

Inventaris Wob-verzoek W17-12										
nr.	document NTS 20172226	wordt verstrekt				weigeringsgronden				
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1	
1	Origineel aanvraagformulier				x		x	x		
2	NTS	x								
3	Projectvoorstel				x		x	x		
4	Bijlage beschrijving dierproeven				x		x	x		
5	DEC-advies				x		x	x		
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
7	Verzoek om aanvullende informatie				x		x	x		
8	Antwoord op verzoek om aanvullende informatie				x		x	x		
9	Adviesnota CCD		x							x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x		



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 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?
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.

Ja > Vul uw deelnemernummer in 10700
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie: Universiteit Maastricht
 Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde: [Redacted]
 KvK-nummer: 50169181
 Straat en huisnummer: Minderbroedersberg 4-6
 Postbus: 616
 Postcode en plaats: 6200 MD Maastricht
 IBAN: NL04 INGB 0679 5101 68
 Tenaamstelling van het rekeningnummer: Universiteit Maastricht

1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(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.

(Titel) Naam en voorletters: [Redacted] Dhr. Mw.
 Functie: [Redacted]
 Afdeling: [Redacted]
 Telefoonnummer: [Redacted]
 E-mailadres: [Redacted]

- 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 *Melding Machtiging* 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 1 - 8 - 2017
 Einddatum 1 - 8 - 2022
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy.
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Vervetting en ontsteking van de lever speelt een oorzakelijke rol in de ontwikkeling van spieratrofie.
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC DEC-UM
 Postadres Postbus 616, 6200 MD Maastricht
 E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 568 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

Plaats

Datum

Handtekening

Maastricht

15 - 6 - 2017



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed.
- For more information on the project proposal, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

- 1.1 Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment.
- 1.3 Provide the title of the project.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
- Translational or applied research
- Regulatory use or routine production
- Research into environmental protection in the interest of human or
- Research aimed at preserving the species subjected to procedures
- Higher education or training
- Forensic enquiries
- Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

[REDACTED]

B. Background

The liver is an endocrine organ and plays a major role in metabolism. The liver is the largest internal organ in the body and is placed centrally, both anatomically and functionally, to influence whole-body metabolism. The liver exerts many of its effects by inter-organ cross-talk; the liver produces proteins and secretes these into the systemic circulation. The liver expresses ~7000 unique proteins and about 25% of these proteins are also detected in the plasma. These include proteins involved in complement and coagulation, in fatty acid, purine and pyruvate metabolism, in gluconeogenesis and glycolysis, in protein ubiquitination, and in insulin, interleukin-4, and growth factor signaling (9). As such, the liver plays an important role in regulating whole-body metabolism.

Hepatic steatosis is widely prevalent in the world, and is strongly associated with obesity. While it is normal to have some fat in the liver, hepatic steatosis refers to the excessive accumulation of lipid in the liver and is clinically defined as triglyceride content exceeding 5% of the liver weight (10). Hepatic steatosis is often viewed as a benign and reversible manifestation; however, it is the earliest stage of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and it can progress to other, more severe stages of NAFLD, which include non-alcoholic steatohepatitis (NASH, or inflamed liver), fibrosis, cirrhosis and liver carcinoma (11-14). Hepatic steatosis is widely prevalent in the world (14); it is present in ~20-40% of adults (15), in up to ~70% of the overweight population (16, 17), and in more than 90% of morbidly obese individuals (18), showing that obesity is a major risk factor for the development of hepatic steatosis.

[REDACTED]

References:

