lichte pijn ervaren, bijvoorbeeld als gevolg van een injectie. Ook kunnen de dieren in sommige onderdelen last krijgen van irritatie aan de huid. Daarnaast kunnen de dieren stress ervaren als gevolg van een verdoving, of doordat ze worden opgepakt. De diersystemen waarmee gewerkt wordt binnen de practica zijn zo gekozen, dat deze goed aansluiten bij de te leren vaardigheden maar tevens de dieren zo weinig mogelijk belasten.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	De meeste practica binnen dit projectvoorstel veroorzaken licht ongerief. In de overige practica worden de dieren gedood zonder voorafgaande behandeling; dit wordt daarom ingeschat als geen verder ongerief.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Bij een aantal practica worden de dieren gedood om het onderzoek te kunnen uitvoeren. Bij de practica waarbij dat niet het geval is, worden de dieren na afloop aangeboden voor hergebruik.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	We vinden het belangrijk dat de studenten gedurende hun opleiding in aanraking komen met dierproeven, omdat zij hier in hun latere werk ook direct of indirect mee te maken zullen krijgen. Het overgrote deel van de studenten geeft ook aan de practica veel leerzamer te vinden dan bijvoorbeeld een video of een computersimulatie. Er zijn voor het type practica dat gegeven wordt geen volwaardige alternatieven beschikbaar.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Er worden zo min mogelijk dieren gebruikt. Om praktische redenen kan voor sommige practica niet verder worden verminderd omdat er niet minder dan 1 dier per practicum dag kan worden ingezet. Voor de overige practica is berekend hoe we zo min mogelijk dieren kunnen gebruiken om de studenten toch een betrouwbaar resultaat te laten verkrijgen.
4.3 Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Aan preklinisch onderzoek komen proefdieren te pas. De studenten binnen onze opleidingen worden opgeleid tot biomedisch wetenschappers en apotheker, en hun latere werkveld is dus sterk verbonden aan het preklinisch onderzoek. Om ze hierop voor te bereiden vinden we het wenselijk dat ze hier tijdens hun opleiding al wat over leren. We gebruiken knaagdieren omdat deze in het preklinisch onderzoek ook veel gebruikt worden. Er wordt binnen de cursussen veel aandacht besteed aan bio-ethiek. Hiervoor worden onderwijsbijeenkomsten zoals hoorcolleges verplicht gesteld om de studenten goed te informeren en ook mogelijkheden te bieden discussies op dit vlak aan te gaan. Dat betekent dat er wordt ingegaan op het feit dat en waarom er proefdieren worden ingezet bij het practicum, en welke procedures er daarbij moeten worden doorlopen. Maar ook komt de thematiek van het gebruik van proefdieren bij onderzoek in bredere zin aan de orde, net als het belang van de 3Vs.
Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de	Bij de huisvesting wordt veel aandacht besteed aan de diervriendelijkheid. De dieren worden volgens de geldende richtlijnen gehuisvest. De dieren worden dagelijks gecontroleerd, zodat mogelijk ongerief als gevolg van de handelingen snel kan worden geconstateerd. Indien dit aan de orde is kan er snel en adequaat worden gehandeld om dit te verminderen. Tijdens de practica waar injecties worden toegediend zullen deze worden gegeven door een ervaren analist. Daar waar mogelijk worden de geneesmiddelen die worden toegediend aan de dieren gegeven in een zoete vloeistof, zodat de dieren dit zelf opdrinken en

[

proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

een injectie niet nodig is. De dieren die tijdens het practicum worden gedood worden van tevoren onder narcose gebracht.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		3.4.4.1	Orgaanbad practicum FA302

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.

Er wordt op de practicum-dag één cavia gedood, waarna darmweefsel wordt geïsoleerd. Dit darmweefsel wordt in het practicum gebruikt om te kijken naar effecten van mestcelmediatoren en/of verschillende farmaca op de contractiliteit. Voor de studenten zijn de belangrijkste leerdoelen hierbij (1) te leren hoe mediators, die vrijkomen bij een allergische respons, van invloed zijn op de contractiliteit van de darm; (2) hoe dit op de juiste wijze te meten en (3) wat de effecten zijn van de agonisten/antagonisten die in deze context worden getest.

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

De cavia's worden gedood, waarna darmweefsel wordt verzameld en in een orgaanbad opstelling geplaatst.

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

Er wordt per dag één dier gedood. Hiermee kunnen 30 studenten de gehele dag metingen uitvoeren op darmweefsel. Er zijn maximaal 130 studenten per cursus, en omdat we de studenten kunnen opdelen in groepen van maximaal 30 personen betekent dit dat we maximaal 5 cavia's per cursus nodig hebben. De cursus wordt twee keer per jaar gegeven. In totaal zouden we daarom 50 dieren nodig hebben.

B. De dieren

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

Cavia, niet genetisch gemodificeerd: we gebruiken cavia's omdat de contractiliteit van de caviadarm goed te meten is met onze practicumopzet. Ook de verschillende stoffen die de studenten gebruiken om naar de contractiliteit te kijken zijn veelvuldig getest binnen deze context; daarvan weten we hoe de respons van de darm eruit zou moeten zien. Men zou kunnen spreken van een gevalideerde practicumopzet.

Surplus dieren uit geregistreerde fok, 4 tot 12 weken oud (300 tot 500 gram): Er wordt gebruik gemaakt van surplusdieren, omdat het niet erg veel uitmaakt als er spreiding zit in de leeftijd/gewicht/geslacht van de dieren. We uitgaan van 50 dieren voor de gestelde looptijd: $5 \text{ (cavia's/cursus)} \times 2 \text{ (cursus/jaar)} \times 5 \text{ (jaar)} = \text{maximaal } 50 \text{ cavia's}$.

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.

omdat het niet erg veel uitmaakt als er spreiding zit in de leeftijd/gewicht/geslacht van de dieren

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: We willen de studenten laten zien welke effecten de mediators hebben op een complex orgaan, in de context van overgevoeligheidsreacties, en dat deze respons gemoduleerd kan worden met farmaca. Dit is niet na te bootsen met cellijnen. Er wordt in de voorbesprekingen wel aandacht besteed aan de mogelijk alternatieven voor het uitvoeren van dit practicum, zo hebben we in het blokboek van de cursus opgenomen dat er simulators beschikbaar zijn (bijvoorbeeld: guinea pig ileum (<http://www.sheffbp.co.uk/products/gpgileum.htm>)).

Vermindering: We hebben op praktische gronden een minimum aantal dieren van 50 aangevraagd. Er is geen mogelijkheid om minder dan één dier per practicumdag te gebruiken.

Verfijning: de dieren ondervinden geen ongerief als gevolg van geplande handelingen. Ze worden volgens de richtlijnen gehuisvest, om eventueel ongerief te verminderen zijn er geen additionele opties.

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 worden niet aan verdere behandelingen onderworpen en zullen volgens de richtlijnen worden gehuisvest.

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.

nvt

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

nee

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

nvt

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

nvt

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.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Licht, de cavia's worden gedood en ondervinden verder geen handelingen

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Er wordt darmweefsel geïsoleerd uit deze dieren

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		2	Immunofarmacologie

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.

In het keuzevak wordt gebruik gemaakt van een model voor Type IV overgevoeligheid (allergie). Dit is een veel gebruikt model op de afdeling ter bestudering van de rol van het immuunsysteem in allergie en voor de identificatie van nieuwe therapeutische aangrijpingspunten. Met name de milde vorm van sensibilisatie en het kortdurende protocol van behandeling maken het model geschikt om de studenten in het Immunofarmacologie keuzevak in contact te brengen met dit type dierexperimenteel onderzoek. De muizen worden in een kortlopend experiment gesensibiliseerd via de huid met een haptene (contact allergeen). Hierdoor vindt systemische sensibilisatie plaats. Na 5-6 dagen worden de dieren op het oor gechallenged met het contactallergeen om een immunresponse te initiëren, die leidt tot lokale cytokine productie en een milde oedeemvorming op 24 uur na provocatie. De basale luchtwegfunctie wordt

gemeten in een bodyplethysmografische kamer (Buxco), waarin luchtwegfunctiemeting mogelijk zonder noodzaak tot verdoven en cannulatie van de trachea (non-invasief). Hiertoe worden de muizen gedurende enkele minuten blootgesteld aan een nevel van metacholine leidend tot een lichte benauwdheid, die vrijwel direct na beëindiging blootstelling verdwenen is. Bij astmapatienten wordt op een vergelijkbare manier longfunctie gemeten. Na afloop van dit experiment worden de dieren direct gedood, wordt oordikte gemeten en worden verschillende organen verzameld voor nadere analyse (histologie, in situ cytokine productie, restimulatie van miltcellen met allergeen). In de experimenten wordt oorzwellingsgemeten als mate voor sensibilisatie en allergische respons.

Een power analyse is gedaan om de groepsgrootte te bepalen. De volgende assay constanten werden gebruikt (gemeten in de voorgaande experimenten): sigma: 30, delta: 50, alpha=0.05. Berekening van het aantal dieren op grond van een experiment met "continue uitkomst" leidt tot een groepsgrootte van groter dan 5,65 om statistisch significante waarden te bereiken. Het aantal dieren per groep wordt hierdoor N=6. Deze groepsgrootte is voldoende om binnen een experiment voldoende power te hebben om experimentele verschillen tussen behandelingsgroepen te detecteren.

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.

1. Muizen worden gevoelig gemaakt voor een allergeen door de huid van de muizen 2 maal bloot te stellen aan het allergeen (dag 0 en 1). Op dag 0, wordt het allergeen op zowel de poten als geschoren buik gesmeerd. Op dag 1, alleen op de huid van de buik (om evt irritatie van de poten en ongerief te voorkomen). De helft van de muizen wordt alleen met vehicle (aceton/olijfolie) behandeld. Deze groep dient als niet-allergische controle.
2. Op dag 5 of 6 na sensibilisatie worden de dieren eenmaal op een oor gechallenged met het allergeen, het andere oor ontvangt alleen het vehicle.
3. 24 Uur na de oorchallenge worden een aantal dieren (2 niet-gesensibiliseerde en 2 gesensibiliseerde) blootgesteld aan metacholine in een BUXCO kamer. Vervolgens worden alle dieren gedood dmv overdosis pentobarbital of cervicale dyslocatie. Hierna worden diverse organen geïsoleerd voor verdere bewerking/analyse.

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

In het keuzevak worden 12 muizen gebruikt (6 gesensibiliseerd en 6 niet-gesensibiliseerd), waarvan de weefsels door 2-3 groepen van 6-8 studenten nader geanalyseerd worden. Dit betekent dat elke groep studenten 2-3 muizen uit beide groepen zal analyseren. De data van alle groepen studenten zullen aan het eind van het blok gecombineerd worden zodat we een totaal van 6 muizen per behandelingsgroep hebben. Dit aantal is noodzakelijk om statistische analyses tussen de behandelingsgroepen uit te kunnen voeren.

B. De dieren

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

Muis, geregistreerde fok, 5x12x2=120 dieren (5 jaar, 2 cursussen/jaar, 12 dieren/cursus), 5-6 weken oud bij start experiment. In deze experimenten kunnen geen surplus dieren gebruikt worden, omdat dieren uit verschillende kooien met elkaar vechten en daarbij vaak de oren beschadigen. In dieren met beschadigde oren is het niet mogelijk de allergische reactie te meten (met micrometer). Ook vrouwelijke dieren zijn niet geschikt omdat de hormooncyclus van invloed is op de sensibilisatie. (zie ook Carlsten et al: <https://www.karger.com/Article/Pdf/234156>)

Het aantal studenten bedraagt 16-24 personen per blok. Per keuzevak worden 12 muizen gebruikt (6 gesensibiliseerd en 6 niet-gesensibiliseerd), waarvan de weefsels door 2-3 groepen van 6-8 studenten nader geanalyseerd worden. Dit betekent dat elke groep studenten 2-3 muizen uit beide experimentele groepen zal analyseren. De data van alle groepen studenten zullen aan het eind van het blok gecombineerd worden zodat we een totaal van 6 muizen per

behandelingsgroep hebben. Dit aantal is noodzakelijk om statistische analyses tussen de behandelingsgroepen uit te kunnen voeren. Het keuzevak wordt max 2x per jaar gegeven.

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.

In dit keuzevakonderwijs is gekozen voor het uitvoeren van een experiment waarbij de studenten een werkelijk experiment kunnen aanschouwen en uitvoeren. In de eindevaluatie geven de studenten aan deze opzet zeer waardevol te vinden, welke niet vervangen kan worden door het bekijken van een video en/of werken met experimentregistratie.

We maken in het blok gebruik van het minimum aantal dieren noodzakelijk voor een goede praktische analyse en betrouwbare statistiek.

Het diermodel is geoptimaliseerd op de afdeling farmacologie en zodoende zeer reproduceerbaar. We gebruiken minimale concentraties van het sensibiliserend contactallergeen.

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 handelingen worden uitgevoerd door één van onze getrainde analisten. De dieren worden sociaal gehuisvest.

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.

NVT

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Er treedt slechts een lichte irritatie in de huid van de oren en buik op. De dieren hebben hier ogenschijnlijk geen hinder en pijn van.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

nvt

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

De handelingen worden uitgevoerd door een van onze zeer ervaren analisten

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.

Bij zeer sterke irritatie en wondvorming op de buik van DNFB-geïmmuniseerde muizen worden deze uit het experiment gehaald en geëuthanaseerd. Scoring: oorzwellings: (0) normaal; (1) lichte zwelling huid oren; (2) ernstige oorzwellings; huid buik:(0) normaal; (1) geïrriteerde huid buik; (2) beschadigde huid buik. Bij score 2 of hoger wordt het dier uit het experiment gehaald en geëuthanaseerd.

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

<5%

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.

Licht (overlegd met proefdierdeskundige): sensibilisatie, oorchallenge, luchtwegfunctiemeting in BUXCO. In een besluit van de DEC na advies van de proefdierdeskundige (op 2014-02-28) is de mate van ongerief van de experimenten ingeschaald op gering/matig (zie bijgevoegde pdf). Omdat deze inschaling niet meer gehanteerd wordt in de nieuwe aanvraagformulieren, is in vooroverleg met de proefdierdeskundige door hem aangegeven dat deze experimenten nu met ongerief gering dienen te worden ingeschaald.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Na afloop worden cellen en organen van muis geïsoleerd voor verdere analyses

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		3.4.4.3	Practicum CPS FA336B Neuropsychopharmacology

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.

Studenten in dit practicum zullen middels een inleidend college over dier experimenten in het algemeen (praktijk en ethiek) en een voorbespreking van het practicum worden voorbereid. Tijdens het practicum zullen verschillende psychofarmaca (d-amfetamine, Diazepam en imipramine en placebo) worden toegediend aan ratten. In iedere rattenkooi (3 kooien) zijn 4 dieren gehuisvest. En worden 4 verschillende behandelingen (stoffen) gegeven per kooi.

Vervolgens zullen studenten een aantal tests met de dieren uitvoeren:

Observatie in een kooi, handling van de dieren. Hierbij zullen de uitkomstparameter de observatie van veranderingen in gedrag voor en na toediening van de stof zijn. Ook de spierspanning en de grip van de dieren wordt tijdens de handeling vastgesteld door de studenten. Tevens kijken (observatie) ze hier bij naar

een aantal gedragsmatige en fysiologische parameters (poetsgedrag, defecatie, houding en gang van het dier, algemene activiteit van het dier, pupil grootte, salivatie, kleur van de huid, frequentie ademhaling. Ook moeten ze proberen een gevoel voor de lichaamstemperatuur te krijgen tijdens het oppakken van de rat.)

Hierna wordt het gedrag van de dieren in een gedragstest gemeten. Iedere practicum dag wordt een andere test uitgevoerd.

De gebruikte gedragstesten zijn: een plus maze (tijd op de open arm en in het centrum wordt gemeten), rotarod test (tijd dat het dier op de draaiende stang loopt wordt gemeten), object recognition test (tijd die het dier bij het "oude" en "nieuwe" voorwerp doorbrengt wordt gemeten), Porsolt-zwemtest (tijd dat de rat zwemt wordt gemeten, deze test zal alleen op video vertoont worden en niet echt met de ratten worden uitgevoerd).

De verschillende farmaca zijn gekozen op basis van hun werkins mechanisme op verschillende neurotransmitter systemen d-amfetamine: dopamine systeem, Diazepam; gaba systeem en imipramine; serotonine/noradrenaline systeem en placebo (alleen het "oplosmiddel") als controle)

Buiten de te "meetbare" parameters gaat het in dit practicum ook over het opdoen van ervaring met proefdieren in gedragswerk. Vragen als: "Hoe stil moet je zijn tijdens testen, Is veel beweging van jezelf van invloed op het dier. Zie je hetzelfde als je collega, komt dat door de manier van handelen of is dat alleen verschil in observatie?" zullen tijdens dit practicum naar voren komen.

