

<b>Inventaris Wob-verzoek W17-12</b>		<b>wordt verstrekt</b>				<b>weigeringsgronden</b>			
<b>nr.</b>	<b>documenten NTS20171067</b>	<b>reeds openbaar</b>	<b>niet</b>	<b>geheel</b>	<b>deels</b>	<b>10.1.c</b>	<b>10.2.e</b>	<b>10.2.g</b>	<b>11.1</b>
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel			x					
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven			x					
5	DEC-advies				x		x	x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
8	Reactie verzoek aanvulling				x		x	x	
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x	

1067

1.



11 JULI 2017

## 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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl), of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in   11600 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen																
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1"> <tr> <td>Naam instelling of organisatie</td> <td>Academisch Ziekenhuis Leiden</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>Leids Universitair Medisch Centrum</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>27366422</td> </tr> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>Albinusdreef   2</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>9600</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>2300 RC   Leiden</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL11DEUT0451001400</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>LUMC</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	Academisch Ziekenhuis Leiden	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	Leids Universitair Medisch Centrum	KvK-nummer	27366422	Straat en huisnummer	Albinusdreef   2	Postbus	9600	Postcode en plaats	2300 RC   Leiden	IBAN	NL11DEUT0451001400	Tenaamstelling van het rekeningnummer	LUMC
Naam instelling of organisatie	Academisch Ziekenhuis Leiden																	
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	Leids Universitair Medisch Centrum																	
KvK-nummer	27366422																	
Straat en huisnummer	Albinusdreef   2																	
Postbus	9600																	
Postcode en plaats	2300 RC   Leiden																	
IBAN	NL11DEUT0451001400																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	LUMC																	
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"> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>Albinusdreef   2</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td>9600</td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>2300 RC   Leiden</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL11DEUT0451001400</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>LUMC</td> </tr> </table>	Straat en huisnummer	Albinusdreef   2	Postbus	9600	Postcode en plaats	2300 RC   Leiden	IBAN	NL11DEUT0451001400	Tenaamstelling van het rekeningnummer	LUMC						
Straat en huisnummer	Albinusdreef   2																	
Postbus	9600																	
Postcode en plaats	2300 RC   Leiden																	
IBAN	NL11DEUT0451001400																	
Tenaamstelling van het rekeningnummer	LUMC																	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td rowspan="5" style="background-color: black; width: 150px;"></td> <td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	Afdeling	Telefoonnummer	E-mailadres									
(Titel) Naam en voorletters		<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.																
Functie																		
Afdeling																		
Telefoonnummer																		
E-mailadres																		
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td rowspan="5" style="background-color: black; width: 150px;"></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters		<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie	Afdeling	Telefoonnummer	E-mailadres									
(Titel) Naam en voorletters		<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.																
Functie																		
Afdeling																		
Telefoonnummer																		
E-mailadres																		



## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?  Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1035,- 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

## 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 1.7). 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	Gemandateerd vergunninghouder
Plaats	Leiden
Datum	30 - 6 - 2017
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.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

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

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.  Fundamenteel onderzoek
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- 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 'hogere onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Schistosomiasis (bilharzia) is een veel voorkomende worminfectie in de tropen en sub-tropen. Het aantal

geïnfecteerde mensen bedraagt meer dan 200 miljoen wereldwijd. Infectie treedt op door huidcontact met besmet water. De schistosoom larven zullen de huid penetreren en zich vervolgens gedurende een aantal weken in de bloedbaan verder ontwikkelen tot volwassen wormen. Hoewel volwassen wormen een zekere pathogene werking uitoefenen, zijn het vooral de eieren die de patiënt ernstige schade kunnen berokkenen. Deze schade is het gevolg van een opeenhoping van ontstekingscellen rondom parasieteneieren in organen. Het oorspronkelijke weefsel wordt als gevolg hiervan vernietigd en vervangen door bindweefsel. Uitgebreide bindweefselvorming in de darm, lever, longen en blaaswand belemmert de doorbloeding, met ernstige pathologie tot gevolg. Langdurige infecties met *Schistosoma haematobium*, naast *Schistosoma mansoni* de meest voorkomende soort, verhogen daarnaast het risico op kanker in de aangedane weefsels, met name de blaas.

Het afweersysteem kan de infectie met wormen niet opruimen en pas na een lange tijd kunnen mensen een vorm van resistentie tegen nieuwe worminfecties opbouwen. Dit proces wordt pas in gang gezet wanneer het afweersysteem in aanraking komt met wormen die doodgaan en uit elkaar vallen. Een verklaring hiervoor wordt gevonden in de hypothese dat wormen het afweersysteem om de tuin leiden en zelfs onderdrukken zodat geen effectieve afweerreactie gevormd kan worden. Hierdoor kunnen worm parasieten jarenlang in het menselijk lichaam overleven zonder vernietigd te worden. Het proces van immuniteit en resistentie kan wel enigszins versneld worden door chemotherapie tegen de volwassen wormen (dmv praziquantel). Echter in de endemische gebieden vindt over het algemeen een snelle herinfectie plaats. Pas na vele cycli van infectie, behandeling en herinfectie wordt enige resistentie tegen nieuwe worminfecties opgebouwd. Daarom is het zeer wenselijk om een vaccin te ontwikkelen tegen schistosomen parasieten.

Het misleiden of onderdrukken van het afweersysteem kan ook een gunstige bijwerking hebben: uit epidemiologische studies is gebleken dat mensen die geïnfecteerd zijn met schistosomen minder last hebben van typische ontstekingsziekten, zoals bv. auto-immuniteit, astma, allergien, multiple sclerose, colitis of type 2 diabetes. Het is daarom belangrijk om de moleculaire principes van de gastheer-parasiet interacties en de daarmee samenhangende immunologie in detail te ontraffelen, zodat parasiet moleculen geïdentificeerd kunnen worden, die geschikt zijn om in te zetten als immunotherapie tegen die bovengenoemde ontstekingsziekten.

Binnen het onderzoeksprogramma vinden tevens studies plaats die de relatie tussen levensstijl, infecties en ontstekingsziekten in kaart te brengen. Hiertoe is het belangrijk om verbeterde en nieuwe immunodiagnostische methodes voor *Schistosoma mansoni* en *S. haematobium* infecties te ontwikkelen. Dit doen we door specifieke antigenen van de parasiet te identificeren en de detectie daarvan in urine of plasma - of de detectie van antilichamen ertegen - te testen op gevoeligheid en specificiteit in verschillende settings (bv milde of hevige infecties, in kinderen dan wel volwassenen, en het meten in verschillende typen samples – serum, urine, faeces) in het laboratorium en in het veld.