1. Park SW et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507-1512.
2. Guerrero N et al. Premature loss of muscle mass and function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;117:32-38.
3. Kim TN et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 2010;33:1497-1499.
4. Leenders M et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:585-592.
5. Veronese N et al. Associated with an Increased Risk of Incident Type 2 Diabetes in the Elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2016.
6. Landi F et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iSIRENTE study. *Clin Nutr* 2012;31:652-658.
7. Fielding RA et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249-256.
8. Hashimoto Y et al. The relationship between hepatic steatosis and skeletal muscle mass index in men with type 2 diabetes. *Endocr J* 2016.
9. Lai KK et al. Comprehensive and quantitative proteome profiling of the mouse liver and plasma. *Hepatology* 2008;47:1043-1051.
10. Hoyumpa AM et al. Fatty liver: biochemical and clinical considerations. *Am J Dig Dis* 1975;20:1142-1170.
11. Zoller H et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1761-1766.
12. Loomba R et al. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10:686-9
13. Starley et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-1832.
14. Younossi ZM et al. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology* 2015.
15. Browning JD et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-1395.
16. Bellentani S et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-117.
17. Luyckx FH et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222-226.
18. Silverman JF et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-1355.
19. Abdul-Ghani MA et al. Strong association between insulin resistance in liver and skeletal muscle in non-diabetic subjects. *Diabet Diabet Med* 2008;25:1289-1294.
20. Larson-Meyer DE et al. Intrahepatic and intramyocellular lipids are determinants of insulin resistance in prepubertal children. *Diabetologia* 2011;54:869-875.
21. [REDACTED]
22. Pal D et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med* 2012;18:1279-1285.
23. Kumar KG et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008;8:468-481.
24. Misu H et al. A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 2010;12:483-495.
25. Carias S et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:628-633.
26. Lai JC et al. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study. *Hepatology* 2016;63:574-580.
27. Kohno M et al. [15N]glycine metabolism in normal and cirrhotic subjects. *Biochem Med Metab Biol* 1990;43:201-213.
28. Marchesini G et al. Muscle protein breakdown in liver cirrhosis and the role of altered carbohydrate metabolism. *Hepatology* 1981;1:294-299.
29. Baumgartner RN et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-763.

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

[REDACTED]

[Redacted text]

3.3 Relevance

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

[Redacted text]

3.4 Research strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

Background and aim: [Redacted text]

Approach: Different groups of mice will be fed different diets (see 3.4.2 for details) to induce 1) hepatic steatosis or 2) steatosis in combination with hepatic inflammation, which represent stage 1 and stage 2 of NAFLD, respectively. **Three weeks before being sacrificed, mice will receive a single IP injection with 0.02ml/g body weight of 70% deuterium oxide, and tap water will be replaced by 4% deuterium oxide enriched tap water.** After the diets, blood will be taken, and livers, muscle and other organs of interest will be excised. **Muscle will be used to quantify rates of muscle protein synthesis over the last 3 weeks in a free-living environment.** [Redacted text]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[REDACTED]

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

Procedure used in mice

Procedure = diet, followed by excision of organs, followed by euthanasia

We are using C57Bl6 mice because feeding of a high-fat diet induces obesity in these mice and eventually insulin resistance, fatty liver, inflammation and 'pre-diabetes'. We have worked with this model for many years (1). Male mice will be used because female mice have large fluxes in reproductive cycle hormones, which profoundly affect the metabolic processes under investigation (2-4).

- Group 1: young mice will be ordered a few weeks after birth. Upon arrival in the animal facility, they will be put on a chow diet (control group) or high fat diet for 2-3 months. (The high fat diet will induce hepatic fat deposition (NAFLD stage 1)). **Three weeks before being sacrificed, mice will receive a single IP injection with 0.02ml/g body weight of 70% deuterium oxide and tap water will be replaced by 4% deuterium oxide enriched tapwater.**
- Group 2: young mice will be ordered a few weeks after birth. Upon arrival in the animal facility, they will be put on a chow diet (control group) or high fat diet ~12 months (this diet will drive hepatic fat deposition and inflammation (NAFLD stage 2)). **Three weeks before being sacrificed, mice will receive a single IP injection with 0.02ml/g body weight of 70% deuterium oxide and tap water will be replaced by 4% deuterium oxide enriched tapwater.**
- Group 3: young mice will be ordered a few weeks after birth. Upon arrival in the animal facility, they will be put on a chow diet (control group) or on a lard-based high-fat diet that is additionally supplemented with fructose and cholesterol for 8-10 months (this diet will drive hepatic fat deposition and inflammation (NAFLD stage 2)). **Three weeks before being sacrificed, mice will receive a single IP injection with 0.02ml/g body weight of 70% deuterium oxide and tap water will be replaced by 4% deuterium oxide enriched tapwater.**

All mice will be used for the same experiments. Specifically, mice will be anaesthetized. Blood will be taken, and organs of interest will be excised.

1. [REDACTED]
2. Blenck CL et al. The Importance of Biological Sex and Estrogen in Rodent Models of Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2016; 118: 1294-312
3. Yasuda N et al. Sex-based differences in skeletal muscle function and morphology with short-term limb immobilization *J Appl Physiol* (1985). 2005
4. Carson et al. Effects of sex steroids on bones and muscles: similarities, parallels, and putative interactions in health and disease. *Bone.* 2015
5. Ballestri et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*, 2017

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points.