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.

Schema/stappenplan waaraan de dieren worden blootgesteld

Dag 1

- Dieren worden gewogen door de studenten
- temperatuur meting 1 (SIH) (door art12)
- ratten worden geïnjecteerd (door art12) met de verschillende farmaca (imipramine, d-amfetamine, diazepam).
- temperatuur meting 2 (SIH) (door art12)
- ratten handeling/fysiologische observatie/observatie in kooi (studenten)

Dag 2

- dieren worden gewogen door de studenten
- orale toediening van de farmaca
- ratten handeling/fysiologische observatie/observatie in kooi (studenten)
- plus maze

Dag 3

- dieren worden gewogen door de studenten
 - orale toediening van de farmaca (imipramine, d-amfetamine, diazepam)
 - ratten handeling/fysiologische observatie/observatie in kooi (studenten)
 - rotarod test
-

Dag 4

- dieren worden gewogen door de studenten
- orale toediening van de farmaca (imipramine, d-amfetamine, diazepam)
- ratten handeling/fysiologische observatie/observatie in kooi (studenten)
- object recognition taak (studenten)

Dag 5 (Week 3)

- Porsolt-zwemtest -training van de ratten. Dit zal alleen op video vertoont worden (15 min) (studenten)

Dag 6 (week 3)

- Porsolt-zwemtest (5 min) Video practicum

Na de proef worden de dieren aangeboden als surplus

Orale toediening*

De farmaca worden opgelost in een zoete gecondenseerde melk.

De ratten drinken de vloeistof vervolgens uit een injectiespuit. Dit is een stress vrije en eenvoudige methode van toediening die wel waar meer tijd kost dan de "normale orale gavage" maar wel door studenten zelf is uit te voeren.

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

Het is niet nodig om solide statistische significantie aan te tonen omdat dit practicum niet als doel heeft een experiment na te bootsen maar we willen wel een aantal zeer duidelijke verschillen in gedrag laten zien die door farmaca te tweeweg wordt gebracht. Toch willen we voor de verschillende stoffen meer dan een dier gebruiken omdat ook juist de realisatie dat er individuele verschillen zijn belangrijk is en omdat ieder student dan de effecten van ieder stof kan waarnemen. De effecten van de gebruikte stoffen zijn groot zodat ze duidelijk door de studenten kunnen worden waargenomen. Een groep studenten werkt aan een kooi ratten (4 dieren) en in iedere kooi krijgt ieder dier een verschillende stof toegediend per sessie. Op deze wijze zien de studenten de effecten van iedere stof in iedere gedragstest.

B. De dieren

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

Voor practicum FA336B worden 12 Wistar ratten van 150-200 gram (6-7 weken oud) gebruikt per practicum. Het practicum wordt een keer per jaar gegeven. Voor een looptijd van 5 jaar komt dit dus op $12 \times 5 = 60$ ratten. We zullen proberen surplus dieren te bemachtigen die aan de bovenstaande voorwaarden voldoen. Wanneer dit niet lukt, zullen we dieren bij een proefdierleverancier (Harlan) bestellen.

We kiezen voor ratten omdat dit voor onervaren studenten veel handelbaarder is dan muizen. We kiezen voor de Wistar omdat dit een veel gebruikte

rattenstam is die zich (ook door onervaren studenten) makkelijk laat handelen en daardoor relatief weinig stress ervaart door de handelingen. Voor onervaren studenten kan het veel uitmaken hoe hun eerste ervaring verloopt. We laten de studenten diverse gedragingen bestuderen. Hiervoor zullen we het gedrag gedurende het practicum zo consistent mogelijk moeten houden.

Verschillende seksen door elkaar tijdens het testen levert een enorme afleiding voor de dieren waardoor het correct uitvoeren van de gedragstesten niet mogelijk is. Mannetjes ratten die een vrouwtjes rat ruiken zullen zich heel anders gedragen en het te meten gedrag in een gedragstest of tijdens een observatie kan vervolgens sterk veranderen.

Het gedrag van vrouwelijke ratten wordt in zekere mate bepaald door het stadium van de cyclus. Gedrag op de plus maze bijvoorbeeld wordt beïnvloed door de hormonale cyclus (Markondes 2001, Physiol Behav. 74(4-5):435-40.) Maar ook de effecten van diazepam en serotonerge anxiolytica variëren ten gevolge van de cyclus in vrouwelijke dieren (A. Fernández-Guasti 1990; Pharmacol Biochem Behav. 37(1):77-81). De gebruikte gedragstesten en gebruikte farmaca zijn dus gevoelig voor de hormonale status van vrouwelijke dieren. De gedragseffecten (die we met de gedragstesten meten) ten gevolge van de farmaca zijn afhankelijk van het stadium van de hormonale cyclus. De mogelijke verschillen in het specifieke stadium van de eustrus waarin een vrouwelijk dier zich bevindt bepaalt dus voor een deel de variatie van de resultaten. De vrouwtjes zullen niet allemaal op hetzelfde moment in de zelfde fase van de hormonale cyclus verkeren. Dus de gedragseffecten tussen vrouwelijke dieren die behandeld zijn met dezelfde stof kunnen toch onderling variëren doordat de dieren in een verschillende fase van de cyclus verkeren. De effecten van farmaca kunnen dan onvoldoende goed worden onderscheiden van de variatie in de gedragseffecten die ten gevolge van de verschillen in de hormonale cyclus optreden. We gebruiken hierom mannelijke dieren omdat die beter beantwoorden aan de gewenste evenwichtigheid van gedrag.

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.

Indien aan de voorwaarden wordt voldaan die genoemd zijn onder B (De dieren) zullen we, indien aanwezig, gebruik maken van surplus dieren.
Voorwaarden: manlijke Wistar rat (6-7 weken oud).

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.

Vermindering:

We hebben gekozen voor een opzet waarbij er geen statistische analyse nodig is om tot goede uitkomst parameters te komen. De studenten gaan ervaren wat de verschillende farmaca veranderen in het gedrag van de ratten en hoe dit eventueel de gedragstesten beïnvloed. Er hoeft echter geen “experiment” uitgevoerd te worden waarbij een statistisch verantwoord resultaat verkregen dient te worden. Wel willen we dat iedere student die meedoet aan het practicum de effecten van de verschillende farmaca op de gedragstesten waarneemt. Door te kiezen voor de opzet dat een groepje studenten een kooi (waarin alle farmaca getest kunnen worden) bestudeert. Is een minimaal aantal dieren nodig.

Verfijning: Door de studenten de farmaca opgelost in zoete gecondenseerde melk te laten toedienen via de orale toediening wordt het ongerief voor de ratten geminimaliseerd (vergeleken met injecties of orale gavage in de maag). De gezoete gecondenseerde melk wordt door de meeste dieren na een korte gewenningsperiode met graagte gedronken.

Vervanging is niet mogelijk gezien een deel van het doel van het practicum ervaring opdoen met het werken met proefdieren is. Een “echt dier” in een proefopzet gebruiken is een wezenlijk andere ervaring dan een filmpje of een dummy.

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 invasieve handelingen (IP injectie, rectale temperatuur meting) wordt door een ervaren en bevoegd zoölogisch analist uitgevoerd.

Door de studenten eerst goed voor te lichten over het gebruik van proefdieren, de regels tijdens het practicum en wat ze kunnen verwachten worden vergissingen met nadelige gevolgen voor de dieren worden voorkomen.

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.

NVT

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?

Ongieriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Dieren worden vanuit de huisvestingsruimte naar de practicumzaal vervoerd. Dit zal voor de dieren licht ongerief opleveren.

Het hanteren van de dieren door de studenten zal, zeker in het begin, stressvol (licht ongerief) zijn voor de ratten. Later zullen de dieren habitueren en de stress afnemen.

Iedere gedragstest zal een geringe mate van stress (en daarmee licht ongerief) met zich meebrengen. Deze is kortdurend en neemt af zodra het dier weer in de thuishooi komt.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De farmaca zullen effect hebben op het dier. De mate van ongerief zijn moeilijk in te schatten. Voorgaande observaties en literatuuronderzoek doet niet vermoeden dat er sprake zal zijn van meer dan licht ongerief.

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

Om de stress (licht ongerief) van het vervoer te minimaliseren worden de kooien afgedekt met een verduisterende doek tijdens het transport.

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.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Licht, injectie, handling van de dieren door studenten, observatie in een plus maze, rotarot test, object recognition test.

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☒ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☐ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		3.4.4.4	In vitro practicum DI411

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.

Na een uitvoerige theoretisch verdieping, waarin diverse receptor –ligand modellen worden bestudeerd en berekeningen gesimuleerd, voeren de studenten een 3-tal studies uit, die oplopen in complexiteit. Het einddoel van dit practicum is dat de studenten de farmacologische karakteristieken van een onbekend farmacon kunnen vaststellen, aan de hand van een door henzelf opgesteld werkplan. Ook moeten zij de betrouwbaarheid van hun bevindingen kunnen interpreteren binnen de context van intra- en inter assay variabiliteit. Aangezien de kans groot is dat deze studenten tijdens hun latere beroepsuitoefening met proefdieren zullen gaan werken (danwel de betrouwbaarheid van in vitro verkregen farmacon karakteristieken moeten kunnen interpreteren) is het wenselijk dat zij tijdens hun opleiding ervaring met deze proefdiertechnieken opdoen. De afgelopen jaren hebben wij gezien dat de studenten een steile leercurve doormaken in deze drie dagen. Op dag 1 vinden studenten het nog lastig om de theorie te koppelen aan de uit de myograaf verkregen data. Op dag 3 zijn zij goed in staat data te interpreteren, vervolgstappen te maken en kwaliteit van het orgaanbad te monitoren en zonodig te

verbeteren, Ook geeft de overgrote meerderheid van de studenten aan dat dit practicum duidelijke toegevoegde waarde heeft boven de simulaties.

Er wordt op elke practicum-dag (drie dagen in totaal) één cavia gedood, waarna darmweefsel wordt geïsoleerd. Dit darmweefsel wordt in het practicum gebruikt om te kijken naar effecten van farmaca op de contractiliteit. Er worden verschillende farmaca getest, in oplopende dosering, al dan niet in combinatie met antagonisten.

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

De cavia's worden gedood, waarna darmweefsel wordt verzameld en in een orgaanbad opstelling geplaatst.

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

Er is gekozen voor de darm als orgaan omdat een (1) dier voldoende materiaal geeft voor 12 orgaanbadjes. De gekozen opzet van het experiment (op dag 1 bereidt een analist de te gebruiken media, en cross-over van te testen stoffen tussen dag 1 en 2) garandeert dat voor alle vier de farmaca klassen de verkregen data voldoende betrouwbaar zijn om het orgaanbad practicum succesvol uit te voeren en de analyseren, waardoor de resultaten van de experimenten van dag 3 (vaststellen karakteristieken onbekend farmacon) ook goed geïnterpreteerd kunnen worden.

B. De dieren

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

Cavia (Dunkin Hartley/HsdDhl:DH), Surplus dieren uit geregistreerde fok, 3 per jaar (totaal 15 in 5 jaar).

We gebruiken cavia's omdat de contractiliteit van de caviadarm goed gevoelig is, waardoor verschuivingen van de dosis-respons curve beter kwantificeerbaar zijn dan in bijv rattendarmen. Ook de verschillende stoffen die de studenten gebruiken om naar de contractiliteit te kijken zijn veelvuldig getest binnen deze context; daarvan weten we hoe de respons van de darm eruit zou moeten zien. Men zou kunnen spreken van een gevalideerde practicumopzet.

Er wordt gebruikt gemaakt van surplusdieren, omdat het niet erg veel uitmaakt als er spreiding zit in de leeftijd/gewicht/geslacht van de dieren. Er kan zowel met mannelijke als vrouwelijk dieren gewerkt worden.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☐ Nee, ga door met vraag D.

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

omdat het niet erg veel uitmaakt als er spreiding zit in de leeftijd/gewicht/geslacht van de dieren

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

X ☒ 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: Vanuit theoretisch perspectief zijn er relevante computer simulaties beschikbaar ((<http://www.sheffbp.co.uk/products/gpgileum.htm>; Isolated Guinea-Pig Ileum Simulator (<http://www.biosoft.com/w/ileum.htm>), Simulations of Pharmacological Experiments on the Guinea Pig Ileum v4.0 (http://www.coacs.com/coacs-software/published_titles/products/pccal/gpileum.htm). Deze simulaties geven de studenten echter geen goed beeld van het verschil tussen preparaten, het achteruit gaan in kwaliteit van preparaten, het belang van was stappen en positieve controles tussendoor testen. Er wordt in de voorbesprekingen wel aandacht besteed aan de mogelijk alternatieven voor het uitvoeren van dit practicum, zo hebben we in het blokboek van de cursus opgenomen dat er simulators beschikbaar zijn (bijvoorbeeld: guinea pig ileum (<http://www.sheffbp.co.uk/products/gpgileum.htm>)).

Vermindering: Er is gekozen voor de darm als orgaan omdat 1 dier voldoende materiaal geeft voor 12 orgaanbadjes. Hier kan een hele dag aan gemeten worden. De gekozen opzet van het experiment (bereiding te gebruiken media door analist op dag 1, en cross-over van te testen stoffen tussen dag 1 en 2) garandeert dat voor alle 4 de farmaca klassen de verkregen data voldoende betrouwbaar zijn om het orgaanbad practicum succesvol uit te voeren en te analyseren. Er is geen mogelijkheid om minder dan één dier per practicumdag te gebruiken.

Verfijning: de dieren worden volgens de richtlijnen gehuisvest en geëuthanaseerd. Wij zijn niet bekend met additionele opties om eventueel ongerief te verminderen.

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.

Algehele narcose (Isofluraan) voorafgaand aan doden, deze handelingen worden uitgevoerd door een van onze ervaren analist

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.

Niet van toepassing

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?

X ☐ 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?

X ☐ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

geen

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

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?

X ☐ Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Licht, de cavia's worden gedood en ondergaan geen verdere handelingen

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☐ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

De darmen worden verwijderd

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	10800	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Universiteit Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		3.4.4.5	In vivo practicum DI411

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.

Na een theoretische verdieping in de psychofarmacologie (waaronder het gebruik van diermodellen en analyse van bestaande data sets), gaan de studenten bij dit practicum zelfstandig (maar onder professionele begeleiding) een proefopzet bedenken. Aangezien de kans zeer groot is dat studenten die deze cursus volgen tijdens hun latere beroepsuitoefening met proefdieren zullen gaan werken is het derhalve wenselijk dat ze tijdens hun opleiding ervaring met proefdieren opdoen.

De studenten maken tijdens dit practicum kennis met verschillende componenten van gedragsonderzoek, te weten: 1. Het observeren, karakteriseren en kwantificeren van gedragseffecten van belangrijke farmaca klassen in vivo; 2. werkingsmechanismen van deze farmaca klassen, hun agonist –antagonist interacties, en het kwantificeren van deze interactie in vivo (geautomatiseerd of hand gecoörd); 3 biologische variatie, en binnen- en tussen experiment

variatie; 4. Standaardisatie van onderzoek en uitleesmaten; 5. Gebruik van adequate proefopzet.

Door de gekozen opbouw kan de kennis en ervaring opgedaan op dag 1 (observeren en meten van farmacon effecten op gedrag en reflexen), toegepast worden bij het opstellen van een geschikte proefopzet op practicum dag 2.

De keuze van farmacon op dag 1 is daar ook op gebaseerd. Op dag 1 bestuderen de studenten effecten van cafeïne, diazepam en 8-OH-DPAT; farmacon die net als amfetamine en haloperidol (de farmacon die getest worden op dag 2), activiteit (verhoogd of verlaagd) en motorfunctie (verhoogde of verlaagde speirtonus) beïnvloeden.

De farmacon zijn daarnaast zo gekozen dat ze te samen de belangrijkste neurotransmitter systemen bestrijken (cafeïne: glutamaat en dopamine (indirect via adenosine); diazepam GABA systeem, 8-OH-DPAT serotonine systeem; d-amfetamine, haloperidol: dopamine systeem).

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.

1. injectie met psychofarmacon of vehicle
2. observatie van gedrag in macrolon bak, rectaal temperaturen en scoren van reflexen in de hand 30 en 60 min na injectie (naderings-, grijp-, oprichtings-, cornea-, en pinna reflex)
3. observatie in open veld (10 min), 60 min na injectie.