Dit project omvat het onderhouden van de levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium* door middel van infectie van hamsters. Toegang tot de verschillende levensstadia van de twee parasieten maakt het mogelijk om fundamenteel onderzoek te doen naar de moleculaire interacties tussen parasiet (moleculen) en het afweersysteem. Het translationele aspect dat mede daaruit voortvloeit is het gebruik van parasietmoleculen als therapie voor ontstekingsziekten, en het gebruik van schistosoma antigenen in de ontwikkeling van diagnostiek en vaccinaties ter bestrijding van schistosomiasis, en de immunoepidemiologische studies die bovenstaand onderzoek ondersteunen.

---

### 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 hierboven beschreven studies in het kader van het onderzoeksprogramma Parasitologie op het LUMC worden geheel of gedeeltelijk mogelijk gemaakt door de beschikbaarheid van preparaten (levende parasieten, extracten, of geselecteerde moleculen) van *S. mansoni* en *S. haematobium*. De doelstelling van dit project is het beschikbaar maken van de parasiet en haar specifieke levensstadia die in de gastheer tot ontwikkeling komen.

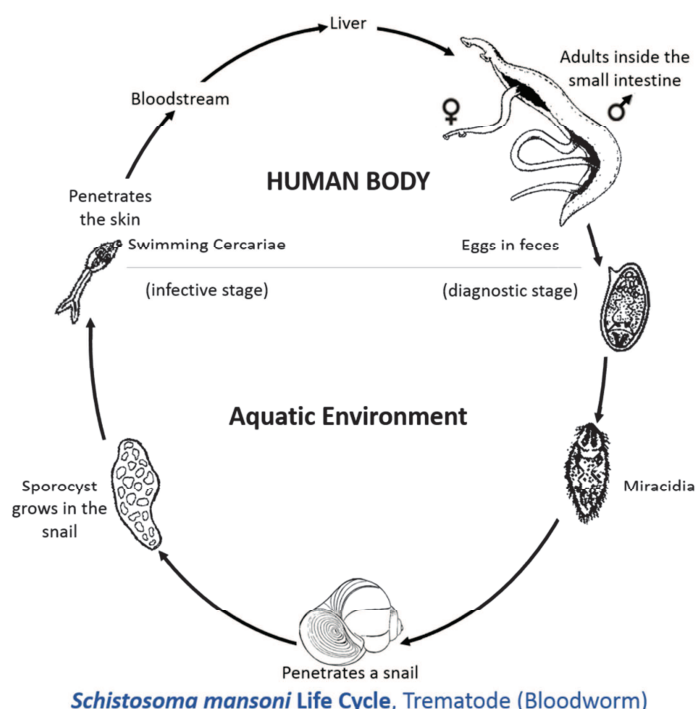
---

De immunodiagnostische assays die gebruikt worden binnen de epidemiologische studies zijn gebaseerd op worm- of ei-moleculen die worden geïsoleerd uit schistosoma geïnfecteerde hamsters. Deze moleculen, in de vorm van ruwe of geavanceerd gezuiverde preparaten, vormen tevens de basis voor experimenten waarin de immunologische aspecten van de relatie tussen gastheer en parasiet worden onderzocht. Inzichten in deze aspecten zijn, zoals onder 3.1 beschreven, van essentieel belang als verklaring voor het opmerkelijke feit dat schistosoma wormen jarenlang in de bloedbaan van hun gastheer te kunnen overleven zonder vernietigd te worden. Om dit te kunnen begrijpen wordt er onderzoek gedaan naar antigeen presentatie, immunosuppressie en isotypische antilichaamreacties. Dit is interessant voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor ontstekingsziekten en vaccins. Voor de uitvoering van dit onderzoek zijn wij ook afhankelijk van het verkrijgen van voldoende antigeenmateriaal (zie ook punt 3.3. Belang).

De parasiet kan niet in vitro gekweekt worden, en daarom is het noodzakelijk om de levenscyclus in zoogdieren te laten verlopen (zie onderstaande figuur). Hamsters worden met larven van de parasiet (cercariae) geïnfecteerd. Deze larven worden verkregen uit geïnfecteerde slakken (de tussengastheer). Zes tot 7 weken na infectie kunnen dan de volwassen wormen d.m.v. perfusie worden geïsoleerd. Eieren worden uit de lever en de darmen gehaald. Beide levensstadia worden gebruikt om schistosoom-specifieke moleculen te isoleren ten behoeve van het onderzoek.

Het project is erop gericht om de levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium*, twee soorten schistosoma, ieder doorlopend te onderhouden om parasiet materiaal beschikbaar te hebben voor het onderzoeksprogramma. De soorten onderscheiden zich wat betreft pathologie, epidemiologie, diagnostiek en de immunologisch actieve moleculen die ze maken.

Tot slot zijn levende eieren, met daarin de miracidia, cruciaal om slakken te infecteren, die weer op hun beurt cercariae - voor mens infectieuze larven - kunnen te produceren. Deze cercariae worden niet alleen gebruikt om hamsters te infecteren, maar deze zijn ook essentieel om om zgn monosexuele infecties te genereren. Deze mono-sexuele infecties (1 enkele larve die zich klonaal repliceert in een slak) worden gebruikt voor het 'controlled human infection' model dat binnen het LUCM is ontwikkeld. Het doel van dit model is in de toekomst het klinische onderzoek naar nieuwe diagnostica, medicijnen en vaccins voor schistosomen infectie in een gecontroleerde en kostenbesparende setting (t.o.v. de endemische gebieden) in mensen mogelijk te maken. De verwachting is dat deze inspanningen op termijn ook het gebruik van proefdieren voor vaccin-onderzoek zullen doen verminderen en minder noodzakelijk maken.