[REDACTED]

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Diet, followed by excision of organs
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Appendix

Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website (www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	10700	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Maastricht University	
1.3	List the serial number and type of animal procedure.	Serial number	Type of animal procedure
		1	Diet, followed by excision of organs

Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Procedure = Diet, followed by excision of organs, followed by euthanasia

- Group 1: Upon arrival in the animal facility, mice will be put on a chow diet (control group) or high fat diet for 2-3 months. The high fat diet will induce a fatty liver. **Three weeks before being sacrificed, mice will receive a single IP injection with 0.02ml/g body weight of 70% deuterium oxide and tap water will be replaced by 4% deuterium oxide enriched tapwater.**
- Group 2: Upon arrival in the animal facility, mice will be put on a chow diet (control group) or high fat diet ~12 months. This high fat diet will induce a fatty, inflamed liver. **Three weeks before being sacrificed, mice will receive a single IP injection with 0.02ml/g body weight of 70% deuterium oxide and tap water will be replaced by 4% deuterium oxide enriched tapwater.**
- Group 3: Upon arrival in the animal facility, mice will be put on a chow diet (control group) or on a lard-based high-fat diet that is additionally supplemented with fructose and cholesterol for 8-10 months. This high fat diet will induce a fatty, inflamed liver. **Three weeks before being sacrificed, mice will receive a single IP injection with 0.02ml/g body weight of 70% deuterium oxide and tap water will be replaced by 4% deuterium oxide enriched tapwater.**

Note, mice from different groups have different ages, and experiments will be performed at different time points. Therefore, each group needs its own control mice.

All mice will be used for the same experiments. Specifically, mice will be anaesthetized. Blood will be taken by cardiac puncture, and liver and other organs that may be of interest will be excised. Hearts will be removed to ensure terminal euthanasia.

As indicated in the previous section, we will need 10 mice per group and per experiment. There are 4 experiments per outcome parameter. (= proteomics analysis, protein synthesis, protein breakdown, myotube diameter). Per group, we will include 5 extra mice to account for drop-out.

Thus: total number of mice for entire project = 270 mice

Group 1:

Included in the study 6-10 weeks after birth.

They will be put on a chow diet (n=45) or high fat diet (n=45) for 2-3 months.

→ [REDACTED]

Group 2:

Included in the study 6-10 weeks after birth.

They will be put on a chow diet (n=45) or high fat diet (n=45) for ~12 months.

→ [REDACTED]

Group 3:

Included in the study 6-10 weeks after birth.

They will be put on a chow diet (n=45) or on a lard-based high-fat diet that is additionally supplemented with fructose and cholesterol (n=45) for 8-10 months

→ [REDACTED]

C. Re-use

Will the animals be re-used?

No, continue with question D.

Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

No

Yes> Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

[REDACTED]

Reduction: Livers will need processing after removal from the mice. We will optimize this processing technique before we start our study. We will try to minimise the number of mice further by performing optimization experiments and searching for the maximal amount of conditioned media that we can generate per mouse. For this purpose, we will use the livers of dead mice. This can reduce our mouse numbers further.

Refinement: Our proposed experiments in mice are based on previous studies [REDACTED]. Further experiments concerning the molecular basis of protein action will be undertaken using in vitro approaches.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects

on the environment.

Mice will be monitored by animal house staff and the investigator for general signs of wellbeing including growth rates, feeding, drinking and activity. The high fat feeding proposed here is a widely used procedure and has been routinely applied by our group. During their diets, mice will be monitored regularly:

We do not expect loss of body weight or change in behaviour due to our intervention (i.e. the diet). Nevertheless, we will use a welfare journal to track the development of the mice. If any of those adverse signs would occur, mice will be euthanized and the cause will be investigated. Skin conditions and itchiness will be treated with a cream.

Repetition and duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

n/a

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

No

Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

No > Continue with question H.

Yes > Describe this establishment.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

No > Continue with question I.

Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals' welfare may be expected?

Possibly skin conditions and/or itchiness.

Explain why these effects may emerge.

Due to a high fat diet

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Skin conditions due to high fat diet are rare. If they would occur, they will be treated with a cream.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

No > Continue with question K.

Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

- Loss of body weight: 10% loss overnight or sustained weight loss over 10 days without stabilisation after 7 days (>15% of starting weight).
- Change in behaviour: Hunched posture, immobility. These behavioural changes normally affect food intake and body weight and will help assess animal suffering.