1 week later:

4. 1 injectie met haloperidol of vehicle, 30 min later gevolgd door injectie d-amfetamine of vehicle
5. 30 min na laatste injectie, observatie in open veld gedurende 30 min.
- 6a. beschikbaar als surplus dier

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

Op dag 1 van het practicum werken de studenten in groepjes van 2 elk met 2 ratten. Op dag 2 worden er in totaal 12 ratten in het openveld getest. Dit is niet voldoende voor een complete analyse. De verkregen data worden daarom aangevuld met reeds bestaande data. Wel is dit aantal voldoende om studenten zelf het verschil tussen individuele dieren en condities te laten ervaren. De cursus wordt één keer per jaar gegeven

B. De dieren

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

Rat (Wistar, 150- 350 g), hergebruik of via Harlan, 12 per jaar (totaal 60 in 5 jaar). Geprobeerd wordt surplus dieren te krijgen binnen het GDL. Wanneer deze er niet zijn in de aangegeven gewichtsklasse, zullen de dieren bij een erkende leverancier worden bestellen.

We hebben een sterke voorkeur hebben voor het gebruik van mannelijke ratten, omdat de door studenten verzamelde data wordt samengevoegd met een reeds bestaande dataset die is verkregen met mannelijke ratten. Het practicum zou ook met vrouwtjes ratten uitgevoerd kunnen worden, maar de beide geslachten door elkaar gebruiken is onwenselijk.

Verschillende seksen door elkaar tijdens het testen levert een enorme afleiding voor de dieren waardoor het correct uitvoeren van de gedragstesten niet mogelijk is. Mannetjes ratten die een vrouwtjes rat ruiken zich heel anders gedragen en het te meten gedrag in een gedragstest of tijdens een observatie kan vervolgens sterk veranderen.

Ratten zijn voor de studenten beter hanteerbaar dan muizen. Ook is het gedrag van ratten voor studenten makkelijker te kwalificeren en kwantificeren.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☐ Nee, ga door met vraag D.

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

1. Het practicum is weinig belastend voor de dieren. 2. De uit het practicum verkregen data worden samengevoegd met reeds bestaande data. Mogelijke extra variatie in farmacon effecten ten gevolge van de voorgeschiedenis van de dieren, zal daardoor slechts een beperkte invloed hebben op de uitkomst en interpretatie van de data.

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

X ☒ 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.

De dieren worden opnieuw gebruikt binnen het practicum. Injecties worden uitgevoerd door een getrainde analist. Om inzicht te krijgen in biologische en experimentele variatie is het niet nodig om een volledige dosis-response curve te construeren. Met 12 dieren zijn alle condities vertegenwoordigd. De overige data, nodig voor de analyse komen uit een reeds uitgevoerde studie.

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.

injecties worden uitgevoerd door een van onze getrainde analisten.

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.

Niet van toepassing

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

☒ Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

☒ Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Dieren worden vanuit de huisvestingsruimte naar de testruimte gebracht. Dit transport zal voor de dieren licht ongerief opleveren. Ook het hanteren van de dieren door de studenten zal mogelijk stressvol (licht ongerief) zijn voor de ratten. De psychoactieve stoffen die worden toegediend, zouden mogelijk ook het welzijn tijdelijk kunnen aantasten.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De mate van ongerief ten gevolge van het toedienen van de psychofarmaca is moeilijk in te schatten. Op basis van eerdere observaties tijdens dit type practicum verwachten wij dat als er sprake is van ongerief dat niet meer dan licht ongerief zal zijn.

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

Om de stress van het vervoer te beperken worden de kooien afgedekt met een verduisterende doek tijdens het transport.

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.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Licht, injectie met faramaca en gedragsobservaties

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☒ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☒ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC Utrecht	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		6	Advanced Neuroscience

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.

Bij dit practicum moeten de studenten zelfstandig (maar onder professionele begeleiding) een proefopzet bedenken. De studenten maken binnen drie proeven kennis met verschillende componenten van gedragsonderzoek, te weten; een experiment met muizen en een met ratten, een experiment automatische en een met handgescoorde data analyse, een experiment met farmacologische interventie en een niet-farmacologisch experiment. Aangezien de kans zeer groot is dat deze studenten tijdens hun latere beroepsuitoefening met proefdieren zullen gaan werken is het derhalve

wenselijk dat ze tijdens hun opleiding ervaring met proefdieren opdoen.

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.

Experiment 1

Sociaal speelgedrag bij jonge ratten onder invloed van methyلفenidaat

Voor het experiment worden de dieren kortdurend sociaal geïsoleerd (3.5 uur) om sociale motivatie te verhogen, zodat met een relatief korte observatieperiode (10-15 minuten) kan worden volstaan.

Experimentele handelingen:

1. Kortdurende sociale isolatie (3.5 uur) om sociale motivatie te verhogen, zodat met een relatief korte observatieperiode (15 minuten) kan worden volstaan.
2. Subcutane injectie met methyلفenidaat of vehikel (fysiologische zoutoplossing)
3. Meten van sociaal gedrag, in daartoe bestemde testomgeving (10-15 min)

Deze handelingen worden uitgevoerd door studenten onder toezicht van assistenten. Ratten worden 3 maal gebruikt met een tussentijd/rusttijd van minimaal 24 uur.

Experiment 2

Geconditioneerde locomotoriek en sensitisatie door cocaïne bij de rat

1. IP injectie met cocaïne of vehikel (fysiologische zoutoplossing)
2. Het automatisch meten van motorische activiteit d.m.v. een video-tracking systeem.

Deze handelingen worden uitgevoerd door studenten onder toezicht van assistenten. Ratten worden 3x gebruikt met een tussentijd/rusttijd van minimaal 24 uur.

Experiment 3

Sociale herkenning bij de muis

1. sociale herkennings en discriminatie test (alle dieren). Initieel vindt er sociale interactie tussen testmuis en gast muis plaats (duur: 2 minuten); daarna worden de dieren voor 5, 30, en 60 minuten uit elkaar gehaald.
2. Vervolgens wordt er 2 minuten sociaal gedrag getest tussen testmuis, voorgaande gast muis en nieuwe gast muis (bepaling van sociale herkenning en discriminatie).

De gedragingen worden met een video opgenomen en geanalyseerd. De studenten zullen sociale en non-sociale gedragingen bestuderen en vergelijken in 2 verschillende inteeltstammen. Deze data zullen bijdragen aan het onderwijs over de mogelijkheden van gedragsgenetica. Het experiment wordt uitgevoerd door studenten onder toezicht van assistenten. De muizen worden 3x gebruikt met een tussentijd/rusttijd van minimaal 24 uur.

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

Een groepsgrootte van 4 paren (8 dieren; onderdeel 1, groep 1) of 6 dieren (onderdeel 2, groep 2) of 8 muizen per stam (onderdeel 3, groep 3 & 4) is nodig om de effecten goed te kunnen meten. Er worden 2 behandelingsgroepen (onderdelen 1 & 2)/stammen (onderdeel 3) getest. Bij onderdeel 3 zijn ook 2 A/J gastmuizen per testdier nodig (n=16) die worden hergebruikt. Het gehele practicum wordt 2 keer gegeven. Bij onderdelen 1 en 2 worden voor beide practicumweken aparte dieren gebruikt, bij onderdeel 3 worden tijdens beide weken dezelfde dieren gebruikt.

B. De dieren

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

Het totale aantal dieren per jaar bedraagt:

1: 8 (dieren) x 2 (gr.) x 2 (wk.) = 32 mannelijke ratten (Herkomst: geregistreeerde fok/aflevering in NL, Leeftijd: 4-5 weken oud)

2: 6 (dieren) x 2 (gr.) x 2 (wk.) = 24 mannelijke ratten (Herkomst: geregistreeerde fok/aflevering in NL, Leeftijd: volwassen)

3: 8 (test) C57 muizen en 8 (test) A/J muizen plus 16 (gast) A/J muizen=32 muizen (Herkomst: geregistreeerde fok/aflevering in NL, Leeftijd: volwassen)

Totaal benodigd (5 jaar):

5 x 56 = 325 mannelijke Wistar ratten

5 x 8 = 40 vrouwelijke C57Bl/6 muizen

5 x 24 = 120 vrouwelijke A/J muizen.

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☐ Nee, ga door met vraag D.

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

Voor experiment 2 & 3 kan gebruik gemaakt worden van surplus dieren, voor experiment 1 kan dit niet (door de jonge leeftijd van de dieren). Alle dieren zijn na afloop van het practicum beschikbaar voor hergebruik.

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

x 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.

Om gedrag in een dier te observeren heb je een levend dier met een intact neurale systeem nodig. In de jaren dat dit practicum gegeven is (jaarlijks sinds

2006) is gebleken dat slechts een kleine minderheid van de deelnemende studenten eerdere ervaring met proefdieren heeft. Verder geeft de overgrote meerderheid van de deelnemers aan het uitvoeren van het practicum met proefdieren veel leerzamer en effectiever te vinden dan d.m.v. video-opnames. Hierover is indertijd overleg geweest met het NKCA, dat aangaf ervaring met proefdieren voor BMW-studenten essentieel te vinden. Verder is het practicum dusdanig opgezet dat het aantal benodigde dieren minimaal is, een verdere vermindering is niet mogelijk (zie A). De experimenten worden al jarenlang uitgevoerd binnen deze afdeling en zijn helemaal uitontwikkeld. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

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 toegepaste technieken en procedures zijn essentieel in het kader van het onderzoek en worden zorgvuldig uitgevoerd.

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.

n.v.t.

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?

x Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

x Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting / humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

☒ Nee > Ga verder met vraag I.

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

☐ Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Geen

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

n.v.t.

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

n.v.t.

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.

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

K. Classificatie van ongerief

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

Experiment 1: licht

Experiment 2: licht

Experiment 3: licht

Cumulatief: Licht

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

☒ Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

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

☐ Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

☐ Ja



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11500	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	UMC	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		3.4.4.7	Algemene farmacologie

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.

De student stelt, aan de hand van eigen observaties van het gedrag van ratten na toediening van psychofarmaca, vast wat het gedragsprofielen van de psychofarmaca zijn. Het door de student waargenomen profiel wordt vergeleken met gegeven werkingsprofielen van zes psychofarmaca. Op deze manier stelt de student zelf vast welk farmacon aan de ratten is toegediend. Aan de hand van de eigen observaties en de gegeven effecten verdiept de student zijn/haar eerder verworven (theoretische) kennis van en inzicht in de werkingsmechanismen van de klassen van psychofarmaca waartoe de farmaca behoren.

De primaire uitkomstmaat is gedrag. Dit gedrag is op te delen in A) de observatie van gedrag- en fysiologische responsen ("simple pharmacological

screening”) en B) de observatie van exploratief en motorisch gedrag in het groot open veld (“simple unconditioned behavior”)

Hieronder volgt een opsomming van de farmaca en het verwachte effect op gedrag

Morfine → hypoactiviteit (immobiliteit)

- Diazepam → hypoactiviteit (immobiliteit)
- Haloperidol → hypoactiviteit (catalepsie)
- Amfetamine → hyperactiviteit en stereotypie
- Cafeïne → hyperactiviteit
- Apomorfine → hyperactiviteit en stereotypie

De verwachte mate van ongerief van het gedragseffect van deze stoffen op de rat is licht

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

De volgende handelingen worden per practicum dag uitgevoerd:

1. Subcutane injectie farmaca – eenmalig (duur=kort) (verwacht mate van ongerief licht)
2. Meten van rectaal temperatuur en het scoren van diverse reflexen (naderings-, grijp-, oprichtings- en corneareflex) en gedragsparameters (activiteit, poetsen, snuffelen, knagen, oorprikkeling, ect.) - 2x per practicum dag (duur=30 minuten), 30 en 60 minuten na toediening farmacon (verwacht mate van ongerief licht)
3. Open veld test - 2x per practicumdag (duur=3 minuten per keer), eenmaal voor toediening en eenmaal 120 minuten na toediening farmacon. De metingen van exploratief en motorisch gedrag (verwacht mate van ongerief licht)

Handeling 1 wordt uitgevoerd door de practicum-assistenten, handeling 2 en 3 worden uitgevoerd door de studenten onder toezicht van practicum-assistenten. De ratten worden 4x gebruikt met een tussen-/rusttijd van minimaal 24 uur.

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

Het practicum wordt 1 maal per jaar gegeven voor 18-20 studenten per practicum. Per groep zullen de studenten zich in subgroepjes van 2-3 studenten verdelen. Een groep van 2-3 studenten bestudeert de effecten van psychofarmaca in zes ratten. Dit aantal ratten geeft de mogelijkheid de effecten van placebo en twee psychofarmaca (in duplo) te kunnen waarnemen. Een nevenreden dat er per groepje studenten 6 ratten worden gebruikt is om een idee te geven van de individuele of biologische variatie aan te geven. Per practicum zijn er maximaal 10 practicumgroepen die maximaal 6 ratten bestuderen = 60 ratten per practicum.

B. De dieren

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

Diersoort: rat, man. Toelichting rat: ratten zijn voor de studenten beter hanteerbaar dan muizen. Ook is het gedrag van ratten voor studenten makkelijker te kwalificeren en kwantificeren. Toelichting man: het is duidelijk dat er sexe-verschillen bestaan in de farmacologie van psychotrope stoffen. Dit geldt voor zowel de farmacokinetische als farmacodynamische effecten van de middelen. Het doel van het praktikum is niet om het sexe-verschillen te onderzoeken of om de gegevens van het praktikum te vertalen naar een humane situatie, maar om de student een gedragsprofiel te laten scoren van een aantal klassen psychotrope stoffen. De sexe-verschillen in gedragsprofielen zal in het theoretisch gedeelte besproken worden.

Herkomst: Voor het practicum kan gebruik gemaakt worden van surplus dieren. Indien er dieren voorradig zijn die voldoen aan de juiste criteria (geslacht, gewicht, stam) worden dieren besteld worden bij Charles River (de transportduur en dus mate van ongerief vanaf Charles River is vergelijkbaar met andere mogelijke leveranciers (Envigo), maar de immunologische status van de dieren is constanter bij Charles River.

Aantal: 60 ratten per jaar (totaal 300 in 5 jaar).

Levensstadium: Jong volwassen. Toelichting: er is ruime ervaring met en kennis van de effecten van psychotrope stoffen op gedrag van jongvolwassen ratten).

C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

☐ Nee, ga door met vraag D.

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

Indien er dieren voorradig zijn die voldoen aan de juiste criteria (geslacht, gewicht, stam) kunnen deze gebruikt worden voor dit practicum. Vervolgens kunnen de dieren uit het practicum gebruikt worden voor andere practica/onderwijs waarbij een herhaalde injectie met psychofarmaca geen bezwaar is.

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 welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

et doel van dit practicum is dat de student vaststelt wat het gedragsprofiel van psychofarmaca is. Om gedrag in een dier te observeren heb je intacte neurale systemen nodig. Indertijd heb ik met een medewerker van Nationaal Kenniscentrum Alternatieven voor dierproeven (NKCA) alle aspecten van het praktikum de revue laten passeren. Wij zijn toen samen tot de conclusie gekomen dat het huidige praktikum voldoet aan onze onderwijsdoelen. Op dit moment zijn er nog steeds geen alternatieven of ontwikkelingen die het praktikum wat dit aspect betreft kunnen verbeteren.

Om de mening van deelnemende studenten te peilen wordt elk jaar het practicum geëvalueerd. Uit deze evaluaties blijkt dat de een grote meerderheid van de deelnemers het praktikum dat het gebruik van proefdieren gerechtvaardigd is.

Evaluatie (2013-2014; n=67)

- Do you think it is justified to use animals for this practical? Yes: 94.0% / No: 6.0%
- Do you think an instruction video is a good alternative for this practical? Yes: 4.5% / No: 95.5%

Evaluatie (2014-2015; n=75)

- Do you think it is justified to use animals for this practical? Yes: 84% / No: 16%

Do you think an instruction video is a good alternative for this practical? Yes: 26.7% / No: 73.3%

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.

Dieren worden zo veel mogelijk sociaal gehuisvest. Alleen gedurende de practicum dag worden de dieren voor ca. 6-8uur solitair gehuisvest. De injecties worden uitgevoerd door een getrainde analisten.

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.

n.v.t.

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.

Pijnbestrijding is niet nodig en is niet verenigbaar met de doelstellingen van het onderwijspracticum

☐ Ja

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

geen

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

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

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?

X Nee > Ga verder met vraag K.

☐ Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

De ingeschatte mate van ongerief van de beschreven handelingen is licht

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

X Nee > Ga verder met de ondertekening.

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

Indien dieren kunnen worden hergebruikt worden ze niet gedood.