De verschillende doelstellingen hierboven beschreven - waarvoor materiaal van de parasiet noodzakelijk is - worden bekostigd door gelden van onderzoeksprojecten gefinancierd door ZonMW, het Longfonds, het Diabetes fonds en de EU. Het onderzoeksprogramma, wat al deze onderzoeklijnen omvat, neemt een omvangrijke plaats in binnen de afdeling Parasitologie en betreft het onderzoek van meerdere PI's. Gezien de overlappende doelstellingen (diagnostiek, vaccins tegen ontstekingsziekten en tegen de parasiet zelf), is er een hoge mate van samenwerking. De kosten en de personele inspanningen die het instandhouden van de levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium* met zich meebrengen, worden dan ook gezamenlijk en afdelingsbreed gedragen. Binnen de lopende derde geldstroomprojecten worden de benodigde gelden gebudgeteerd. Dit is tot op heden voldoende geweest. In het onwaarschijnlijke geval dat dit in de komende 5 jaar niet afdoende blijkt te zijn, dan zal de afdeling Parasitologie garant staan en zal het ontbrekende bedrag vanuit de eerste geldstroom aangevuld worden.

### 3.3 Belang

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

Dit project heeft tot doel *Schistosoma* parasieten in hamsters te kweken omdat de levenscyclus van deze parasiet *in vitro* niet voltooid kan worden. Verschillende levensstadia worden vervolgens gebruikt om *Schistosoma* moleculen te isoleren en te karakteriseren.

Deze moleculen zijn van essentieel belang voor de diagnostiek van schistosomen infecties, de bijdrage aan het ontwikkelen van een vaccin voor deze mondiaal zeer belangrijke parasitaire infectie waar geen bescherming tegen bestaat, en het onderzoek naar immunoregulerende therapeutica ter bestrijding van ontstekingsziekten. Het specifieke project heeft daarmee een zeer brede wetenschappelijke impact.

Daarnaast moet worden onderstreept dat het project zowel maatschappelijk belang dient in de schistoom-endemische gebieden in de wereld, met name Afrika, als in de ontwikkelde wereld waar ontstekingsziekten sterk in opkomst zijn. De ontwikkeling van een vaccin tegen schistosome infecties dat herinfectie met deze parasiet voorkomt is een effectieve, wellicht de meest effectieve manier om de morbiditeit van de infectie te ondervangen in tientallen miljoenen mensen. Vermindering van de morbiditeit die gepaard met groei en concentratiestoornissen in schoolkinderen zal leiden tot betere prestaties op school, een betere opleiding en daarmee verbetering van de welvaart in endemische gebieden. Mbt volwassen mensen die niet meer geïnfecteerd zullen zijn als gevolg van vaccinatie: zij zullen productiever zijn in de arbeidssfeer omdat hun algehele gezondheid verbeterd is. In het kader van immuunregulerende therapieën voor ontstekingsziekten, deze zullen grotschalig kunnen leiden tot een verbeterde kwaliteit van leven en arbeidsproductiviteit in grote delen van de wereld en specifiek in west-Europa. Een nog steeds groeiende groep van mensen lijdt aan één of meerdere vormen van ontstekingsziekten waarvoor nog geen of geen afdoende therapieën zijn ontwikkeld. Het gegenereerde parasiet materiaal zal onder anderen worden getest in modellen voor type-2 diabetes en allergische asthma, beide aandoeningen waarvoor urgente oplossingen worden gezocht.

### 3.4 Onderzoeksstrategie

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

Om de levenscyclus van *S. mansoni* and *S. haematobium* in stand te kunnen houden en tevens voldoende materiaal van de verschillende levensstadia te verkrijgen om de bovengenoemde doelstellingen te kunnen onderzoeken, infecteren wij iedere 2 weken hamsters met larven van *S. mansoni* of *S. haematobium*. Na 6 tot 20 weken (afhankelijk van de wormsoort) infectie worden de hamsters geofferd en worden d.m.v. perfusie wormen verkregen. Uit de lever en darmen worden eieren geïsoleerd.

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

Infectie van *Schistosoma* kan plaats vinden wanneer infectieuze larven (cercariae) door de huid binnendringen. Deze larven worden geproduceerd door geïnfecteerde slakken. Eenmaal binnengedrongen, migreren de larven via het lymfestelsel naar de longen en vervolgen hun weg via het



bloed naar het portale en mesenteriale vaatstelsel (*S. mansoni*) of de blaaswand (*S. haematobium*). Tijdens deze reis ontwikkelen de larven zich tot volwassen wormen. Dit duurt ongeveer 5 weken. Vrouwtjes en mannetjes wormen vormen dan paartjes en gaan eieren produceren. Dit kan oplopen tot 300 eieren per paar per dag. Na 2 weken is dit proces goed op gang gekomen. Bij *S. haematobium* duurt het langer.

Om de levenscyclus mogelijk te maken, infecteren we hamsters met cercariae van *Schistosoma mansoni* of *Schistosoma haematobium* via penetratie van de huid. Geïnfecteerde hamsters worden na 7-10 weken (*S. mansoni*) of na 16-20 weken (*S. haematobium*) geëuthaniseerd. De volwassen wormen worden verkregen door middel van perfusie en zo uit de venen gespoeld. Tevens worden de lever en de darmen verwijderd om eieren te isoleren die deels gebruikt worden voor de infectie van nieuwe slakken met miracidia (bevinden zich in eieren) en deels voor de isolatie van parasietmoleculen.

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.

De levenscyclus van beiden wormparasieten worden parallel naast elkaar in stand gehouden en hebben geen onderling verband.

In het laboratorium worden slakken (*Biomphalaria glabrata* en *Bulinus truncatus*) gekweekt die geïnfecteerd worden met enerzijds miracidia van *S. mansoni* en anderzijds *S. haematobium* om zo infectieuze cercariae te verkrijgen die gebruikt worden voor de infectie van hamsters.

Mijlpalen binnen dit project zijn het verkrijgen van volwassen wormen d.m.v. perfusie en het verkrijgen van levende eieren om enerzijds moleculen uit te isoleren en anderzijds om nieuwe slakken mee te infecteren en zo de levenscyclus in stand te houden.

Het keuzemoment voor deze mijlpaal betreft het tijdstip van perfusie en euthanasie van de geïnfecteerde hamsters. Voor *S. mansoni* is dit na 7-10 weken en voor *S. haematobium* na 16-20 weken, afhankelijk van de ernst van de infectie.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Infectie met <i>Schistosoma</i> parasieten
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



## Bijlage

### Beschrijving dierproeven

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

### 1 Algemene gegevens

1.1	Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	11600	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Leids Universitair Medisch Centrum	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
		1	Infectie met <i>Schistosoma mansoni</i>

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 parasiet kan niet in vitro gekweekt worden, en daarom is het noodzakelijk om de levenscyclus in dieren te laten verlopen. Hamsters worden met larven van de parasiet (cercariae) geïnfecteerd. Deze larven worden verkregen uit geïnfecteerde slakken (tussengastheer). Zes weken na infectie kunnen dan de volwassen wormen d.m.v. perfusie worden geïsoleerd. Eieren worden uit de lever en de darmen gehaald. Wormen en eieren worden gebruikt om specifieke moleculen uit te isoleren ten behoeve van het onderzoek. Anderzijds worden de miracidia uit eieren gebruikt om slakken te infecteren en zo de levenscyclus te behouden.