We do not expect loss of body weight or change in behaviour due to our intervention (i.e. the diet). Nevertheless, we will use a welfare journal to track the development of the mice. If any of those adverse signs would occur, mice will be euthanized and the cause will be investigated. Skin conditions and itchiness will be treated with a cream. If there is no improvement, and the mouse is possibly stressed, it will be sacrificed.

Indicate the likely incidence.

<5%

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned ('non-recovery', 'mild', 'moderate', 'severe').

Mild

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

Liver and other organs of interest will be excised, and blood will be taken

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

Yes

DEC-advies PV 2017-002/ [REDACTED]

Preambule:

De DEC-UM verzoekt U eventuele aanvullende vragen rechtstreeks aan de aanvrager te stellen met een afschrift aan de DEC-UM.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. **Aanvraagnummer:** 10700
2. **Titel van het project:** *Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy.*
3. **Titel van de NTS:** *Vervetting en ontsteking van de lever speelt een oorzakelijke rol in de ontwikkeling van spieratrofie.*
4. **Type aanvraag:**
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. **Contactgegevens DEC:**
 - naam DEC: *DEC-UM*
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. **Adviestraject** (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC; 11-05-2017
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken; 19-05-2017
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbrekingen van 25-05-2017 tot en met 01-06-2017; 06-06-2017 tot en met 12-06-2017
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag
 - advies aan CCD
7. **Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.**

De IvD geeft aan dat de aanvrager de aanvraag met de IvD heeft afgestemd en dat deze de instemming heeft van de IvD. Zie ook de verklaring van de vertegenwoordiger van de vergunninghouder onder punt 6 ondertekening van de aanvraag.
8. **Eventueel horen van aanvrager:** *N.V.T.*
9. **Correspondentie met de aanvrager:**
 - Datum; 25-05-2017

Gestelde vragen;

De DEC-UM verzoekt u een flow-chart toe te voegen.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4.2

1. Kunt u de reden van de ongeschiktheid van vrouwelijke dieren in uw onderzoek wat uitgebreider omschrijven c.q. preciseren?
2. U gebruikt kennelijk reeds beproefde voedingsproeven teneinde NAFLD stadium 1 of 2 op te wekken en laatstgenoemde al dan niet met leverontsteking. Controleert u in uw onderzoek *ex vivo* nog of er sprake is van insuline-resistentie of acht u dat niet noodzakelijk? In het verlengde hiervan of u ook *ex vivo* T2D in beeld brengt of dienen hiervoor (mede) de afgenomen bloedmonsters?
3. Krijgen vrouwen geen NAFLD? Zou het niet juist vanwege die verschillen interessant zijn om beide seksen te includeren?

Antwoord vraag 1 + 3: Wij kiezen ervoor om geen vrouwtjesmuizen te includeren om verschillende redenen:

- 1) Vrouwen en mannen verschillen behoorlijk in spiermassa, in hormoonlevels, alsook in de mogelijkheid om spiermassa aan te maken en te verliezen. Deze verschillen tussen mannen en vrouwen zullen leiden tot aanzienlijke variatie in ons onderzoek, wat nefast kan zijn voor de studie. (referenties 2-4 zijn toegevoegd in het ‘project proposal’, en zijn ook weergegeven onderaan deze paragraaf).
- 2) Vrouwen zijn tot op zekere hoogte beschermd tegen het krijgen van NAFLD (deels door de beschermende werking van oestrogeen), waardoor de ernst van NAFLD kan verschillen tussen mannetjes en vrouwtjes muizen. Ook dit zal tot ongewenste variatie leiden (referentie 5)

3) [Redacted text block]

1. Blenck CL et al. The Importance of Biological Sex and Estrogen in Rodent Models of Cardiovascular Health and Disease. *Circ Res.* 2016; 118: 1294-312
2. Yasuda N et al. Sex-based differences in skeletal muscle function and morphology with short-term limb immobilization *J Appl Physiol* (1985). 2005
3. Carson et al. Effects of sex steroids on bones and muscles: similarities, parallels, and putative interactions in health and disease. *Bone.* 2015
4. Ballestri et al. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther*, 2017