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

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2015.II.858.029
2. Titel van het project : Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie
3. Titel van de NTS : Dierproeven in het kader van de practica Neuro-immunofarmacologie van Farmaceutische Wetenschappen en Biomedische wetenschappen

4. Type aanvraag:

- ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
- ☐ wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht

Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247

Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ☒ ontvangen door DEC: 06-11-2015
- ☐ aanvraag compleet:
- ☒ in vergadering besproken: 18-11-2015, 16-12-2015 en 20-01-2016
- ☒ anderszins behandeld: per mail: 29-02-2016
- ☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 20-11-2015 tot 07-12-2015
18-12-2015 tot 08-01-2016
22-01-2016 tot 29-02-2016
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- ☐ aanpassing aanvraag:
- ☒ advies aan CCD: 31-03-2016

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 geleid tot aanpassing van de aanvraag:

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 20-11-2015
- Strekking van de vragen:

- Opmerking vooraf: De DEC raadt u aan met de twee vergunninghouders te overleggen of het wel gewenst is om deze aanvraag niet op te splitsen per vergunninghouder. Juridisch gezien lijkt het niet correct om de ene vergunninghouder verantwoordelijk te maken voor het onderwijs van de andere vergunninghouder. Dit zou er dus toe kunnen leiden dat u uw aanvraag alsnog dient op te splitsen. U kunt voor deze kwestie contact opnemen met de Instantie voor Dierwelzijn.
- Algemene opmerking: De DEC heeft aan deze aanvraag bijzonder veel tijd moeten besteden, omdat de informatie niet volledig is en niet coherent is opgeschreven zodat het maken van een goede ethische afweging nog niet mogelijk is. De DEC realiseert zich dat dit type onderwijs al vele jaren op de campus wordt gegeven, maar het is niet de DEC, maar de CCD die uiteindelijk beslist of deze onderwijsonderdelen mogen worden uitgevoerd. Voor de CCD is deze informatie nieuw en het is verstandig om met dit gegeven in het achterhoofd de aanvraag/aanvragen volledig te herschrijven. In dit verband merkt de DEC op dat het belangrijk is om de context aan te geven van onderwijs modules waar proefdieren bij worden gebruikt. Te denken valt aan: het college bio-ethiek, de plaats van alternatieven (videodemonstratie bijvoorbeeld) en de onderwijs evaluatie toegespitst op het gebruik van levende dieren).

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: De laatste alinea van onderen is niet erg sterk. De DEC doet u de suggestie de argumentatie voor het aanbieden van dit onderwijs aan de diverse groepen studenten, vermeld in 3.2. Doel, sub 3.4.4.3, hier ook te vermelden.
- 3.2 Doel: Algemeen: De uniformiteit is hier ver te zoeken. Graag duidelijker per module de leerdoelen benoemen opdat op basis daarvan de ratio en argumentatie voor de keuze van de experimenten duidelijk wordt.
- In 3.4.4.1. wordt het leerdoel het geheel niet genoemd. Probeert u de lezer meer mee te nemen in uw afwegingen.
- Ook graag per onderdeel vermelden dat er een ethische discussie plaatsvindt voordat het practicum wordt gegeven (mits dit ook daadwerkelijk plaatsvindt) en dat na afloop van het betreffende practicum een studentenevaluatie plaatsvindt, waarbij de deelnemers ook gevraagd wordt aan te geven of zij het gebruik van proefdieren voor dit type onderwijs gerechtvaardigd vinden.
- Ook graag duidelijker aangegeven dat er alleen gewerkt wordt met echte surplusdieren (dieren die toch gedood zouden worden). De DEC raadt u aan om veel meer nadruk te leggen op het gebruik van surplusdieren in relatie tot de leerdoelen en het type student dat het practicum volgt.

Bijlagen

- Algemeen: De DEC geeft u als advies mee om bijlage 6 als voorbeeld te gebruiken voor het herschrijven van alle bijlagen. De DEC verzoekt u alle bijlagen te uniformeren.

Voor alle onderdelen geldt dat u onvoldoende aandacht geeft aan het mogelijk gebruik van alternatieven, zoals video. Het gaat om het behalen van het onderwijsdoel gezien de achtergrond van de studenten.

Overige opmerkingen Bijlage 1 t/m 5: zie algemene opmerking hierboven.

Bijlage 2

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken:
- Op pagina 2 wordt gesproken over 3 groepen van 6-8 studenten en onder B. (De dieren) wordt gesproken over twee groepen van 8 studenten. Er zit ook een discrepantie in het aantal te gebruiken muizen per groep. Graag beter opschrijven, uitleggen.
- Op pagina 1 schrijft u 'De basale luchtwegfunctie wordt gemeten in een bodyplethysmografische kamer (Buxco). Hiertoe worden de muizen blootgesteld aan een nevel van metacholine leidend tot een lichte benauwdheid'. Waarom vermeldt u dit ongerief niet later bij K? Los daarvan vindt de DEC gezien het leerdoel lichte benauwdheid niet acceptabel (matig ongerief).
- Meer in het algemeen begrijpt de DEC niet waarom u – gezien het leerdoel – juist voor dit model heeft gekozen. Graag uw toelichting waarom u geen minder invasief alternatief model gebruikt.

Bijlage 3

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De werking en rationale achter de gekozen psychofarmaca ontbreken. Graag invullen.
- B. De Dieren: De reden waarom u voor mannelijke dieren kiest, is opmerkelijk. De DEC raadt u aan dit beter te formuleren.
- K. Classificatie van ongerief: De Porsolt-zwemtest gaat gepaard met meer dan licht ongerief. Gezien het onderwijsdoel acht de DEC dit practicumonderdeel niet acceptabel en doet u de suggestie in dit geval een video te vertonen.

Bijlage 4

- Deze bijlage is te summier. Wat gaat u precies in dit practicum doen en waarom is dit gerechtvaardigd in het licht van het leerdoel. Wat zijn uw verwachtingen?
- De term surplus ontbreekt. Voor deze proef mogen alleen surplusdieren (dieren die anders toch gedood zouden worden) gebruikt worden. Mocht er van de betreffende diersoort geen surplusdier zijn, dan is het te overwegen een ander soort surplusdier te gebruiken.

Bijlage 5

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De onderbouwing van de keuzen en ratio van de toet te dienen stoffen ontbreekt.

- B. De Dieren: Het geslacht ontbreekt. Gebruikt u beide geslachten? Gebruikt u surplusdieren? Wat verwacht u te zien aan het gedrag van de dieren?

Bijlage 6

De DEC is tevreden over de opbouw van deze bijlage. Deze bijlage graag als voorbeeld gebruiken voor de andere bijlagen.

- B. De Dieren: Het geslacht van de dieren ontbreekt
- C. Hergebruik: Kunnen de dieren die in experiment 1 gebruikt worden niet doorschuiven naar experiment 2?
- D. Vervanging, vermindering en verfijning: Hier staat een en ander goed uitgelegd. Gebruik deze onderbouwing ook in het algemene deel. Opmerking: Liever niet spreken van een 'intact neurale systeem' maar van een 'levend dier'.
- K. Classificatie van ongerief: Het ongerief graag per experiment vermelden. Daarna het ongerief over het hele project weergeven. De DEC vraagt zich af of het matige ongerief niet bijgesteld kan worden naar licht indien er meer dieren worden gebruikt. Graag uw visie.

Bijlage 7

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Welke farmaca worden er gebruikt en welke effecten verwacht u (voor het practicum en voor het ongerief voor de dieren)
- B. De Dieren: Waarom worden hier geen surplus dieren gebruikt? Nogmaals gezien het onderwijsdoel vindt de DEC alleen het gebruik van surplusdieren gerechtvaardigd.
- Waarom gebruikt u alleen mannelijke dieren en waarom nu deze stam Charles River (nadeel langer transport, dus meer ongerief voor de dieren) en waarom van dit gewicht etc.?

Niet technische Samenvatting

Algemeen: Graag de NTS volledig herschrijven, positiever formuleren en uitbreiden naar aanleiding van de op- en aanmerkingen van de DEC.

- Datum antwoord: 07-12-2015
- Strekking van de antwoorden:
-
- Opmerking vooraf: Hierover is gesproken met de betrokkenen en er is geconcludeerd dat wij wel door willen met een gezamenlijke aanvraag
- Algemene opmerking: Er is in de huidige projectaanvraag getracht een zo duidelijk mogelijk beeld te schetsen van het onderwijs en de samenhang. Wij waren er niet van op de hoogte dat het noodzakelijk zou zijn de opleidingen zelf van nadere toelichting te voorzien; er is nu enige informatie bijgevoegd wat e.e.a. zou kunnen verduidelijken. Hierover is op verschillende plaatsen in de aanvraag en in de bijlagen informatie bijgevoegd.

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: Deze tekst is aangepast naar: 'Voor het praktisch onderwijs binnen de departementen wordt gebruik gemaakt van in vitro practica die het werken met levende dieren vervangen. Hierdoor zijn minder proefdieren nodig. In de huidige projectaanvraag gaat het om onderwijs waarbij wordt ingespeeld op de behoefte de studenten minimaal eenmalig in aanraking te laten komen met dierexperimenten, in het kader van hun opleiding. Hierbij vindt voortdurende oriëntatie plaats op nieuwe mogelijkheden tot vermindering, vervanging of verfijning. Het ervaren hoe het is om met dieren te werken draagt bij aan de studie/carrière van iedere student. Het is voor de maatschappij van groot belang dat toekomstig onderzoekers niet alleen vakkundig zijn maar ook op een verantwoorde en weloverwogen manier te werk gaan.' In de verschillende bijlages staan doel en uitvoering meer uitvoerig beschreven.
'Het is voor deze studenten van het grootste belang dat ze weten en ervaren hoe het is om met proefdieren te werken, hoe farmaceuten verschillende aspecten van een dier en diergedrag kan beïnvloeden en hoe je dit kunt meten. Deze studenten zullen in hun toekomstig werk vrijwel zeker te maken krijgen met dierexperimenteel werk als direct uitvoerende of als supervisor van een project.'
- 3.2 Doel: Er is getracht een zo uniform mogelijke weergave te gebruiken. Het betreft hier echter wel een aanvraag met verschillende soorten practica, die nooit gelijk aan elkaar zullen zijn. De term toetsbare eenheid is in gesprekken over deze materie opgeworpen en ik ben van mening dat als daar een parameter aan moet worden verbonden dat deze dan zou moeten zijn verbonden aan de onderwijsstrategie, niet zozeer de leerdoelen van de individuele cursussen. Hopelijk heeft de hernieuwde projectaanvraag verder weten te verduidelijken dat de rode draad is die de verschillende onderdelen met elkaar verbindt is dat de studenten iets wordt geleerd over preklinisch onderzoek.
- In 3.4.4.1: Dat is aangepast
- Dat is aangepast
- Dat is aangepast

Bijlagen

- Algemeen: Voor zover mogelijk hebben wij ons proberen te houden aan dit advies
- Dit is aangepast
- Overige opmerkingen Bijlagen 1 t/m 5: Hier zijn de nodige wijzigingen doorgevoerd.

Bijlage 2

- Dit is aangepast
- Dit is aangepast
- Dit ongerief wordt nu wel vermeld bij K en is aangepast naar licht ongerief naar aanleiding van overleg met de proefdierdeskundige.
- Naar onze mening sluit dit model aan bij de leerdoelen. Wij vragen ons hiernaast af hoe de BUXCO als een invasief model kan worden beschouwd, daar de dieren zonder restricties in een kamertje worden geplaatst en metacholine inademen. Indien het toedienen van een stof

die ingeademd wordt als invasief beschouwd moet worden: daar is niet zo makkelijk een alternatief op te bedenken.

Bijlage 3

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De experimentele aanpak is duidelijker omschreven. De uitkomst parameters zijn nu benoemd en ook per gedragstest aangegeven. De gekozen psychofarmaca en de rationale voor die keuze is aangegeven.
- B. De Dieren: De reden waarom geslachten niet door elkaar gebruikt kunnen worden in eenzelfde ruimte is verduidelijkt. De reden voor de keuze van mannelijke dieren is beter uiteengezet en van enkele referenties voorzien.
- K. Classificatie van ongerief: De Porsolt-zwemtest zal niet met de ratten worden uitgevoerd. In plaats daarvan zal een video worden getoond met de test.

Bijlage 4

- Wij hebben punt A nu uitgebreider beschreven en hopen dat hiermee de aanpak verduidelijkt is. Onze verwachtingen hebben we beschreven op basis van eerdere ervaringen met dit practicum
- We hebben het woord hergebruik vervangen door surplus, en een nog wat uitgebreidere toelichting gegeven waarom wij vonden dat hergebruik van dieren hier zondermeer een optie is. We zijn huiverig te stellen dat we een andere diersoort kunnen gebruiken, omdat onze ervaring is dat darmweefsel van de rat minder robuuste data geeft.

Bijlage 5

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Onderbouwing van de keuzen en ratio van de toe te dienen stoffen is toegevoegd.
- B. De Dieren: In de tekst is toegevoegd dat we een sterke voorkeur hebben voor het gebruik van mannelijke ratten, omdat de door studenten verzamelede data wordt toegevoegd aan een reeds bestaande dataset die is verkregen met mannelijke ratten. Het practicum zou ook met vrouwtjes ratten uitgevoerd kunnen worden, maar de beide geslachten door elkaar gebruiken is onwenselijk.

Verschillende seksen door elkaar tijdens het testen levert een enorme afleiding voor de dieren waardoor het correct uitvoeren van de gedragstesten niet mogelijk is. Mannetjes ratten die een vrouwtjes rat ruiken zich heel anders gedragen en het te meten gedrag in een gedragstest of tijdens een observatie kan vervolgens sterk veranderen.

Gebruikt u surplusdieren? Werd al genoemd in deze bijlage, hier is niets aan gewijzigd/toegevoegd.

Wat verwacht u te zien aan het gedrag van de dieren? Dit is behandeld onder punt I, en nu ook nog extra ingebracht onder punt A. De farmaca zullen naar verwachting enig effect hebben op de activiteit (meer of minder) en spierfunctie (hoger of lagere tonus) hebben.

Bijlage 6

- B. De Dieren: Dit is nu wel aangegeven.
- C. Hergebruik: dit kan niet omdat de dieren niet de juiste leeftijd hebben. Het practicum duurt niet lang genoeg (2 weken) om dieren van 4-5 weken volwassen te laten worden.
- D. Vervanging, vermindering en verfijning: Deze tekst is aangepast.

- K. Classificatie van ongerief: De inschatting van het ongerief was gebaseerd op de "oude indeling" en is nu herzien. In dit onderdeel is de tekst ook nagekeken en aangepast. Het ongerief is ingeschat op licht.

Bijlage 7

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: In de herziene versie van de bijlage zijn de farmaca aangegeven en is per farmacon het verwachte effect toegelicht
- B. De Dieren: Voor het practicum kan gebruik gemaakt worden van surplus dieren. Dit staat nu vermeld in de tekst.
- In de bijlage is hierover de volgende tekst opgenomen: 'Het is duidelijk dat er sekseverschillen bestaan in de farmacologie van psychotrope stoffen. Dit geldt voor zowel de farmacokinetische als farmacodynamische effecten van de middelen. Het doel van het practicum is niet om het sekseverschillen te onderzoeken of om de gegevens van het practicum te vertalen naar een humane situatie, maar om de student een gedragsprofiel te laten scoren van een aantal klassen psychotrope stoffen. De sekseverschillen in gedragsprofielen zal in het theoretisch gedeelte besproken worden. Indien er dieren voorradig zijn die voldoen aan de juiste criteria (geslacht, gewicht, stam) worden dieren besteld worden bij Charles River. De transportduur en dus mate van ongerief vanaf Charles River is vergelijkbaar met andere mogelijke leveranciers (Envigo), maar de immunologische status van de dieren is constanter bij Charles River.'

Niet Technische Samenvatting

Algemeen: Het is niet duidelijk wat er gewijzigd dient te worden aan de NTS. De wijzigingen die zijn doorgevoerd in de overige documenten hebben nagenoeg geen effect op de inhoud van de NTS. Omdat de NTS 'positiever' moet worden geformuleerd hebben we onderstreept wat het belang is van onderwijs aan studenten die onderzoek zullen gaan doen, dat er zoveel mogelijk naar wordt gestreefd geen diermodellen te gebruiken die onnodig belastend zouden zijn en dat er goed wordt stilgestaan bij bio-ethische afwegingen die gemaakt moeten worden.

- Datum: 18-12-2015
- Strekking van de vragen:

Niet Technische Samenvatting en titel van NTS en Project

- De DEC verzoekt u duidelijk te maken dat neuro- en immunofarmacologie de rode draad is in de aanvraag de huidige titel is veel te ruim en dekt de beperkte lading niet. De NTS bevat nog een aantal onjuistheden (zo werken apothekers bijvoorbeeld niet aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen) en niet goed lopende zinnen en herhalingen. Graag volledig herschrijven.