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.

Infectie van de hamsters:

Infectie van hamsters met *S. mansoni* of *S. haematobium* geschiedt door de hamsters te plaatsen in een bak met een laagje water (ongeveer 1 centimeter hoog) met daarin ongeveer 1200 cercariae/per dier. Er worden maximaal 2 hamsters per bak geplaatst. Na 45 minuten zijn alle cercariae de huid binnengedrongen. Hierna worden de hamsters gedroogd en teruggeplaatst in hun huisvesting.

Perfusie van met schistosome geïnfecteerde hamsters:

Zeven tot tien weken na infectie met *S. mansoni*, of 16 – 20 weken na infectie met *S. haematobium*, worden de hamsters geëuthanaseerd door middel van een intraperitoneale injectie (0,5 mL) met een overdosis 20% Euthasol (pentobarbitalnatrium). Hierna wordt de hamster open geprepareerd, de poortader doorgesneden en de wormen door middel van perfusie (via de aorta dorsalis of via de hartkamer) uit de venen gespoeld. Na de spoeling worden de lever en de darmen verwijderd om eieren te isoleren die deels gebruikt worden voor de infectie van nieuwe slakken en deels voor de isolatie van antigeen preparaten.

De tijdsduur van infectie is afhankelijk van wanneer de hamsters klachten ontwikkelen zoals diarree, minder eten of gewichtsverlies.

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

In de afgelopen 2 jaar hebben we op het lab veel tijd geïnvesteerd in het opzetten van technieken en celsystemen (o.a. gebaseerd op planten) om het parasietafkomstige materiaal recombinant na te maken. Door gebruik te maken van het recombinant materiaal kunnen we veel besparen op het gebruik van het native materiaal verkregen van de geïnfecteerde hamsters en hiermee het benodigd aantal hamsters verminderen.

Door gebruik te maken van hamsters in plaats van ratten of muizen voor het in stand houden van de levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium*, hoeven we minder proefdieren te gebruiken omdat hamsters relatief zwaarder geïnfecteerd kunnen worden, zonder hier nadelige gevolgen te ondervinden. De opbrengst per proefdier is dan hoger, waardoor uiteindelijk minder dieren gebruikt hoeven te worden.

## B. De dieren

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

Syrische hamsters komen van Janvier (Frankrijk).

Het aantal dieren is direct afhankelijk van de hoeveelheid parasitair materiaal wat noodzakelijk is voor het uitvoeren van immunologische experimenten binnen een aantal onderzoeksprojecten en het instandhouden van de cyclus. Momenteel zijn 6 groepen afhankelijk van dit materiaal voor het beantwoorden van hun vraagstellingen. Op grond van dit lopende onderzoek is een schatting gemaakt van het aantal benodigde aantal hamsters voor de komende 5 jaar. Voor de isolatie van wormen en eieren worden ieder 2 weken 12 hamsters geïnfecteerd: 10 hamsters met *S. mansoni* en 2 met *S. haematobium*. Het materiaal van *S. haematobium* wordt veel minder gebruikt dan van *S. mansoni*. Voor de komende 5 jaar zijn derhalve  $5 \times (260 + 52) = 1560$  hamsters nodig. We gebruiken mannetjes van ongeveer 6-8 weken uit. Mannetjes hamsters vertonen minder ongerief van de infectie en worden minder snel ziek van de schistsome infectie.

## C. Hergebruik

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

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

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

Nee

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

## D. Vervanging, vermindering en verfijning

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

### Vervanging:

Wij zijn in staat om volwassen wormparen in vitro te kweken. Echter tot op heden kunnen wij deze kweken slechts gedurende enkele weken tot enkele maanden in stand houden. Ondanks intensive inspanningen kunnen wij niet de gehele levenscyclus in vitro nabootsen omdat de gekweekte wormen geen levensvatbare eieren kunnen leggen.

Afgezien van het feit dat we niet weten of de parasitaire moleculen, verkregen d.m.v. in vitro kweek systemen vergelijkbaar zijn het in vivo verkregen materiaal, zijn de in vitro kweken ook nog op dusdanig kleine schaal dat onvoldoende materiaal verkregen wordt voor de invulling in immunodiagnostische testen

en het onderzoek ten behoeve van de immunologische interacties tussen gastheer en parasiet. Ook hier speelt het probleem dat we niet in staat zijn levensvatbare eieren te verkrijgen van in vitro gekweekte wormen, terwijl juist mn de eieren zo'n belangrijke bron vormen van immuunregulerende moleculen.

De volwassen wormen zijn voor hun overleving afhankelijk van vers humaan bloed. De isolatie van worm- en ei-producten uit deze kweken is zeer lastig vanwege de contaminatie met menselijk bloedmateriaal. Nieuwe experimenten richten zich op vervangende kweektechnieken om het gebruik van menselijk materiaal voor het in stand houden van deze wormparen te voorkomen. Dit is een essentiële stap voordat het in vitro gekweekte materiaal bruikbaar is voor onderzoeksdoeleinden of diagnostiek. Dientengevolge zijn we nog aangewezen op het verkrijgen van voldoende parasitair materiaal en het in stand houden van de levenscyclus van de schistosoma wormen m.b.v. hamsters.

In de afgelopen 2 jaar hebben we op het lab veel tijd geïnvesteerd in het opzetten van technieken en celsystemen (o.a. gebaseerd op planten) om het parasietafkomstige materiaal recombinant na te maken. Dit is een essentiële stap om dit materiaal toegankelijk te maken voor therapie doeleinden. Het bijkomend voordeel is dat we voldoende materiaal van interessante moleculen kunnen genereren buiten de levenscyclus om, om deze te kunnen testen in bepaalde ziektemodellen. Deze experimenten vergen veel materiaal. Door gebruik te maken van het recombinant materiaal kunnen we veel besparen op het gebruik van het worm-afkomstige materiaal verkregen van de geïnfecteerde hamsters. Momenteel gebruiken we alleen het worm-afkomstige materiaal voor initiële proof-of-principle experimenten en voor in vitro vergelijkingen met het recombinant materiaal.