Antwoord vraag 2: Insuline resistentie zal niet meer onderzocht worden omdat bekend is dat dit zeker aanwezig zal zijn. Insuline resistentie in de lever treedt namelijk al enkele dagen op na het starten van een hoog vet dieet en in de spier zal dit optreden na ~3 weken. (zie referentie: Tuner N. et al. Distinct patterns of tissue-specific lipid accumulation during the induction of insulin resistance in mice by high-fat feeding. *Diabetologia*. 2013). De muizen in de huidige studie zullen minstens 8 weken op een hoog-vet dieet staan, en insuline resistentie zal dus zeker aanwezig zijn. Daarnaast zou de vraag of insuline resistentie al dan niet aanwezig is, voor dit onderzoek ook niet van het grootste belang zijn. [REDACTED]

3.4.3

1. U wilt twee groepen met hoog-vet dieet includeren die beide zouden moeten leiden tot steatose en inflammatie in de lever. Uw doelstelling is echter het vinden van stoffen [REDACTED]
2. [REDACTED] motiveert u met de leeftijd van de dieren. Deze dieren krijgen echter een normaal dieet. Verwacht u echt grote verschillen tussen de controledieren van groepen 1, 2 en 3?

Antwoord vraag 1: Beide diëten zijn veel gebruikte modellen om NASH te induceren. Het 1^e NASH model leidt tot minder ernstige inflammatie en minder lever fibrose. Het 2^e NASH model gaat gepaard met ernstigere leverinflammatie, hepatocellulaire ballooning, and lever fibrose (zie ook referentie: Ibrahim et al. Animal models of nonalcoholic steatohepatitis: eat, delete, and inflame, *Dig Dis Sci*, 2016). Door beide modellen te gebruiken, kunnen we een lichtere vorm van NASH vergelijken met een zwaardere vorm van NASH. In die zin hebben we dus eigenlijk 4 stadia, gaande van gezonde lever, naar vette lever, naar milde vorm van NASH, naar zwaardere vorm van NASH.

Antwoord vraag 2: [REDACTED]

3.4.4 appendix A: Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters.

1. U houdt een simpele onderzoeksstrategie aan. Echter, u wilt onderzoeken welke stoffen de vervette lever uitscheidt, die tot spieratrofie zouden kunnen leiden. Zou u niet meer validatiestappen includeren? Te denken valt bijvoorbeeld aan een aantal keren een insuline clamp studie om te monitoren of de dieren insulineresistentie ontwikkelen. Daarnaast kunt u de levers pas gebruiken wanneer u aantoonst dat ze inderdaad vervet (en in inflammatoire toestand zijn)?

2. Gaat u ook de mate van spieratrofie bij de muizen zelf meenemen in de studie? Zo ja, hoe gaat u dat doen?
3. Bij de procedure: De wijze van het doden van de dieren zoals beschreven, is voor redactie vatbaar.
4. De DEC-UM vindt het drop-out percentage van 10-12% hoog. Het betreft uitsluitend het verwerken van weefsels. Waar is dit percentage op gebaseerd en hoe denkt u dit verder te kunnen reduceren?

Antwoord vraag 1: Zoals wij bij vraag 3.4.2, vraag 2 beargumenteerd hebben, willen wij niet onderzoeken of de dieren insuline resistent zijn. Dat is a) niet belangrijk voor ons onderzoek en b) al overtuigend vastgesteld in tal van eerdere onderzoeken. Wij hebben wel wat ervaring met insuline clamps bij muizen, maar de procedure is niet zo straight forward als in deze vraag gesuggereerd wordt. Muizen kunnen sterven tijdens de operatie (het plaatsen van cathethers is specialistenwerk), en ze worden bovendien ook opgeofferd op het einde van de clamp. Dit zou tot een hoger aantal muizen leiden dat geincludeerd zou moeten worden in de studie. Bovendien levert een clamp enorme stress en ongemak op voor de muizen; leidt het tot een hoge workload voor ons team, en zou het geen vragen beantwoorden die in ons project van belang zouden zijn. Tot slot is de afdeling waar ons team werkt niet ingericht op het uitvoeren van muizenclamps. Wij wensen daarom met klem om geen muizen clamps uit te voeren. Wat gemakkelijker zou kunnen is om een glucose tolerantie test uit te voeren. Dat geeft veel minder stress en ongemak voor de muizen en dat zou door ons team prima uit te voeren zijn, maar ook hier zien we niet de meerwaarde van in.