Projectvoorstel

- Figuur: Deze is niet evenwichtig. Het masterblok biomedische wetenschappen omvat ook andere masteropleidingen met dierproefpractica niet gerelateerd aan farmacologie.

Bijlage 2

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC mist de argumentatie voor de aanpassing van het ongerief, van matig naar licht. Graag vermelden wat er besproken is met de proefdierdeskundige.

Bijlage 3

- B. De Dieren: De dieren: De DEC vindt de motivatie voor het gebruik van mannelijke dieren onvoldoende. Graag anders formuleren.
- B. De Dieren: U spreekt over de eustus cyclus, graag aanpassen
- Datum antwoord: 08-01-2016
- Strekking van de antwoorden:

Niet Technische Samenvatting en titel van NTS en Project

De NTS is aangepast, alsmede de titel van de aanvraag. Met de stelling dat apothekers niet aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kunnen wij niet geheel instemmen, want hoewel het gros van onze studenten die dit studiepad kiezen inderdaad niet bij dit werk betrokken zijn, zijn er toch wel degelijk apothekers betrokken bij geneesmiddelenonderzoek.

Projectvoorstel

- We hebben de invulling van dit onderdeel iets aangepast ter verduidelijking. Uiteraard zullen er meerdere practica zijn en we hebben daarom de schijnbare scheve verdeling opgelost door aan te geven dat er wel practica zijn, maar dat die niet in deze aanvraag figureren.

Bijlage 2

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Er is een PDF bijgevoegd van een kleine wijziging waarin besproken is dat het ongerief is aangepast. In de bijlage onder K is tekst toegevoegd (is in het formulier niet waarneembaar geel te maken): In een besluit van de DEC na advies van de proefdierdeskundige (op 2014-02-28) is de mate van ongerief van de experimenten ingeschaald op gering/matig (zie bijgevoegde pdf: kleinewijziging_3.4.4.2.pdf). Omdat deze inschaling niet meer gehanteerd wordt in de nieuwe aanvraagformulieren, is in vooroverleg met de proefdierdeskundige aangegeven dat deze experimenten nu met ongerief gering dienen te worden ingeschaald.

Bijlage 3

- B. De Dieren: Onder 2B is de tekst ter verduidelijking aangepast naar het volgende: Het gedrag van vrouwelijke ratten wordt in zekere mate bepaald door het stadium van de cyclus. Gedrag op de plus maze bijvoorbeeld wordt beïnvloed door de oestrus cyclus (Markondes 2001, Physiol Behav. 74(4-5):435-40.) Maar ook de effecten van diazepam en serotonerge anxiolytica variëren ten gevolge van de cyclus in vrouwelijke dieren (A. Fernández-Guasti 1990; Pharmacol Biochem Behav. 37(1):77-81). De gebruikte gedragstesten en gebruikte farmaca zijn dus gevoelig voor de hormonale status van vrouwelijke dieren. De gedragseffecten (die we met de gedragstesten meten) ten gevolge van de farmaca zijn

afhankelijk van het stadium van de hormonale cyclus. De mogelijke verschillen in het specifieke stadium van de oestrus waarin een vrouwelijk dier zich bevindt bepaalt dus voor een deel de variatie van de resultaten. De vrouwtjes zullen niet allemaal op hetzelfde moment in de zelfde fase van de hormonale cyclus verkeren. Dus de gedragseffecten tussen vrouwelijke dieren die behandeld zijn met dezelfde stof kunnen toch onderling variëren doordat de dieren in een verschillende fase van de cyclus verkeren. De effecten van farmaca kunnen dan onvoldoende goed worden onderscheiden van de variatie in de gedragseffecten die ten gevolge van de verschillen in de hormonale cyclus optreden. We gebruiken hierom mannelijke dieren omdat die beter beantwoorden aan de gewenste evenwichtigheid van gedrag.

- B. De Dieren: De typefout is hersteld

- Datum: 22-01-2016

Strekking van de vragen:

Algemeen:

- De DEC verzoekt u de namen van de proefdierdeskundigen te verwijderen uit de aanvraag.

Niet Technische Samenvatting

- U hebt de NTS onvoldoende herschreven. Graag meer aandacht aan besteden.
- Voorts mist in de NTS dat een belangrijk onderdeel van de practica bestaat uit een college over de bio ethische aspecten van het gebruik van proefdieren voor dit onderwijs.

Projectvoorstel

- De DEC vraagt aandacht voor een gedegen argumentatie waarom sommige experimenten niet kunnen worden vervangen door beeldmateriaal. Graag dus beter onderbouwen waarom onderwijs met levende dieren noodzakelijk is.
- De DEC verzoekt u toe te lichten waarom er hier sprake is van een toetsbare eenheid en vraag u om uw antwoord te relateren aan de handreiking Toetsbare Eenheid van de CCD die de DEC u bij deze toestuurt.

Bijlage 3

- B. De Dieren: De DEC verzoekt u de term eustus cyclus aan te passen, dit is niet correct.
- Datum antwoord: 29-02-2016
- Strekking van de antwoorden:

Algemeen:

- Dit is aangepast

Niet Technische Samenvatting

- Er zijn na persoonlijk overleg met de IvD een aantal zaken aangepast:
- Bij de doelstelling stond: 'De doelstelling van dit project is om studenten praktisch onderwijs te kunnen bieden in het kader van hun opleiding, waarbij zij in aanraking zullen komen met preklinisch onderzoek. Het maatschappelijk belang hierbij is dat de studenten, wie in hun latere carrière direct of indirect betrokken zullen zijn bij preklinisch onderzoek, weet hebben van wat het inhoudt om met proefdieren te werken.'

Dit is nu veranderd in: 'De doelstelling van dit project is om studenten praktisch onderwijs te kunnen bieden in het kader van hun opleiding, waarbij zij in aanraking zullen komen met preklinisch onderzoek, gerelateerd aan immunofarmacologie en neurofarmacologie. Het maatschappelijk belang hierbij is dat de studenten, wie in hun latere carrière direct of indirect betrokken zullen zijn bij preklinisch onderzoek, weet hebben van wat het inhoudt om met proefdieren te werken.'

Onder 3.2:

'De studenten die binnen onze opleidingen worden onderwezen, zullen worden opgeleid tot biomedisch onderzoeker, geneesmiddelenonderzoeker of apotheker. In hun latere werkveld zullen zij in aanraking komen met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Hierbij is het essentieel om kennis van en enige ervaring met proefdieronderzoek te hebben. De plaats van de farmacologische practica, waarbij wordt gekeken naar de uitwerking van geneesmiddelen op het immuunsysteem/of gedrag is, zorgvuldig gekozen op basis van de aansluiting op de leerlijnen van het curriculum. De opbrengst van deze practica is dat de studenten goed voorbereid zijn op hun latere werkveld. Hiervoor is het belangrijk dat zij op de hoogte zijn van de verschillende stappen die benodigd zijn voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen.'

Onder 3.2:

'Er zullen in verschillende farmacologische practica, afhankelijk van de leerdoelen binnen de cursus, muizen, ratten of cavia's worden ingezet. In totaal gaat het om ongeveer 170 dieren per jaar. Er wordt daar waar mogelijk gebruik gemaakt van surplus dieren.'

- In de NTS stond onder 4.3 Verfijning: 'Er wordt binnen de cursussen veel aandacht besteed aan bio-ethiek. Dat betekent dat er wordt ingegaan op het feit dat en waarom er proefdieren worden ingezet bij het practicum, en welke procedures er daarbij moeten worden doorlopen. Maar ook komt de thematiek van het gebruik van proefdieren bij onderzoek in bredere zin aan de orde, net als het belang van de 3Vs.'

Dit is nu aangepast: 'Er wordt binnen de cursussen veel aandacht besteed aan bio-ethiek.

Hiervoor worden onderwijsbijeenkomsten zoals hoorcolleges verplicht gesteld om de studenten goed te informeren en ook mogelijkheden te bieden discussies op dit vlak aan te gaan. Dat betekent dat er wordt ingegaan op het feit dat en waarom er proefdieren worden ingezet bij het practicum, en welke procedures er daarbij moeten worden doorlopen. Maar ook komt de thematiek van het gebruik van proefdieren bij onderzoek in bredere zin aan de orde, net als het belang van de 3Vs.'

Projectvoorstel

- Binnen de opleidingen is er zorgvuldig gekeken naar wanneer welk practicum plaats zou moeten vinden, op basis van het curriculum en de daarop aansluitende leerlijnen. We gaan ervan uit dat waar de DEC spreekt over sommige experimenten bedoeld wordt op de orgaanbad-practica.

Onder 3.2 staat voor 3.4.4.1 beschreven: 'Het educatieve aspect van het werken met dierlijk materiaal is van belang omdat de studenten binnen de bachelor farmacie verder niet in aanraking komen met proefdieren/dierlijk materiaal, terwijl hun latere werkveld mede bepaald wordt door onderzoek met proefdieren. We vinden het belangrijk dat de studenten hier minimaal één keer mee in aanraking komen.'

Dit is veranderd in: 'Het educatieve aspect van het werken met dierlijk materiaal is van belang omdat de studenten binnen de bachelor farmacie verder niet in aanraking komen met proefdieren/dierlijk materiaal, terwijl hun latere werkveld mede bepaald wordt door onderzoek met proefdieren. Bovendien blijkt uit studentenevaluaties van de practica dat de leeropbrengst van het werken met dierlijk materiaal veel groter is, en ook de discussie hierover meer diepgang geeft. We vinden het belangrijk dat de studenten hier minimaal één keer mee in aanraking komen, omdat het ook een duidelijke bijdrage levert aan de bewustwording van de studenten.'

- In de handreiking staat op pagina negen een figuur waarvan wij denken dat onze aanvraag hier goed (perfect) op aansluit. Het hoofddoel bestaat uit dat we de studenten binnen de opleidingen op een goede manier willen voorbereiden op hun latere werkveld, we hebben hiervoor verschillende onderwijsonderdelen ingericht die goed overzien worden door de verantwoordelijk onderzoekers, het niveau van de studenten is helder en de noodzaak het onderwijs te volgen sluit naadloos aan op het curriculum (van zowel farmacie als BMW).

Bijlage 3

- B. De Dieren: Dat is aangepast in bijlage 3.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag: Ja

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:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

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

4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

- ☐ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord.
☒ uit onderwijskundig oogpunt verantwoord.
☐ uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord.
☐ wettelijk vereist.

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. De bachelor en masteropleidingen Farmaceutische en Biomedische Wetenschappen betreffen onder meer een aantal practica neuro- immunofarmacologie waarbij levende dieren worden ingezet. Voor details verwijst de DEC graag naar het figuur opgenomen in het projectvoorstel onder 3.1 Achtergrond. Het grootste deel van de studenten binnen deze opleidingen wordt opgeleid tot biomedisch wetenschapper of apotheker en komt na het afstuderen in het werkveld direct (wetenschapper) of indirect (apotheker) in aanraking met dierproeven. Door binnen elke opleiding een cursus aan te bieden waarin proefdieren gebruikt worden komen de studenten ongeacht hun studietraject in aanraking met proefdieren. De DEC is van mening dat het van reëel belang is dat studenten tijdens hun opleiding kennismaken met dierproeven, zodat zij zich realiseren wat het werken met proefdieren inhoudt en beter kunnen bepalen of zij in de toekomst met proefdieren willen werken. Voor wat betreft de specifieke onderwijsdoelstellingen van de practica neuro- immunofarmacologie die in de projectaanvraag beschreven worden vindt de DEC het van reëel belang dat studenten door middel van in vivo experimenten kennisnemen van de effecten van farmaca op fysiologie en gedrag van het dier en de wijze waarop de effecten gemeten kunnen worden.

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Binnen de opleiding Farmacie stromen vanuit de bachelor veel studenten door naar de master Farmacie. Ondanks dat deze studenten niet direct zelf dierproeven zullen uitvoeren is het toekomstige werkveld een sector die direct afhankelijk is van proefdieronderzoek. Daarom achten de onderzoekers het raadzaam dat de studenten de mogelijkheid hebben tijdens de bachelor kennis te maken met dierexperimenteel werk. Binnen de master Farmacie voorziet het keuzevak in de behoefte verdere verdieping aan te brengen in het onderwijs aangaande preklinisch onderzoek voor de selecte groep studenten die binnen deze master kiest voor geneesmiddelenonderzoek. De studenten die de opleidingen Biomedische Wetenschappen (BMW), College of Pharmaceutical Sciences (CPS) en Drug Innovation volgen worden opgeleid tot (biomedisch) onderzoekers. De bachelor CPS en de master Drug Innovation zijn erop gericht studenten op te leiden om innovatieve en nieuwe medicijnen te gaan ontwikkelen. Om de studenten hierop voor te bereiden is het zeer waardevol

dat zij ook worden onderwezen in het preklinisch onderzoek. Het praktische onderwijs binnen de departementen bestaat voornamelijk uit *in vitro* practica die het werken met levende dieren vervangen. In de huidige projectaanvraag worden practica aangevraagd waar proefdieren bij betrokken zijn. In de bachelor farmacie is hier vooral sprake van een kennismaking met dierlijk materiaal (*ex vivo* orgaanbad practicum, bijlage 1). Voor de CPS (bijlage 3) en BMW studenten (bijlage 6 en 7) wordt al meer verdieping geboden daar deze groep studenten al duidelijk gekozen heeft voor een opleiding tot onderzoeker. In de masteropleidingen Drug Innovation (bijlage 2) en Farmacie (bijlage 4 en 5) komen de verschillende aspecten van het uitvoeren en opzetten van preklinisch onderzoek in nader detail aan bod. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren.

5. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
 - ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
 - ☐ Gefokt voor dierproeven (11)
 - ☐ Zwerfdieren (10h)
 - ☐ Hergebruik (1e lid 2)
 - ☐ Huisvesting en verzorging
 - ☐ Locatie: instelling vergunninghouder (10g)
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Alle dieren die in de beschreven practica ingezet worden ondervinden maximaal licht ongerief. In de bijlagen 1 en 4 worden cavia's zonder voorafgaande handelingen gedood. In de andere bijlagen (2, 3, 5, 6, en 7) ervaren de dieren licht ongerief ten gevolge van verschillende experimentele handelingen (zoals sensibilisatie met allergenen, luchtwegfunctiemetingen, injecties met farmaca en gedragstesten). Naar verwachting zal maximaal 5% van de dieren in bijlage 2 het humane eindpunt bereiken door wondvorming op de buik en oor zwelling veroorzaakt door blootstelling aan een allergeen. Het is niet waarschijnlijk dat dieren in de andere bijlagen ten gevolge van de experimentele handelingen het humane eindpunt zullen bereiken.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. Om de onderwijsdoelstellingen van de verschillende opleidingen te bereiken wordt daar waar mogelijk gebruik gemaakt van *in vitro* experimenten en video-opnamen van dierproeven. Maar een aantal onderwijsdoelstellingen – die in de projectaanvraag nader zijn toegelicht – kunnen alleen bereikt worden met behulp van *ex vivo* en *in vivo* experimenten. Voorafgaand aan dergelijke practica zal men samen met de studenten stilstaan bij de (on)mogelijkheden van alternatieve methoden en de ethische afweging die gemaakt is met betrekking tot het gebruik van proefdieren voor het betreffende practicum. In het verleden

hebben studenten tijdens de eindevaluaties van de practica aangegeven het zeer waardevol te vinden een dierexperiment te kunnen aanschouwen en uitvoeren. Uit deze evaluaties blijkt dat een grote meerderheid van de studenten het gebruik van proefdieren voor practica gerechtvaardigd vindt. Op verzoek van de DEC hebben de onderzoekers ervoor gekozen het uitvoeren van de Porsolt-zwemtest te laten vervallen en in plaats daarvan video-opnamen te tonen.