**Vermindering:** Hamsters kunnen zwaarder geïnfecteerd worden dan andere knaagdieren (bv muizen), waardoor relatief minder dieren nodig zijn om dezelfde hoeveelheid parasieten moleculen te verkrijgen.

**Verfijning:** We beperken ons tot het gebruik van hamster mannetjes voor de infectie. Onze ervaring is dat mannetjes minder (of later) last hebben van de infectie dan vrouwtjes. Vanaf 6 weken komt de eiproduktie op gang van de wormen en kunnen de dieren daar ongerief van ondervinden. Wanneer geconstateerd wordt dat de dieren vermageren, minder gaan eten en drinken, en last krijgen van bijkomende diarree, worden de dieren direct geëuthanaseerd. Hamsters hebben in vergelijking met andere knaagdieren minder last van de nadelige gevolgen van de parasitaire worminfecties.

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.

Vanaf 6 weken na infectie (het moment dat de ei productie op gang komt), zullen de hamsters drie keer per week gewogen worden. Wanneer geconstateerd wordt dat de dieren vermageren en minder gaan eten en drinken, worden de dieren binnen twee dagen geëuthanaseerd. Soms krijgen de hamsters bovendien last van diarree, In dat geval worden de dieren binnen 24 uur geëuthanaseerd.

## 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.

De dierproef heeft betrekking op het verkrijgen van voldoende materiaal van wormparasieten en hun eieren. Het in stand houden van de levenscyclus is op dit moment de enige manier om aan dit materiaal te komen en er zijn geen alternatieven voor handen.

## Huisvesting en verzorging

### F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

### G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

## Ongeriefinschatting/humane eindpunten

### H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

### I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Dieren kunnen vanaf week 6 minder gaan eten, drinken en vermageren.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Vanaf week 6 komt de eiproductie op gang

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

We maken alleen gebruik van mannetjes, omdat onze ervaring is dat mannetjes minder snel last krijgen de infectie in vergelijking met vrouwtjes. Wanneer de volgende humane eindpunten bereikt worden, zullen de dieren direct worden gedood: zichtbare pijn (abnormale houding en beperkt bewegen), significant gewichtsverlies (meer dan 15% in 2 dagen of meer dan 20% tov de start van het experiment), abnormaal gedrag (isolatie, abnormale reactie op prikkels), opmerkelijke wondjes of diarree. Diarree is een direct gevolg van de eiproductie. Het moment van euthanasie is dusdanig ingepland dat in het enkele geval dat dieren hier last van krijgen, dat dit samenvalt met de dag van euthanasie.

### 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.

Wanneer de volgende humane eindpunten bereikt worden, zullen de dieren direct worden gedood: zichtbare pijn (abnormale houding en beperkt bewegen), significant gewichtsverlies (meer dan 15% in 2 dagen of meer dan 20% tov de start van het experiment), abnormaal gedrag (isolatie, abnormale reactie op prikkels), opmerkelijke wondjes, of diarree.

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

Dit is een heel klein percentage, retrospectief kunnen we constateren dat dit ongeveer in 3 dieren op jaarbasis heeft plaatsvinden (ongeveer 1 op 100 dieren). We proberen heel bewust dit moment voor te zijn en de dieren uit het experiment te nemen voordat deze klachten gaan optreden en de humane eindpunten behaald worden.

### **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.

Matig: De dieren ondervinden ongerief helemaal aan het begin van de proef tijdens de infectie (ze staan dan 20 min met hun pootjes in een laagje water) en helemaal op het einde wanneer de eiproductie op gang komt en ze hier last van ondervinden. Het moment van euthanasie en de beëindiging van de proef is dusdanig ingericht dat deze fase van ongerief heel kort is (max 1 dag) en samenvalt met de euthanasie. In het hele enkele geval dat de dieren toch eerder last krijgen van de eiproductie (zie ook de humane eindpunten), worden de dieren eerder en direct geëuthanaseerd. De tussenliggende periode van infectie verloopt asymptomatisch en hier ondervinden de dieren geen hinder van.

## **Einde experiment**

### **L. Wijze van doden**

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

Nee

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

Dit is de enige manier om de wormen en eieren te kunnen isoleren

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.

x Ja

27-06-2017

## DEC-advies

---

### A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD1160020171067
2. Titel van het project: Moleculen van schistosoma wormen.
3. Titel van de NTS: Moleculen van schistosoma wormen.
4. Type aanvraag:
  - nieuwe aanvraag projectvergunning
  - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
  - naam DEC: DEC Leiden
  - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
  - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
  - ontvangen door DEC: 21-04-2017
  - aanvraag compleet: 21-04-2017
  - in vergadering besproken: 18-05-2017 & 22-06-2017
  - anderszins behandeld:
  - termijnonderbreking(en) van 23-05-2017 t/m 13-06-2017
  - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
  - aanpassing aanvraag:
  - advies aan CCD: 22-06-2017
7. De IvD geeft aan dat de aanvrager de aanvraag met de IvD heeft afgestemd en dat deze de instemming heeft van de IvD
8. Eventueel horen van aanvrager  
N.v.t.
9. Correspondentie met de aanvrager
  - Datum: 23-05-2017
  - Strekking van de gestelde vragen:  
De DEC heeft bij de aanvrager aanvullende informatie ingewonnen met betrekking tot de haalbaarheid, het belang, de 3V's, de humane eindpunten en de NTS.
  - Naar aanleiding van deze vragen is het projectvoorstel inclusief bijlages en de NTS naar tevredenheid door de aanvrager aangepast
10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)  
N.v.t.

### 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 over deze projectaanvraag te adviseren. De benodigde expertise op dit wetenschappelijke terrein is aanwezig binnen de DEC.
4. Geen van de DEC leden is betrokken bij het betreffende project.

## C. Beoordeling (inhoud)

1. Deze aanvraag heeft een concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. Dit project omvat het onderhouden van de levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium* door middel van infectie van hamsters. De levenscyclus van beiden wormparasieten worden parallel naast elkaar in stand gehouden en hebben geen onderling verband. De soorten onderscheiden zich wat betreft pathologie, epidemiologie, diagnostiek en de immunologisch actieve moleculen die ze maken. Toegang tot de verschillende levensstadia van de twee parasieten maakt het mogelijk om fundamenteel onderzoek te doen naar de moleculaire interacties tussen parasiet en het afweersysteem. De verzamelde kennis kan bijdragen aan gebruik van parasietmoleculen als therapie voor ontstekingsziekten, en het gebruik van schistosoma antigenen in de ontwikkeling van diagnostiek en vaccinaties ter bestrijding van schistosomiasis, en immuno-epidemiologische studies. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over de voortgang van het project en er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.
2. Voor zover de DEC kan beoordelen is er geen sprake van tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan.
3. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie is in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

### *Belangen en waarden*

4. Het directe doel van dit project is het beschikbaar maken van de *Schistosoma mansoni* en de *Schistosoma haematobium* parasiet en haar specifieke levensstadia die in de gastheer tot ontwikkeling komen. Het uiteindelijke doel is het isoleren en karakteriseren van Schistosoma moleculen ten behoeve van de diagnostiek van schistosomen infecties, de bijdrage aan het ontwikkelen van een vaccin voor deze mondiaal zeer belangrijke parasitaire infectie waar geen bescherming tegen bestaat, en het onderzoek naar immunoregulerende therapeutica ter bestrijding van ontstekingsziekten. De DEC is van mening dat er een duidelijke relatie is tussen het directe en uiteindelijk doel. De aanvrager heeft helder gemaakt wat de status is van het onderzoeksveld en wat de bijdrage van dit project aan het onderzoeksveld zal zijn. Epidemiologische studies in het kader van het onderzoeksprogramma Parasitologie op het LUMC zijn gebaseerd op worm- of ei-moleculen die worden geïsoleerd uit schistosoma geïnfecteerde hamsters. Deze moleculen vormen tevens de basis voor experimenten waarin de immunologische aspecten van de relatie tussen gastheer en parasiet worden onderzocht. Ondanks intensive inspanningen is het op dit moment echter nog niet mogelijk om de gehele levenscyclus in vitro na te bootsen omdat de gekweekte wormen geen levensvatbare eieren kunnen leggen. Het is daarom noodzakelijk om de levenscyclus in zoogdieren te laten verlopen. De DEC is van mening dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.



5. De belangrijkste belanghebbenden in dit project dat er op gericht is om de levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium*, twee soorten schistosoma, ieder doorlopend te onderhouden om parasiet materiaal beschikbaar te hebben voor het onderzoeksprogramma van de afdeling Parasitologie van het LUMC zijn de proefdieren, de onderzoekers, de patiënten in de wereldwijd schistoom-endemische gebieden en in de Westerse wereld waar ontstekingsziekten sterk in opkomst zijn en de maatschappij kan ook worden gezien als belanghebbende bij dit onderzoek.  
Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: De integriteit van de dieren zal worden aangetast, de dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress en ongerief ondervinden.  
Waarden die voor de onderzoekers bevorderd worden: De onderzoekers zullen materiaal van wormparasieten en hun eieren verkrijgen voor onderzoek. Ook zullen de carrièremogelijkheden van de wetenschappers verbeteren door publicaties.  
Waarden die voor de patiënten bevorderd worden: door de beschikbaarheid van wormmateriaal kan onderzoek gedaan worden ten behoeve van de ontwikkeling van nieuwe immuun-regulerende therapieën voor ontstekingsziekten en deze parasitaire infecties.  
Waarden die voor de maatschappij bevorderd worden: door de ontwikkeling van een vaccin zullen mensen niet meer geïnfecteerd worden. Doordat hun algehele gezondheid verbeterd zullen zij productiever zijn in de arbeidssfeer. In het kader van immuun-regulerende therapieën voor ontstekingsziekten, deze zullen grootschalig kunnen leiden tot een verbeterde kwaliteit van leven en hogere arbeidsproductiviteit in grote delen van de wereld.
6. Het LUMC beschikt over een biologische veiligheidsfunctionaris die nauw betrokken is bij alle DM3 werkzaamheden. Naar inziens van de DEC wordt de veiligheid hierdoor voldoende geborgd waardoor er geen sprake is van substantiële milieueffecten.

#### *Proefopzet en haalbaarheid*

7. Naar de overtuiging van de DEC beschikt de aanvrager over voldoende expertise en voorzieningen om de projectdoelstelling met de gekozen strategie binnen de gevraagde termijn te realiseren. De onderzoeksgroep heeft veel expertise op het gebied van worminfecties en verkrijgt het benodigde materiaal al jarenlang op de beschreven manier. Daarnaast wordt het onderzoeksprogramma gefinancierd vanuit toereikende, belangrijke subsidies.
8. De DEC is er van overtuigd dat het projectvoorstel aansluit bij recente wetenschappelijke inzichten en geen hiaten bevat die de bruikbaarheid van de resultaten in de weg zullen staan. De voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters zijn logisch en helder gekozen en sluiten aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen naar de mening van de DEC leiden tot het behalen van de doelstelling binnen de looptijd van het project.

#### *Welzijn dieren*

9. Alle dieren worden gefokt bij een geregistreerd fokbedrijf voor het gebruik in dierproeven, er is geen sprake van afwijkende huisvesting en/of hergebruik. Er is geen sprake van bedreigde diersoorten, niet-menselijke primaten, zwerfdieren en/of dieren uit het wild. De toegepaste methoden voor euthanasie zijn conform de Richtlijn.
10. De DEC is ervan overtuigd dat de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de richtlijn. Het proefdiercentrum van het LUMC beschikt over uitstekende faciliteiten en uitsluitend

bevoegd en competent personeel zal zorg dragen voor de verzorging van de dieren en de uitvoering van de dierproeven.

11. De DEC heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke heeft gedaan om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen. Naar inziens van de DEC ondervinden de hamsters cumulatief maximaal matig ongerief als gevolg van de infectie. Deze inschatting is in overeenstemming met het niveau van het ongerief ingeschat door de onderzoekers.
12. De integriteit van dieren wordt fysiek aangetast doordat de dieren geïnfecteerd worden met parasieten. De integriteit zal ook gedragsmatig worden aangetast. Gedurende het project worden de dieren namelijk beperkt in hun bewegingsvrijheid. Hierdoor zullen de dieren minder natuurlijk gedrag kunnen vertonen.
13. Naar mening van de DEC zijn de humane eindpunten zorgvuldig beschreven en is de inschatting van de incidentie met betrekking tot het bereiken van een humaan eindpunt eveneens zorgvuldig beschreven in de projectaanvraag.