8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Experimenten uitgevoerd door studenten hoeven niet altijd significante resultaten op te leveren maar dienen er voor studenten bewust te maken van effecten van farmaca. Uitgangspunt bij de berekening van het aantal benodigde dieren is het aantal studenten dat deelneemt aan de practica, en niet het aantonen van significante verschillen tussen groepen. Hierdoor zijn beduidend minder dieren nodig dan wanneer uitgegaan was van een significant effect. Voor het uitvoeren van analyses wordt ook data uit eerder uitgevoerd practica gebruikt. In de orgaanbad practica (bijlage 1 en 4) is voor darmmateriaal gekozen, omdat dit een grote opbrengst heeft en daardoor het aantal benodigde dieren kan worden beperkt. Daar waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van surplusdieren.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De door studenten uit te voeren practica worden van tevoren uitgebreid besproken/toegelicht inclusief de ethische overwegingen. Binnen de opleiding is veel ervaring met de beschreven dierexperimenten en men heeft de practica in de loop der jaren kunnen optimaliseren. Daar waar mogelijk worden farmaca bijvoorbeeld opgelost in zoete gecondenseerde melk, zodat ze door de studenten oraal toegediend kunnen worden, waardoor orale gavage of injectie van het betreffende farmacon vermeden kan worden. Injecties worden uitgevoerd door of onder toezicht van ervaren analisten. De keuze voor het gebruik van alleen mannelijke of vrouwelijke ratten is daar waar van toepassing goed onderbouwd voor het betreffende practicum.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

De DEC is van mening dat de onderwijsdoeleinden van dit project het voorgestelde gebruik van dieren rechtvaardigen. Voor de toekomstige onderzoekers/ apotheker is het van belang om kennis te hebben van de ethische aspecten van dierexperimenten en van de afwegingen die daarvoor gemaakt moeten worden. Het grootste deel van de studenten zal in de toekomst als onderzoeker of apotheker direct of indirect bij dierproeven betrokken zijn. Door binnen elke opleiding een cursus aan te bieden waarin proefdieren gebruikt worden kunnen studenten ongeacht hun studietraject een cursus volgen waarin zij te maken krijgen met proefdieren. Op deze manier

realiseren de studenten zich wat werken met proefdieren inhoudt, wat later van belang is in het werkveld als wetenschapper of apotheker. De ratten, muizen en cavia's in de practica ondervinden maximaal licht ongerief. Voorafgaand aan de aangevraagde practica zal een ethische discussie plaatsvinden met de studenten, dit wordt door de DEC van groot belang geacht voor de deelnemers om inzicht te verwerven in de ethische aspecten en de afwegingen die betrekking hebben op het werken met proefdieren. De mogelijkheden tot vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven zijn onderzocht en optimaal toegepast binnen de opzet van de practica. Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het belang van de doelstellingen opweegt tegen het lichte ongerief dat de ratten, muizen en cavia's in dit project zullen ondervinden en dat het gebruik van de dieren ethisch aanvaardbaar is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
- ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
- ☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Dierexperimentencommissie Utrecht



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht



Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



**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
AVD108002016525

Bijlagen

2

Datum 22 april 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 21 april 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD108002016525. 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: 10800
Naam instelling of organisatie: Universiteit Utrecht
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: 
KvK-nummer: 30275924
Straat en huisnummer: Bolognalaan 50
Postbus: 12007
Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT
IBAN: NL27INGB0000425267
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Utrecht

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: 
Functie: 
Afdeling: 
Telefoonnummer: 
E-mailadres: 

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 juni 2016
Geplande einddatum: 31 mei 2021
Titel project: Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie
Titel niet-technische samenvatting: Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie
Naam DEC: DEC Utrecht
Postadres DEC: Postbus 85500 3508 GA Utrecht
E-mailadres DEC: dec-utrecht@umcutrecht.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 2.013,-
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: 
Functie: 
Plaats: Utrecht
Datum: 20 april 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



Postbus 80.011
3508 TA UTRECHT



**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
AVD108002016525

Bijlagen

2

Datum 22 april 2016
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 22 april 2016
Vervaldatum: 22 mei 2016
Factuurnummer: 16700525
Ordernummer: CB. 841910.3.01.011

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD108002016525	€ 2.013,00

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.

Van: [REDACTED]
Verzonden: maandag 23 mei 2016 14:21
Aan: Info-zbo
Onderwerp: RE: Aanvullingen AVD108002016525
Bijlagen: 2015.II.858.029 nts_AVD108002016525.doc

Categorieën: Dossier: [REDACTED]

Beste [REDACTED]

Hieronder de aanvullende informatie. Omdat ik geen informatie had over NetFTP heb ik nu de NTS als attachment bijgevoegd. Ik heb hierover contact gehad met uw collega mevrouw [REDACTED]

Met vriendelijke groeten,
 [REDACTED]

Kunt u voor Dierproef 5 (In vivo practicum DI411) de 3V's beter beschrijven?

Vermindering: we hebben gekozen voor een opzet waarbij de studenten geen volledige data set hoeven te verzamelen. De data die de studenten verzamelen worden toegevoegd aan een bestaande dataset, waardoor de studenten wel ervaring opdoen met het werken met proefdieren en een volledige experiment kunnen doorlopen (van opzet, via uitvoering naar analyse), maar daar minder proefdieren voor gebruiken dan wat bij een regulier experiment nodig zou zijn. Ook het feit dat er voor dit practicum surplus dieren worden gebruikt draagt bij aan vermindering van het aantal proefdieren. Evenals het feit dat voor beide onderdelen dezelfde ratten worden gebruikt.

Verfijning: De injecties worden gegeven door een getrainde analist waardoor het ongerief van injecteren minimaal is.

Vervanging is niet mogelijk aangezien een van de doelen van het practicum is ervaring opdoen met het werken met proefdieren. Zoals ook studenten aangeven in de evaluaties, is het gebruiken van een "echt dier" in een proefopzet een wezenlijk andere ervaring dan een filmpje of een dummy.

Kunt u voor Dierproef 6 (Advanced Neuroscience) aangeven waarom u alleen mannelijke ratten en vrouwelijke muizen wilt gebruiken?

Gezien het feit dat de structuur en intensiteit van sociaal speelgedrag verschilt tussen mannelijke en vrouwelijke ratten (zie Pellis et al., Neurosci Biobehav Rev 1997), is het niet ondenkbaar dat de uitkomsten van een experiment naar de effecten van methyfenidaat op sociaal speelgedrag bij vrouwelijke ratten anders zijn. Aangezien dit practicumonderdeel gebaseerd is op eerdere bevindingen bij mannelijke ratten (Vanderschuren et al., Neuropsychopharmacology 2008), willen we mannelijke ratten gebruiken. Er is veel evidentie dat vrouwelijke ratten anders (meestal sterker) reageren op psychostimulantia, zoals cocaine en amfetamine (zie Carroll et al., Trends Pharmacol Sci 2004). Om die reden is het verstandig om alleen mannelijke of alleen vrouwelijke ratten te gebruiken. Aangezien dit practicumonderdeel gebaseerd is op eerdere bevindingen bij mannelijke ratten (Vanderschuren et al., Psychopharmacology 2000; Veeneman et al., Psychopharmacology 2011), willen we mannelijke ratten gebruiken.

Voor de muizen hebben we alleen eigen observaties:

Omdat er tijdens het practicumonderdeel 'sociale herkenning bij de muis' in het verleden in een aantal gevallen agressief gedrag te zien was (hetgeen ongewenst is, omdat dit het waarnemen

van sociale herkenning in de weg staat), hebben wij voor het practicum sinds 2013 vrouwelijke muizen gebruikt. Van vrouwelijke muizen van de gebruikte stammen is bekend dat er in beduidend mindere mate agressief gedrag optreedt tijdens een exploratieve, niet-territoriale sociale interactie.

Kunt u voor Dierproef 7 (Algemene farmacologie) de Vermindering en Verfijning beter beschrijven?

Het doel van dit practicum is dat de student vaststelt wat het gedragsprofiel van psychofarmaca is. Om gedrag in een dier te observeren heb je intacte neurale systemen nodig. In de jaren dat dit practicum gegeven is is gebleken dat slechts een kleine minderheid van de deelnemende studenten eerdere ervaring met proefdieren heeft. Verder geeft de overgrote meerderheid van de deelnemers aan het uitvoeren van het practicum met proefdieren veel leerzamer en effectiever te vinden dan d.m.v. video-opnames (zie onderstaande evaluaties uit 2014 en 2015). Hierover is indertijd overleg geweest met het NKCA, dat aangaf ervaring met proefdieren voor BMW-studenten essentieel te vinden. Verder is het practicum dusdanig opgezet dat het aantal benodigde dieren minimaal is, een verdere vermindering is niet mogelijk. De experimenten worden al jarenlang uitgevoerd binnen deze afdeling en zijn helemaal uitontwikkeld. De practica worden begeleid door ervaren onderzoekers (wetenschappers en dierwerkers).

Om de mening van deelnemende studenten te peilen wordt elk jaar het practicum geëvalueerd. Uit deze evaluaties blijkt dat de een grote meerderheid van de deelnemers het praktikum dat het gebruik van proefdieren gerechtvaardigd is.

Evaluatie (2013-2014; n=67)

- Do you think it is justified to use animals for this practical? Yes: 94.0% / No: 6.0%
- Do you think an instruction video is a good alternative for this practical? Yes: 4.5% / No: 95.5%

Evaluatie (2014-2015; n=75)

- Do you think it is justified to use animals for this practical? Yes: 84% / No: 16%
- Do you think an instruction video is a good alternative for this practical? Yes: 26.7% / No: 73.3%

From: Info-zbo [info@zbo-ccd.nl]

Sent: Wednesday, May 18, 2016 12:17 PM

To: [REDACTED]

Cc: [REDACTED]

Subject: Aanvullingen AVD108002016525

Geachte meneer, mevrouw,

Op 21 april 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie" met aanvraagnummer AVD108002016525. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze e-mail leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Kunt u voor Dierproef 5 (In vivo practicum DI411) de 3V's beter beschrijven?

Kunt u voor Dierproef 6 (Advanced Neuroscience) aangeven waarom u alleen mannelijke ratten en vrouwelijke muizen wilt gebruiken?

Kunt u voor Dierproef 7 (Algemene farmacologie) de Vermindering en Verfijning beter beschrijven?

Kunt u in de NTS 3.5 wijzigen? U schrijft hier "In de overige practica worden de dieren gedood zonder voorafgaande behandeling; dit wordt daarom ingeschat als geen verder ongerief." Dit valt echter ook onder licht ongerief, zoals u dat ook in de Bijlagen Dierproeven beschrijft.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. Indien wij de informatie voor 24 mei ontvangen, kan uw aanvraag de eerstvolgende vergadering van de CCD behandeld worden. U kunt een nieuwe NTS aanleveren via NetFTP, de vragen over de Dierproeven kunt u per e-mail sturen.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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 groeten,

██████████

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Utrecht

Postbus 12007

3501 AA UTRECHT



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

AVD108002016525

Bijlagen

1

07 JUN 2016

Datum

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Op 21 april 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie" met aanvraagnummer AVD108002016525. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 23 mei 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Dit betrof de 3 V's, onderbouwing van gebruik van één geslacht dieren en het ongerief in de NTS.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. U heeft in uw aanvraag aangegeven dat voor het experiment met ratten in dierproef 6 in principe zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt kunnen worden. Echter per proef is het gebruik van één geslacht gewenst en indien mogelijk wordt er gebruik gemaakt van surplus dieren. Wij zijn van mening, dat indien er gebruik gemaakt wordt van surplus dieren, het acceptabel is enkel mannelijke of vrouwelijke dieren te gebruiken. Om het aantal in voorraad gedode dieren te beperken, dienen, als er geen gebruik gemaakt kan worden van surplus dieren, mannelijke en vrouwelijke dieren in evenredige aantallen gebruikt te worden, voor de totale looptijd van de vergunning. Dit is overeenkomstig de artikelen 1d en 10, tweede lid, van de wet en de ethische afweging die gemaakt is op uw aanvraag.

De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. U kunt met uw project "Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie" starten. De vergunning wordt afgegeven van 7 juni 2016 tot en met 31 mei 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Utrecht gevoegd. Dit advies is opgesteld op 31 maart 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

In aanvulling op het DEC-advies stelt de CCD voorwaarden. De voorwaarden staan in de vergunning beschreven. Voor het overige nemen wij het advies

van de DEC over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.
Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen
van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD108002016525

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 nummers 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).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

ir. G. de Peuter
Algemeen Secretaris

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: Universiteit Utrecht

Adres: Postbus 12007

Postcode en plaats: 3501 AA UTRECHT

Deelnemersnummer: 10800

deze projectvergunning voor het tijdvak 07 juni 2016 tot en met 31 mei 2021, voor het project "Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie" met aanvraagnummer AVD108002016525, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Utrecht. Hierbij is afgeweken van het DEC-advies omdat er een specifieke en een algemene voorwaarde wordt gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is postdoc.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 21 april 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 20 april 2016;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 23 mei 2016;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 31 maart 2016, ontvangen op 20 april 2016.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 23 mei 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Orgaanbad practicum FA302	Cavia's (Cavia porcellus) /	50	Licht	
Immunofarmacologie	Muizen (Mus musculus) /	120	Licht	
Practicum CPS FA336B Neuropsychopharmacology	Ratten (Rattus norvegicus) / Wistar	60	Licht	
In vitro practicum DI411	Cavia's (Cavia porcellus) / Dunkin Hartley/HsdDhl:DH	15	Licht	
In vivo practicum DI411	Ratten (Rattus norvegicus) / Wistar	60	Licht	
Advanced Neuroscience	Ratten (Rattus norvegicus) /	325	Licht	
Advanced Neuroscience	Muizen (Mus musculus) /	160	Licht	
Algemene farmacologie	Ratten (Rattus norvegicus) /	300	Licht	

Voorwaarden

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

Voor Dierproef 6 worden voor de experimenten met ratten mannelijke en vrouwelijke dieren in evenredige aantallen gebruikt, met uitzondering van experimenten waarbij surplus dieren gebruikt worden.

In artikel 10, lid 1 sub a 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 een ontheffing is verleend.

Verzorging

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

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

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

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier

niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer : 2015.II.858.029
2. Titel van het project : Dierproeven in het kader van de opleiding farmacie
3. Titel van de NTS : Dierproeven in het kader van de practica Neuro-immunofarmacologie van Farmaceutische Wetenschappen en Biomedische wetenschappen

4. Type aanvraag:

- ☒ nieuwe aanvraag projectvergunning
- ☐ wijziging van vergunning met nummer :

5. Contactgegevens DEC

Naam DEC : DEC Utrecht

Telefoonnummer contactpersoon : 088 – 75 59 247

Emailadres contactpersoon : dec-utrecht@umcutrecht.nl

6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):

- ☒ ontvangen door DEC: 06-11-2015
- ☐ aanvraag compleet:
- ☒ in vergadering besproken: 18-11-2015, 16-12-2015 en 20-01-2016
- ☒ anderszins behandeld: per mail: 29-02-2016
- ☒ termijnonderbreking(en) van / tot : 20-11-2015 tot 07-12-2015
18-12-2015 tot 08-01-2016
22-01-2016 tot 29-02-2016
- ☐ besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met max. 15 werkdagen:
- ☐ aanpassing aanvraag:
- ☒ advies aan CCD: 31-03-2016

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 geleid tot aanpassing van de aanvraag:

8. Correspondentie met de aanvrager

- Datum: 20-11-2015
- Strekking van de vragen:

- Opmerking vooraf: De DEC raadt u aan met de twee vergunninghouders te overleggen of het wel gewenst is om deze aanvraag niet op te splitsen per vergunninghouder. Juridisch gezien lijkt het niet correct om de ene vergunninghouder verantwoordelijk te maken voor het onderwijs van de andere vergunninghouder. Dit zou er dus toe kunnen leiden dat u uw aanvraag alsnog dient op te splitsen. U kunt voor deze kwestie contact opnemen met de Instantie voor Dierwelzijn.
- Algemene opmerking: De DEC heeft aan deze aanvraag bijzonder veel tijd moeten besteden, omdat de informatie niet volledig is en niet coherent is opgeschreven zodat het maken van een goede ethische afweging nog niet mogelijk is. De DEC realiseert zich dat dit type onderwijs al vele jaren op de campus wordt gegeven, maar het is niet de DEC, maar de CCD die uiteindelijk beslist of deze onderwijsonderdelen mogen worden uitgevoerd. Voor de CCD is deze informatie nieuw en het is verstandig om met dit gegeven in het achterhoofd de aanvraag/aanvragen volledig te herschrijven. In dit verband merkt de DEC op dat het belangrijk is om de context aan te geven van onderwijs modules waar proefdieren bij worden gebruikt. Te denken valt aan: het college bio-ethiek, de plaats van alternatieven (videodemonstratie bijvoorbeeld) en de onderwijs evaluatie toegespitst op het gebruik van levende dieren).

Projectvoorstel

- 3.1. Achtergrond: De laatste alinea van onderen is niet erg sterk. De DEC doet u de suggestie de argumentatie voor het aanbieden van dit onderwijs aan de diverse groepen studenten, vermeld in 3.2. Doel, sub 3.4.4.3, hier ook te vermelden.
- 3.2 Doel: Algemeen: De uniformiteit is hier ver te zoeken. Graag duidelijker per module de leerdoelen benoemen opdat op basis daarvan de ratio en argumentatie voor de keuze van de experimenten duidelijk wordt.
- In 3.4.4.1. wordt het leerdoel het geheel niet genoemd. Probeert u de lezer meer mee te nemen in uw afwegingen.
- Ook graag per onderdeel vermelden dat er een ethische discussie plaatsvindt voordat het practicum wordt gegeven (mits dit ook daadwerkelijk plaatsvindt) en dat na afloop van het betreffende practicum een studentenevaluatie plaatsvindt, waarbij de deelnemers ook gevraagd wordt aan te geven of zij het gebruik van proefdieren voor dit type onderwijs gerechtvaardigd vinden.
- Ook graag duidelijker aangegeven dat er alleen gewerkt wordt met echte surplusdieren (dieren die toch gedood zouden worden). De DEC raadt u aan om veel meer nadruk te leggen op het gebruik van surplusdieren in relatie tot de leerdoelen en het type student dat het practicum volgt.

Bijlagen

- Algemeen: De DEC geeft u als advies mee om bijlage 6 als voorbeeld te gebruiken voor het herschrijven van alle bijlagen. De DEC verzoekt u alle bijlagen te uniformeren.

Voor alle onderdelen geldt dat u onvoldoende aandacht geeft aan het mogelijk gebruik van alternatieven, zoals video. Het gaat om het behalen van het onderwijsdoel gezien de achtergrond van de studenten.

Overige opmerkingen Bijlage 1 t/m 5: zie algemene opmerking hierboven.

Bijlage 2

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken:
- Op pagina 2 wordt gesproken over 3 groepen van 6-8 studenten en onder B. (De dieren) wordt gesproken over twee groepen van 8 studenten. Er zit ook een discrepantie in het aantal te gebruiken muizen per groep. Graag beter opschrijven, uitleggen.
- Op pagina 1 schrijft u 'De basale luchtwegfunctie wordt gemeten in een bodyplethysmografische kamer (Buxco). Hiertoe worden de muizen blootgesteld aan een nevel van metacholine leidend tot een lichte benauwdheid'. Waarom vermeldt u dit ongerief niet later bij K? Los daarvan vindt de DEC gezien het leerdoel lichte benauwdheid niet acceptabel (matig ongerief).
- Meer in het algemeen begrijpt de DEC niet waarom u – gezien het leerdoel – juist voor dit model heeft gekozen. Graag uw toelichting waarom u geen minder invasief alternatief model gebruikt.

Bijlage 3

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De werking en rationale achter de gekozen psychofarmaca ontbreken. Graag invullen.
- B. De Dieren: De reden waarom u voor mannelijke dieren kiest, is opmerkelijk. De DEC raadt u aan dit beter te formuleren.
- K. Classificatie van ongerief: De Porsolt-zwemtest gaat gepaard met meer dan licht ongerief. Gezien het onderwijsdoel acht de DEC dit practicumonderdeel niet acceptabel en doet u de suggestie in dit geval een video te vertonen.

Bijlage 4

- Deze bijlage is te summier. Wat gaat u precies in dit practicum doen en waarom is dit gerechtvaardigd in het licht van het leerdoel. Wat zijn uw verwachtingen?
- De term surplus ontbreekt. Voor deze proef mogen alleen surplusdieren (dieren die anders toch gedood zouden worden) gebruikt worden. Mocht er van de betreffende diersoort geen surplusdier zijn, dan is het te overwegen een ander soort surplusdier te gebruiken.

Bijlage 5

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De onderbouwing van de keuzen en ratio van de toet te dienen stoffen ontbreekt.

- B. De Dieren: Het geslacht ontbreekt. Gebruikt u beide geslachten? Gebruikt u surplusdieren? Wat verwacht u te zien aan het gedrag van de dieren?

Bijlage 6

De DEC is tevreden over de opbouw van deze bijlage. Deze bijlage graag als voorbeeld gebruiken voor de andere bijlagen.

- B. De Dieren: Het geslacht van de dieren ontbreekt
- C. Hergebruik: Kunnen de dieren die in experiment 1 gebruikt worden niet doorschuiven naar experiment 2?
- D. Vervanging, vermindering en verfijning: Hier staat een en ander goed uitgelegd. Gebruik deze onderbouwing ook in het algemene deel. Opmerking: Liever niet spreken van een 'intact neurale systeem' maar van een 'levend dier'.
- K. Classificatie van ongerief: Het ongerief graag per experiment vermelden. Daarna het ongerief over het hele project weergeven. De DEC vraagt zich af of het matige ongerief niet bijgesteld kan worden naar licht indien er meer dieren worden gebruikt. Graag uw visie.

Bijlage 7

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Welke farmaca worden er gebruikt en welke effecten verwacht u (voor het practicum en voor het ongerief voor de dieren)
- B. De Dieren: Waarom worden hier geen surplus dieren gebruikt? Nogmaals gezien het onderwijsdoel vindt de DEC alleen het gebruik van surplusdieren gerechtvaardigd.
- Waarom gebruikt u alleen mannelijke dieren en waarom nu deze stam Charles River (nadeel langer transport, dus meer ongerief voor de dieren) en waarom van dit gewicht etc.?

Niet technische Samenvatting

Algemeen: Graag de NTS volledig herschrijven, positiever formuleren en uitbreiden naar aanleiding van de op- en aanmerkingen van de DEC.

- Datum antwoord: 07-12-2015
- Strekking van de antwoorden:
-
- Opmerking vooraf: Hierover is gesproken met de betrokkenen en er is geconcludeerd dat wij wel door willen met een gezamenlijke aanvraag
- Algemene opmerking: Er is in de huidige projectaanvraag getracht een zo duidelijk mogelijk beeld te schetsen van het onderwijs en de samenhang. Wij waren er niet van op de hoogte dat het noodzakelijk zou zijn de opleidingen zelf van nadere toelichting te voorzien; er is nu enige informatie bijgevoegd wat e.e.a. zou kunnen verduidelijken. Hierover is op verschillende plaatsen in de aanvraag en in de bijlagen informatie bijgevoegd.

Projectvoorstel

- 3.1 Achtergrond: Deze tekst is aangepast naar: 'Voor het praktisch onderwijs binnen de departementen wordt gebruik gemaakt van in vitro practica die het werken met levende dieren vervangen. Hierdoor zijn minder proefdieren nodig. In de huidige projectaanvraag gaat het om onderwijs waarbij wordt ingespeeld op de behoefte de studenten minimaal eenmalig in aanraking te laten komen met dierexperimenten, in het kader van hun opleiding. Hierbij vindt voortdurende oriëntatie plaats op nieuwe mogelijkheden tot vermindering, vervanging of verfijning. Het ervaren hoe het is om met dieren te werken draagt bij aan de studie/carrière van iedere student. Het is voor de maatschappij van groot belang dat toekomstig onderzoekers niet alleen vakkundig zijn maar ook op een verantwoorde en weloverwogen manier te werk gaan.' In de verschillende bijlages staan doel en uitvoering meer uitvoerig beschreven.
'Het is voor deze studenten van het grootste belang dat ze weten en ervaren hoe het is om met proefdieren te werken, hoe farmaceuten verschillende aspecten van een dier en diergedrag kan beïnvloeden en hoe je dit kunt meten. Deze studenten zullen in hun toekomstig werk vrijwel zeker te maken krijgen met dierexperimenteel werk als direct uitvoerende of als supervisor van een project.'
- 3.2 Doel: Er is getracht een zo uniform mogelijke weergave te gebruiken. Het betreft hier echter wel een aanvraag met verschillende soorten practica, die nooit gelijk aan elkaar zullen zijn. De term toetsbare eenheid is in gesprekken over deze materie opgeworpen en ik ben van mening dat als daar een parameter aan moet worden verbonden dat deze dan zou moeten zijn verbonden aan de onderwijsstrategie, niet zozeer de leerdoelen van de individuele cursussen. Hopelijk heeft de hernieuwde projectaanvraag verder weten te verduidelijken dat de rode draad is die de verschillende onderdelen met elkaar verbindt is dat de studenten iets wordt geleerd over preklinisch onderzoek.
- In 3.4.4.1: Dat is aangepast
- Dat is aangepast
- Dat is aangepast

Bijlagen

- Algemeen: Voor zover mogelijk hebben wij ons proberen te houden aan dit advies
- Dit is aangepast
- Overige opmerkingen Bijlagen 1 t/m 5: Hier zijn de nodige wijzigingen doorgevoerd.

Bijlage 2

- Dit is aangepast
- Dit is aangepast
- Dit ongerief wordt nu wel vermeld bij K en is aangepast naar licht ongerief naar aanleiding van overleg met de proefdierdeskundige.
- Naar onze mening sluit dit model aan bij de leerdoelen. Wij vragen ons hiernaast af hoe de BUXCO als een invasief model kan worden beschouwd, daar de dieren zonder restricties in een kamertje worden geplaatst en metacholine inademen. Indien het toedienen van een stof

die ingeademd wordt als invasief beschouwd moet worden: daar is niet zo makkelijk een alternatief op te bedenken.

Bijlage 3

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De experimentele aanpak is duidelijker omschreven. De uitkomst parameters zijn nu benoemd en ook per gedragstest aangegeven. De gekozen psychofarmaca en de rationale voor die keuze is aangegeven.
- B. De Dieren: De reden waarom geslachten niet door elkaar gebruikt kunnen worden in eenzelfde ruimte is verduidelijkt. De reden voor de keuze van mannelijke dieren is beter uiteengezet en van enkele referenties voorzien.
- K. Classificatie van ongerief: De Porsolt-zwemtest zal niet met de ratten worden uitgevoerd. In plaats daarvan zal een video worden getoond met de test.

Bijlage 4

- Wij hebben punt A nu uitgebreider beschreven en hopen dat hiermee de aanpak verduidelijkt is. Onze verwachtingen hebben we beschreven op basis van eerdere ervaringen met dit practicum
- We hebben het woord hergebruik vervangen door surplus, en een nog wat uitgebreidere toelichting gegeven waarom wij vonden dat hergebruik van dieren hier zondermeer een optie is. We zijn huiverig te stellen dat we een andere diersoort kunnen gebruiken, omdat onze ervaring is dat darmweefsel van de rat minder robuuste data geeft.

Bijlage 5

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Onderbouwing van de keuzen en ratio van de toe te dienen stoffen is toegevoegd.
- B. De Dieren: In de tekst is toegevoegd dat we een sterke voorkeur hebben voor het gebruik van mannelijke ratten, omdat de door studenten verzamelde data wordt toegevoegd aan een reeds bestaande dataset die is verkregen met mannelijke ratten. Het practicum zou ook met vrouwtjes ratten uitgevoerd kunnen worden, maar de beide geslachten door elkaar gebruiken is onwenselijk.
Verschillende seksen door elkaar tijdens het testen levert een enorme afleiding voor de dieren waardoor het correct uitvoeren van de gedragstesten niet mogelijk is. Mannetjes ratten die een vrouwtjes rat ruiken zich heel anders gedragen en het te meten gedrag in een gedragstest of tijdens een observatie kan vervolgens sterk veranderen.
Gebruikt u surplusdieren? Werd al genoemd in deze bijlage, hier is niets aan gewijzigd/toegevoegd.
Wat verwacht u te zien aan het gedrag van de dieren? Dit is behandeld onder punt I, en nu ook nog extra ingebracht onder punt A. De farmaca zullen naar verwachting enig effect hebben op de activiteit (meer of minder) en spierfunctie (hoger of lagere tonus) hebben.

Bijlage 6

- B. De Dieren: Dit is nu wel aangegeven.
- C. Hergebruik: dit kan niet omdat de dieren niet de juiste leeftijd hebben. Het practicum duurt niet lang genoeg (2 weken) om dieren van 4-5 weken volwassen te laten worden.
- D. Vervanging, vermindering en verfijning: Deze tekst is aangepast.

- K. Classificatie van ongerief: De inschatting van het ongerief was gebaseerd op de "oude indeling" en is nu herzien. In dit onderdeel is de tekst ook nagekeken en aangepast. Het ongerief is ingeschat op licht.

Bijlage 7

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: In de herziene versie van de bijlage zijn de farmaca aangegeven en is per farmacon het verwachte effect toegelicht
- B. De Dieren: Voor het practicum kan gebruik gemaakt worden van surplus dieren. Dit staat nu vermeld in de tekst.
- In de bijlage is hierover de volgende tekst opgenomen: 'Het is duidelijk dat er sekseverschillen bestaan in de farmacologie van psychotrope stoffen. Dit geldt voor zowel de farmacokinetische als farmacodynamische effecten van de middelen. Het doel van het practicum is niet om het sekseverschillen te onderzoeken of om de gegevens van het practicum te vertalen naar een humane situatie, maar om de student een gedragsprofiel te laten scoren van een aantal klassen psychotrope stoffen. De sekseverschillen in gedragsprofielen zal in het theoretisch gedeelte besproken worden.
Indien er dieren voorradig zijn die voldoen aan de juiste criteria (geslacht, gewicht, stam) worden dieren besteld worden bij Charles River. De transportduur en dus mate van ongerief vanaf Charles River is vergelijkbaar met andere mogelijke leveranciers (Envigo), maar de immunologische status van de dieren is constanter bij Charles River.'

Niet Technische Samenvatting

Algemeen: Het is niet duidelijk wat er gewijzigd dient te worden aan de NTS. De wijzigingen die zijn doorgevoerd in de overige documenten hebben nagenoeg geen effect op de inhoud van de NTS. Omdat de NTS 'positiever' moet worden geformuleerd hebben we onderstreept wat het belang is van onderwijs aan studenten die onderzoek zullen gaan doen, dat er zoveel mogelijk naar wordt gestreefd geen diermodellen te gebruiken die onnodig belastend zouden zijn en dat er goed wordt stilgestaan bij bio-ethische afwegingen die gemaakt moeten worden.

- Datum: 18-12-2015
- Strekking van de vragen:

Niet Technische Samenvatting en titel van NTS en Project

- De DEC verzoekt u duidelijk te maken dat neuro- en immunofarmacologie de rode draad is in de aanvraag de huidige titel is veel te ruim en dekt de beperkte lading niet. De NTS bevat nog een aantal onjuistheden (zo werken apothekers bijvoorbeeld niet aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen) en niet goed lopende zinnen en herhalingen. Graag volledig herschrijven.

Projectvoorstel

- Figuur: Deze is niet evenwichtig. Het masterblok biomedische wetenschappen omvat ook andere masteropleidingen met dierproefpractica niet gerelateerd aan farmacologie.

Bijlage 2

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: De DEC mist de argumentatie voor de aanpassing van het ongerief, van matig naar licht. Graag vermelden wat er besproken is met de proefdierdeskundige.

Bijlage 3

- B. De Dieren: De dieren: De DEC vindt de motivatie voor het gebruik van mannelijke dieren onvoldoende. Graag anders formuleren.
- B. De Dieren: U spreekt over de eustus cyclus, graag aanpassen
- Datum antwoord: 08-01-2016
- Strekking van de antwoorden:

Niet Technische Samenvatting en titel van NTS en Project

De NTS is aangepast, alsmede de titel van de aanvraag. Met de stelling dat apothekers niet aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen kunnen wij niet geheel instemmen, want hoewel het gros van onze studenten die dit studiep pad kiezen inderdaad niet bij dit werk betrokken zijn, zijn er toch wel degelijk apothekers betrokken bij geneesmiddelenonderzoek.

Projectvoorstel

- We hebben de invulling van dit onderdeel iets aangepast ter verduidelijking. Uiteraard zullen er meerdere practica zijn en we hebben daarom de schijnbare scheve verdeling opgelost door aan te geven dat er wel practica zijn, maar dat die niet in deze aanvraag figureren.

Bijlage 2

- A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters: Er is een PDF bijgevoegd van een kleine wijziging waarin besproken is dat het ongerief is aangepast. In de bijlage onder K is tekst toegevoegd (is in het formulier niet waarneembaar geel te maken): In een besluit van de DEC na advies van de proefdierdeskundige (op 2014-02-28) is de mate van ongerief van de experimenten ingeschaald op gering/matig (zie bijgevoegde pdf: kleinewijziging_3.4.4.2.pdf). Omdat deze inschaling niet meer gehanteerd wordt in de nieuwe aanvraagformulieren, is in vooroverleg met de proefdierdeskundige aangegeven dat deze experimenten nu met ongerief gering dienen te worden ingeschaald.