3V's

14. In het project wordt de keuze voor de diermodellen duidelijk onderbouwd. De betrokken dieren en het gekozen diermodel zijn het meest geschikt voor deze studieopzet. Hamsters kunnen relatief zwaarder geïnfecteerd worden, zonder hier nadelige gevolgen van te ondervinden. De desbetreffende dierproef berokkent de dieren het minste pijn, lijden, angst of blijvende schade. De DEC is ervan overtuigd dat er geen alternatieven beschikbaar zijn voor het voorgestelde gebruik van intacte dieren voor het in stand houden van de levenscyclus van wormparasieten.
15. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereisten van vermindering van dierproeven. Hamsters kunnen zwaarder geïnfecteerd worden dan andere knaagdieren (bv muizen), waardoor relatief minder dieren nodig zijn om dezelfde hoeveelheid parasieten moleculen te verkrijgen. De DEC is ervan overtuigd dat het onderzoek ethisch verantwoord zal worden uitgevoerd. De DEC acht het maximale aantal te gebruiken dieren realistisch geschat.
16. De uitvoering van het project is in overeenstemming met de vereisten van verfijning van dierproeven en is zo opgezet dat de dierproeven met zo min mogelijk ongerief worden uitgevoerd. Bij de opzet van dit onderzoek wordt rekening gehouden met dierenwelzijn door het gebruik van mannelijke hamsters voor de infectie. Uit eerder onderzoek is gebleken dat mannetjes hamsters minder ongerief van de infectie vertonen en minder snel ziek worden van de schitsome infectie. De DEC is ervan overtuigd dat de beschreven dierproeven zo humaan mogelijk zullen worden uitgevoerd.
17. Het betreft hier geen wettelijk vereist onderzoek.

*Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef*

18. De aanvrager zal in het project alleen mannelijke dieren gebruiken. De onderzoeker heeft dit naar mening van de DEC voldoende onderbouwd in de projectaanvraag.
19. De dieren worden in het kader van het project gedood. De volwassen wormen worden verkregen door middel van perfusie en zo uit de venen gespoeld. Tevens worden de lever en de darmen verwijderd om eieren te isoleren. Het doden van de dieren gebeurt volgens een voor de diersoort passende dodingsmethode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU.

20. Er worden voor dit projectvoorstel geen niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren gebruikt.

NTS

21. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd. De NTS voldoet daarmee aan de eisen zoals gesteld in artikel 10.a.1.7 van de Wod.

## D. Ethische afweging

1. Rechtvaardigt het beschikbaar maken van de *S. mansoni* en de *S. haematobium* parasiet en haar specifieke levensstadia die in de gastheer tot ontwikkeling komen met als uiteindelijke doel het isoleren en karakteriseren van Schistosoma moleculen het ongerief dat de dieren wordt aangedaan?
2. Project dat er op gericht is om de levenscyclus van *S. mansoni* en *S. haematobium*, twee soorten schistosoma, ieder doorlopend te onderhouden om parasiet materiaal beschikbaar te hebben voor het onderzoeksprogramma van de afdeling Parasitologie van het LUMC.

Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: matig nadeel.

Waarden die voor onderzoekers bevorderd worden: groot voordeel.

Waarden die voor de patiënten (incl. de maatschappij) bevorderd worden: groot voordeel.

De DEC is van mening dat de belangen van de onderzoekers en de samenleving in dit project zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren.

Schistosomiasis is een veel voorkomende worminfectie in de tropen en sub-tropen. Het aantal geïnfecteerde mensen bedraagt meer dan 200 miljoen wereldwijd. Hoewel volwassen wormen een zekere pathogene werking uitoefenen, zijn het vooral de eieren die de patiënt ernstige schade kunnen berokkenen. Uitgebreide bindweefselvorming in de darm, lever, longen en blaaswand belemmert de doorbloeding, met ernstige pathologie tot gevolg. Langdurige infecties verhogen daarnaast het risico op kanker in de aangedane weefsels, met name de blaas. Pas na vele cycli van infectie, behandeling en her-infectie wordt enige resistentie tegen nieuwe worminfecties opgebouwd. Daarom is het zeer wenselijk om een vaccin te ontwikkelen tegen schistosomen parasieten. Daarnaast is uit epidemiologische studies gebleken dat mensen die geïnfecteerd zijn met schistosomen minder last hebben van typische ontstekingsziekten, zoals bv. auto-immuniteit, astma, allergieën, multiple sclerose, colitis of type 2 diabetes. Het ontrafelen van de gastheer-parasiet interacties en de daarmee samenhangende immunologie is nodig voor het identificeren van parasiet moleculen die geschikt zijn om in te zetten als immunotherapie tegen die deze ontstekingsziekten.

Naar inziens van de DEC is het beschikbaar zijn van parasietmateriaal van essentieel belang voor bovenstaand onderzoek. Hiertoe zullen dieren worden gebruikt. De onderzoekers doen er echter alles aan om het lijden van de dieren te beperken, waardoor het ongerief van de dieren zo veel mogelijk beperkt blijft.

3. De DEC is overtuigd van het belang van de doelstelling van dit project. De DEC is van mening dat de waarden die voor de doelgroep bevorderd kunnen worden zwaarder wegen dan de waarden die voor de proefdieren in het geding zijn. Het project is goed opgezet. De DEC is bovendien van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstelling en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De DEC is er verder van overtuigd

dat de onderzoeksgroep voldoende ervaring heeft met de gekozen onderzoeksstrategie en met de voorgestelde dierproeven om de doelstelling te behalen en dat de aanvrager voldoende maatregelen treft om zowel het ongerief van de dieren alsmede het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. De DEC onderschrijft dat de doelstelling niet zonder het gebruik van proefdieren behaald kunnen worden en acht het gebruik van het aantal dieren en het daarmee samenhangende ongerief bij de dieren gerechtvaardigd.