Bijlage 3

- B. De Dieren: Onder 2B is de tekst ter verduidelijking aangepast naar het volgende: Het gedrag van vrouwelijke ratten wordt in zekere mate bepaald door het stadium van de cyclus. Gedrag op de plus maze bijvoorbeeld wordt beïnvloed door de oestrus cyclus (Markondes 2001, Physiol Behav. 74(4-5):435-40.) Maar ook de effecten van diazepam en serotonerge anxiolytica variëren ten gevolge van de cyclus in vrouwelijke dieren (A. Fernández-Guasti 1990; Pharmacol Biochem Behav. 37(1):77-81). De gebruikte gedragstesten en gebruikte farmaca zijn dus gevoelig voor de hormonale status van vrouwelijke dieren. De gedragseffecten (die we met de gedragstesten meten) ten gevolge van de farmaca zijn

afhankelijk van het stadium van de hormonale cyclus. De mogelijke verschillen in het specifieke stadium van de oestrus waarin een vrouwelijk dier zich bevindt bepaalt dus voor een deel de variatie van de resultaten. De vrouwtjes zullen niet allemaal op hetzelfde moment in de zelfde fase van de hormonale cyclus verkeren. Dus de gedragseffecten tussen vrouwelijke dieren die behandeld zijn met dezelfde stof kunnen toch onderling variëren doordat de dieren in een verschillende fase van de cyclus verkeren. De effecten van farmaca kunnen dan onvoldoende goed worden onderscheiden van de variatie in de gedragseffecten die ten gevolge van de verschillen in de hormonale cyclus optreden. We gebruiken hierom mannelijke dieren omdat die beter beantwoorden aan de gewenste evenwichtigheid van gedrag.

- B. De Dieren: De typefout is hersteld

- Datum: 22-01-2016

Strekking van de vragen:

Algemeen:

- De DEC verzoekt u de namen van de proefdierdeskundigen te verwijderen uit de aanvraag.

Niet Technische Samenvatting

- U hebt de NTS onvoldoende herschreven. Graag meer aandacht aan besteden.
- Voorts mist in de NTS dat een belangrijk onderdeel van de practica bestaat uit een college over de bio ethische aspecten van het gebruik van proefdieren voor dit onderwijs.

Projectvoorstel

- De DEC vraagt aandacht voor een gedegen argumentatie waarom sommige experimenten niet kunnen worden vervangen door beeldmateriaal. Graag dus beter onderbouwen waarom onderwijs met levende dieren noodzakelijk is.
- De DEC verzoekt u toe te lichten waarom er hier sprake is van een toetsbare eenheid en vraag u om uw antwoord te relateren aan de handreiking Toetsbare Eenheid van de CCD die de DEC u bij deze toestuur.

Bijlage 3

- B. De Dieren: De DEC verzoekt u de term eustus cyclus aan te passen, dit is niet correct.
- Datum antwoord: 29-02-2016
- Strekking van de antwoorden:

Algemeen:

- Dit is aangepast

Niet Technische Samenvatting

- Er zijn na persoonlijk overleg met de IvD een aantal zaken aangepast:
- Bij de doelstelling stond: 'De doelstelling van dit project is om studenten praktisch onderwijs te kunnen bieden in het kader van hun opleiding, waarbij zij in aanraking zullen komen met preklinisch onderzoek. Het maatschappelijk belang hierbij is dat de studenten, wie in hun latere carrière direct of indirect betrokken zullen zijn bij preklinisch onderzoek, weet hebben van wat het inhoudt om met proefdieren te werken.'

Dit is nu veranderd in: 'De doelstelling van dit project is om studenten praktisch onderwijs te kunnen bieden in het kader van hun opleiding, waarbij zij in aanraking zullen komen met preklinisch onderzoek, gerelateerd aan immunofarmacologie en neurofarmacologie. Het maatschappelijk belang hierbij is dat de studenten, wie in hun latere carrière direct of indirect betrokken zullen zijn bij preklinisch onderzoek, weet hebben van wat het inhoudt om met proefdieren te werken.'

Onder 3.2:

'De studenten die binnen onze opleidingen worden onderwezen, zullen worden opgeleid tot biomedisch onderzoeker, geneesmiddelenonderzoeker of apotheker. In hun latere werkveld zullen zij in aanraking komen met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Hierbij is het essentieel om kennis van en enige ervaring met proefdieronderzoek te hebben. De plaats van de farmacologische practica, waarbij wordt gekeken naar de uitwerking van geneesmiddelen op het immuunsysteem/gedrag is, zorgvuldig gekozen op basis van de aansluiting op de leerlijnen van het curriculum. De opbrengst van deze practica is dat de studenten goed voorbereid zijn op hun latere werkveld. Hiervoor is het belangrijk dat zij op de hoogte zijn van de verschillende stappen die benodigd zijn voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen.'

Onder 3.2:

'Er zullen in verschillende farmacologische practica, afhankelijk van de leerdoelen binnen de cursus, muizen, ratten of cavia's worden ingezet. In totaal gaat het om ongeveer 170 dieren per jaar. Er wordt daar waar mogelijk gebruik gemaakt van surplus dieren.'

- In de NTS stond onder 4.3 Verfijning: 'Er wordt binnen de cursussen veel aandacht besteed aan bio-ethiek. Dat betekent dat er wordt ingegaan op het feit dat en waarom er proefdieren worden ingezet bij het practicum, en welke procedures er daarbij moeten worden doorlopen. Maar ook komt de thematiek van het gebruik van proefdieren bij onderzoek in bredere zin aan de orde, net als het belang van de 3Vs.'

Dit is nu aangepast: 'Er wordt binnen de cursussen veel aandacht besteed aan bio-ethiek.

Hiervoor worden onderwijsbijeenkomsten zoals hoorcolleges verplicht gesteld om de studenten goed te informeren en ook mogelijkheden te bieden discussies op dit vlak aan te gaan. Dat betekent dat er wordt ingegaan op het feit dat en waarom er proefdieren worden ingezet bij het practicum, en welke procedures er daarbij moeten worden doorlopen. Maar ook komt de thematiek van het gebruik van proefdieren bij onderzoek in bredere zin aan de orde, net als het belang van de 3Vs.'

Projectvoorstel

- Binnen de opleidingen is er zorgvuldig gekeken naar wanneer welk practicum plaats zou moeten vinden, op basis van het curriculum en de daarop aansluitende leerlijnen. We gaan ervan uit dat waar de DEC spreekt over sommige experimenten bedoeld wordt op de orgaanbad-practica.

Onder 3.2 staat voor 3.4.4.1 beschreven: 'Het educatieve aspect van het werken met dierlijk materiaal is van belang omdat de studenten binnen de bachelor farmacie verder niet in aanraking komen met proefdieren/dierlijk materiaal, terwijl hun latere werkveld mede bepaald wordt door onderzoek met proefdieren. We vinden het belangrijk dat de studenten hier minimaal één keer mee in aanraking komen.'

Dit is veranderd in: 'Het educatieve aspect van het werken met dierlijk materiaal is van belang omdat de studenten binnen de bachelor farmacie verder niet in aanraking komen met proefdieren/dierlijk materiaal, terwijl hun latere werkveld mede bepaald wordt door onderzoek met proefdieren. Bovendien blijkt uit studentenevaluaties van de practica dat de leeropbrengst van het werken met dierlijk materiaal veel groter is, en ook de discussie hierover meer diepgang geeft. We vinden het belangrijk dat de studenten hier minimaal één keer mee in aanraking komen, omdat het ook een duidelijke bijdrage levert aan de bewustwording van de studenten.'

- In de handreiking staat op pagina negen een figuur waarvan wij denken dat onze aanvraag hier goed (perfect) op aansluit. Het hoofddoel bestaat uit dat we de studenten binnen de opleidingen op een goede manier willen voorbereiden op hun latere werkveld, we hebben hiervoor verschillende onderwijsonderdelen ingericht die goed overzien worden door de verantwoordelijk onderzoekers, het niveau van de studenten is helder en de noodzaak het onderwijs te volgen sluit naadloos aan op het curriculum (van zowel farmacie als BMW).

Bijlage 3

- B. De Dieren: Dat is aangepast in bijlage 3.
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag: Ja

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:

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

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

4. Er zijn geen DEC-leden betrokken bij het betreffende project.

C. Beoordeling (inhoud):

1. Het project is:

- ☐ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord.
☒ uit onderwijskundig oogpunt verantwoord.
☐ uit het oogpunt van productiedoeleinden verantwoord.
☐ wettelijk vereist.

2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. De bachelor en masteropleidingen Farmaceutische en Biomedische Wetenschappen betreffen onder meer een aantal practica neuro- immunofarmacologie waarbij levende dieren worden ingezet. Voor details verwijst de DEC graag naar het figuur opgenomen in het projectvoorstel onder 3.1 Achtergrond. Het grootste deel van de studenten binnen deze opleidingen wordt opgeleid tot biomedisch wetenschapper of apotheker en komt na het afstuderen in het werkveld direct (wetenschapper) of indirect (apotheker) in aanraking met dierproeven. Door binnen elke opleiding een cursus aan te bieden waarin proefdieren gebruikt worden komen de studenten ongeacht hun studietraject in aanraking met proefdieren. De DEC is van mening dat het van reëel belang is dat studenten tijdens hun opleiding kennismaken met dierproeven, zodat zij zich realiseren wat het werken met proefdieren inhoudt en beter kunnen bepalen of zij in de toekomst met proefdieren willen werken. Voor wat betreft de specifieke onderwijsdoelstellingen van de practica neuro-immunofarmacologie die in de projectaanvraag beschreven worden vindt de DEC het van reëel belang dat studenten door middel van in vivo experimenten kennisnemen van de effecten van farmaca op fysiologie en gedrag van het dier en de wijze waarop de effecten gemeten kunnen worden.

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Binnen de opleiding Farmacie stromen vanuit de bachelor veel studenten door naar de master Farmacie. Ondanks dat deze studenten niet direct zelf dierproeven zullen uitvoeren is het toekomstige werkveld een sector die direct afhankelijk is van proefdieronderzoek. Daarom achten de onderzoekers het raadzaam dat de studenten de mogelijkheid hebben tijdens de bachelor kennis te maken met dierexperimenteel werk. Binnen de master Farmacie voorziet het keuzevak in de behoefte verdere verdieping aan te brengen in het onderwijs aangaande preklinisch onderzoek voor de selecte groep studenten die binnen deze master kiest voor geneesmiddelenonderzoek. De studenten die de opleidingen Biomedische Wetenschappen (BMW), College of Pharmaceutical Sciences (CPS) en Drug Innovation volgen worden opgeleid tot (biomedisch) onderzoekers. De bachelor CPS en de master Drug Innovation zijn erop gericht studenten op te leiden om innovatieve en nieuwe medicijnen te gaan ontwikkelen. Om de studenten hierop voor te bereiden is het zeer waardevol

dat zij ook worden onderwezen in het preklinisch onderzoek. Het praktische onderwijs binnen de departementen bestaat voornamelijk uit *in vitro* practica die het werken met levende dieren vervangen. In de huidige projectaanvraag worden practica aangevraagd waar proefdieren bij betrokken zijn. In de bachelor farmacie is hier vooral sprake van een kennismaking met dierlijk materiaal (ex vivo orgaanbad practicum, bijlage 1). Voor de CPS (bijlage 3) en BMW studenten (bijlage 6 en 7) wordt al meer verdieping geboden daar deze groep studenten al duidelijk gekozen heeft voor een opleiding tot onderzoeker. In de masteropleidingen Drug Innovation (bijlage 2) en Farmacie (bijlage 4 en 5) komen de verschillende aspecten van het uitvoeren en opzetten van preklinisch onderzoek in nader detail aan bod. De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren.

5. Er is geen sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren:
- ☐ Bedreigde diersoort(en) (10e lid 4)
 - ☐ Niet-menselijke primaten (10e)
 - ☐ Dieren in/uit het wild (10f)
 - ☐ Gefokt voor dierproeven (11)
 - ☐ Zwerfdieren (10h)
 - ☐ Hergebruik (1e lid 2)
 - ☐ Huisvesting en verzorging
 - ☐ Locatie: instelling vergunninghouder (10g)
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. Alle dieren die in de beschreven practica ingezet worden ondervinden maximaal licht ongerief. In de bijlagen 1 en 4 worden cavia's zonder voorafgaande handelingen gedood. In de andere bijlagen (2, 3, 5, 6, en 7) ervaren de dieren licht ongerief ten gevolge van verschillende experimentele handelingen (zoals sensibilisatie met allergenen, luchtwegfunctiemetingen, injecties met farmaca en gedragstesten). Naar verwachting zal maximaal 5% van de dieren in bijlage 2 het humane eindpunt bereiken door wondvorming op de buik en oor zwelling veroorzaakt door blootstelling aan een allergeen. Het is niet waarschijnlijk dat dieren in de andere bijlagen ten gevolge van de experimentele handelingen het humane eindpunt zullen bereiken.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen vervangen. Om de onderwijsdoelstellingen van de verschillende opleidingen te bereiken wordt daar waar mogelijk gebruik gemaakt van *in vitro* experimenten en video-opnamen van dierproeven. Maar een aantal onderwijsdoelstellingen – die in de projectaanvraag nader zijn toegelicht – kunnen alleen bereikt worden met behulp van *ex vivo* en *in vivo* experimenten. Voorafgaand aan dergelijke practica zal men samen met de studenten stilstaan bij de (on)mogelijkheden van alternatieve methoden en de ethische afweging die gemaakt is met betrekking tot het gebruik van proefdieren voor het betreffende practicum. In het verleden

hebben studenten tijdens de eindevaluaties van de practica aangeven het zeer waardevol te vinden een dierexperiment te kunnen aanschouwen en uitvoeren. Uit deze evaluaties blijkt dat een grote meerderheid van de studenten het gebruik van proefdieren voor practica gerechtvaardigd vindt. Op verzoek van de DEC hebben de onderzoekers ervoor gekozen het uitvoeren van de Porsolt-zwemtest te laten vervallen en in plaats daarvan video-opnamen te tonen.

8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de vermindering van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Experimenten uitgevoerd door studenten hoeven niet altijd significante resultaten op te leveren maar dienen er voor studenten bewust te maken van effecten van farmaca. Uitgangspunt bij de berekening van het aantal benodigde dieren is het aantal studenten dat deelneemt aan de practica, en niet het aantonen van significante verschillen tussen groepen. Hierdoor zijn beduidend minder dieren nodig dan wanneer uitgegaan was van een significant effect. Voor het uitvoeren van analyses wordt ook data uit eerder uitgevoerd practica gebruikt. In de orgaanbad practica (bijlage 1 en 4) is voor darmmateriaal gekozen, omdat dit een grote opbrengst heeft en daardoor het aantal benodigde dieren kan worden beperkt. Daar waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van surplusdieren.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. De door studenten uit te voeren practica worden van tevoren uitgebreid besproken/toegelicht inclusief de ethische overwegingen. Binnen de opleiding is veel ervaring met de beschreven dierexperimenten en men heeft de practica in de loop der jaren kunnen optimaliseren. Daar waar mogelijk worden farmaca bijvoorbeeld opgelost in zoete gecondenseerde melk, zodat ze door de studenten oraal toegediend kunnen worden, waardoor orale gavage of injectie van het betreffende farmacon vermeden kan worden. Injecties worden uitgevoerd door of onder toezicht van ervaren analisten. De keuze voor het gebruik van alleen mannelijke of vrouwelijke ratten is daar waar van toepassing goed onderbouwd voor het betreffende practicum.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

De DEC is van mening dat de onderwijsdoeleinden van dit project het voorgestelde gebruik van dieren rechtvaardigen. Voor de toekomstige onderzoekers/ apotheker is het van belang om kennis te hebben van de ethische aspecten van dierexperimenten en van de afwegingen die daarvoor gemaakt moeten worden. Het grootste deel van de studenten zal in de toekomst als onderzoeker of apotheker direct of indirect bij dierproeven betrokken zijn. Door binnen elke opleiding een cursus aan te bieden waarin proefdieren gebruikt worden kunnen studenten ongeacht hun studietraject een cursus volgen waarin zij te maken krijgen met proefdieren. Op deze manier

realiseren de studenten zich wat werken met proefdieren inhoudt, wat later van belang is in het werkveld als wetenschapper of apotheker. De ratten, muizen en cavia's in de practica ondervinden maximaal licht ongerief. Voorafgaand aan de aangevraagde practica zal een ethische discussie plaatsvinden met de studenten, dit wordt door de DEC van groot belang geacht voor de deelnemers om inzicht te verwerven in de ethische aspecten en de afwegingen die betrekking hebben op het werken met proefdieren. De mogelijkheden tot vervanging, vermindering en verfijning van dierproeven zijn onderzocht en optimaal toegepast binnen de opzet van de practica. Dit alles brengt de DEC tot het oordeel dat het belang van de doelstellingen opweegt tegen het lichte ongerief dat de ratten, muizen en cavia's in dit project zullen ondervinden en dat het gebruik van de dieren ethisch aanvaardbaar is.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

- ☐ De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
- ☐ De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden
- ☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Dierexperimentencommissie Utrecht