## E. Advies

### 1. Advies aan de CCD

✓ **De DEC adviseert de vergunning te verlenen.**

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

### 2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

### 3. Er zijn tijdens de beoordeling van dit projectvoorstel geen knelpunten en of duidelijke dilemma's naar voren gekomen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Ziekenhuis Leiden

Postbus 9600

2300 RC LEIDEN



**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  
AVD1160020171067

**Bijlagen**

2

Datum 7 juli 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 7 juli 2017. Het gaat om uw project "Moleculen van schistosoma wormen". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1160020171067. 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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

**Datum:**

7 juli 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1160020171067

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur






**Datum:**  
7 juli 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD1160020171067

### **Gegevens aanvrager**

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 11600  
Naam instelling of organisatie: Academisch Ziekenhuis Leiden  
Naam portefeuillehouder of  
diens gemachtigde:   
KvK-nummer: 27366422  
Straat en huisnummer: Albinusdreef 2  
Postbus: 9600  
Postcode en plaats: 2300 RC LEIDEN  
IBAN: NL11DEUT0451001400  
Tenaamstelling van het  
rekeningnummer: LUMC

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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

**Datum:**

7 juli 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1160020171067

Gegevens plaatsvervangende 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 september 2017

Geplande einddatum:

31 augustus 2022

Titel project:

Moleculen van schistosoma wormen

Titel niet-technische samenvatting:

Moleculen van schistosoma wormen

Naam DEC:

DEC Leiden

Postadres DEC:

LUMC, Postbus 9600 2300 RC Leiden

E-mailadres DEC:

**Betaalgegevens**

De leges bedragen:

€ 1035,-

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: Gemandateerd vergunninghouder  
Plaats: Leiden  
Datum: 30 juni 2017

**Datum:**  
7 juli 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD1160020171067



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Ziekenhuis Leiden

Postbus 9600

2300 RC LEIDEN



**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  
AVD1160020171067

**Bijlagen**

2

Datum 7 juli 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Factuur**

Factuurdatum: 7 juli 2017

Vervaldatum: 6 augustus 2017

Factuurnummer: 171067

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1160020171067	€ 1035,-

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Ziekenhuis Leiden

Postbus 9600

2300 RC LEIDEN



**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  
AVD1160020171067

Datum 11 juli 2017  
Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 7 juli 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Moleculen van schistosoma wormen" met aanvraagnummer AVD1160020171067. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief 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:

### **Niet technische samenvatting**

- De NTS is erg lang (meer dan 1300 woorden). Richtlijn voor de lengte van een NTS is 500 woorden. Gelieve deze in te korten en hierbij meer de nadruk te leggen op het directe doel.

### **Onduidelijkheden**

- U geeft aan elke 2 weken 12 hamsters te willen infecteren. Gezien het feit dat er 52 weken in een jaar zitten (53 in 2020), zou dit leiden tot  $5 \times (260 + 52) = 1560$  dieren. U vraagt 1680 dieren aan. Kunt u dit verhelderen of aanpassen (in de bijlage en in de NTS)?

- Het uiteindelijke doel van uw aanvraag betreft inderdaad "fundamenteel onderzoek". Het directe doel van uw aanvraag is echter eerder "routinematige productie" dan "fundamenteel onderzoek". Graag dit aanpassen in uw aanvraag en de NTS of onderbouwen waarom u ook het directe doel onder fundamenteel onderzoek schaaft.

**Leges**

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.

**Datum:**

11 juli 2017

**Aanvraagnummer:**

AVD1160020171067

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 brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

**Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn 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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Bijlagen:

- Melding bijlagen

Geachte CCD,

12-07-2017

Naar aanleiding van de opmerkingen op het project "Moleculen van schistosoma wormen" met aanvraagnummer AVD1160020171067 (email 11-07-2017) hebben wij de volgende aanpassingen gemaakt:

*- De NTS is erg lang (meer dan 1300 woorden). Richtlijn voor de lengte van een NTS is 500 woorden. Gelieve deze in te korten en hierbij meer de nadruk te leggen op het directe doel.*

We hebben de NTS ingekort en meer nadruk gelegd op het direct doel.

*- U geeft aan elke 2 weken 12 hamsters te willen infecteren. Gezien het feit dat er 52 weken in een jaar zitten (53 in 2020), zou dit leiden tot  $5 \cdot (260 + 52) = 1560$  dieren. U vraagt 1680 dieren aan. Kunt u dit verhelderen of aanpassen (in de bijlage en in de NTS)?*

De berekening was idd niet correct en is nu aangepast in zowel de bijlage als de NTS.

*- Het uiteindelijke doel van uw aanvraag betreft inderdaad "fundamenteel onderzoek". Het directe doel van uw aanvraag is echter eerder "routinematige productie" dan "fundamenteel onderzoek". Graag dit aanpassen in uw aanvraag en de NTS of onderbouwen waarom u ook het directe doel onder fundamenteel onderzoek schaaft.*

We hebben het doel aangepast naar 'routinematige productie'. Dit is het directe doel, het uiteindelijke doel, wat fundamenteel onderzoek betreft zal in een andere projectaanvraag meer belicht worden.

Met vriendelijke groet,



Albinusdreef 2  
2333 ZA Leiden  
The Netherlands



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Ziekenhuis Leiden

Postbus 9600

2300 RC LEIDEN



**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

AVD1160020171067

**Bijlagen**

1

Datum 21 juli 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 7 juli 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Moleculen van schistosoma wormen" met aanvraagnummer AVD1160020171067. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 13 juli 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Op ons verzoek is de NTS ingekort en meer toegespitst op het directe doel van het project. Daarnaast is de berekening van het aantal benodigde dieren gecorrigeerd.

#### **Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning.

De algemene voorwaarde(n) zijn opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

U kunt met uw project "Moleculen van schistosoma wormen" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 september 2017 tot en met 31 augustus 2022.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

#### **Procedure**

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Leiden gevoegd. Dit advies is opgesteld op 22 juni 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld. Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

**Datum:**  
21 juli 2017  
**Aanvraagnummer:**  
AVD1160020171067

#### **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](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

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: Academisch Ziekenhuis Leiden  
Adres: Postbus 9600  
Postcode en plaats: 2300 RC LEIDEN  
Deelnemersnummer: 11600

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 september 2017 tot en met 31 augustus 2022, voor het project "Moleculen van schistosoma wormen" met aanvraagnummer AVD1160020171067, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Leiden. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 7 juli 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 13 juli 2017;
  - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 13 juli 2017;
  - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 22 juni 2017, ontvangen op 7 juli 2017.
  - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 13 juli 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
<b>3.4.4.1 Infectie met Schistosoma mansoni</b>				
	Syrische goudhamsters (Mesocricetus auratus) /	1.560	100% Matig	

### Voorwaarden

*Op grond van artikel 10a1 lid 2 van de Wet op de dierproeven zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen*

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 afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.





**Aanvraagnummer:**

AVD1160020171067

## 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

**Aanvraagnummer:**  
AVD1160020171067

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 blijvende 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.