We zullen wel gaan onderzoeken in welke mate leververvetting en inflammatie is opgetreden. Dat dit optreedt staat buiten twijfel, maar we willen dit kwantificeren voor publicatie doeleinden. We hoeven hier geen extra muizen voor te includeren. Uit elke lever-lob snijden we één mooie 'core' dat we vervolgens gaan gebruiken voor het snijden van slices. Na het uitsnijden van de core is er altijd nog wel wat restweefsel over dat we zullen gebruiken ter validatie van vervetting en inflammatie.

Antwoord vraag 2: Dat is niet de bedoeling want dit zal ons geen bijkomend inzicht verschaffen. Spieratrofie in vivo en in vitro zijn twee compleet verschillende dingen. Naast de lever zijn er in vivo tal van andere factoren die ook van invloed kunnen zijn op het al dan niet hebben van atrofie: de mate van activiteit van de muizen, de voeding van de muizen, het gewicht van de muizen, het effect van andere organen (bv van vetweefsel is eerder aangetoond dat het eiwitten uitscheidt die kunnen leiden tot spieratrofie). Het doel van de in vitro experimenten is om in een gecontroleerde en geïsoleerde setting te onderzoeken wat de secretieproducten van de lever voor effect heeft op spiercellen.

Antwoord vraag 3: Het is ons niet helemaal duidelijk wat wij moeten herzien. We willen de dieren niet doden voor we de organen eruit halen. We willen de dieren eerst onder narcose brengen zodat we zo snel en vers mogelijk de organen eruit kunnen halen, alsook een hoeveelheid bloed. Bij het breken van de nek is het verkrijgen van bloed ernstig verstoord of zelfs niet mogelijk.

Antwoord vraag 4: We begrijpen dat deze drop-out hoog lijkt, en mogelijk is dit van onze kant uit niet voldoende beargumenteerd. Er wordt bij het bepalen van deze 10-12% rekening gehouden met verschillende factoren. Wij hebben in het verleden dropout gehad door verschillende redenen.

- Zelfmutulatie of pestgedrag van andere muizen in die mate dat we de muis hebben moeten opofferen.
- Het slicen van de lever is een kwetsbare techniek. Van elke lever-lob kan maximaal maar 1 'core' gesneden worden, en van elke core maar enkele slices. Technische moeilijkheden kunnen optreden waardoor er te weinig slices kunnen zijn (dubbel gaan zitten van de core, het krijgen van beschadigde slices, enz).

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

3.4.4 appendix D. Vervanging, vermindering en verfijning.

5. U gaat ongeveer de helft van de dieren een hoog-vet dieet voeren. Dat leidt tot gewichtstoename van de dieren. Nu stelt u hier dat gewichtsafname een reden zou kunnen zijn voor zorg. Zouden niet eerder de gevolgen van overgewicht in uw model leiden tot meer ongerief? En zou bijvoorbeeld overmatig drinken en plassen niet genoemd moeten worden (i.v.m. mogelijke diabetes-ontwikkeling)?

Antwoord vraag 5: We verwachten inderdaad in principe geen gewichtsafname of muizen die achterblijven in gewicht, tenzij een muis gepest wordt en minder eet. Maar zelfs in dat geval is haaruitval (door krabben en bijten) eerder te verwachten dan gewichtsafname. We zijn er niet zeker van, maar we twijfelen er sterk aan of overmatig en drinken en plassen bij dikke muizen voorkomt. Muizen ontwikkelen namelijk geen diabetes, maar enkel insuline resistentie. Diabetes (= hoge plasma glucose waarden) ontstaat pas wanneer de alvelesklier niet meer voldoende insuline maakt, maar dat gebeurt in een muis (in tegenstelling tot de mens) niet. Een muis is in staat om de insulinetoevoer af te stemmen op de mate van insuline resistentie, waardoor de glucose waarden min of meer normaal blijven. Het plassen en drinken lijkt ons dus redelijk normaal te blijven. Er zijn wel diabetesmodellen in muizen, maar dat zijn muizen waar de pancreas bewust 'kapot' worden gemaakt. Dat is hier niet het geval.

3.4.4 appendix J. Humane eindpunten.

6. Wat is de samenstelling van de huidzalf die u in voorkomende gevallen wilt gebruiken?
7. U stelt hier dat u een gewichtsafname van 15% ten opzichte van het startgewicht zult gebruiken als maatstaf voor een humaan eindpunt. Uw muizen nemen, indien op hoog vet dieet, toe in gewicht gedurende de proef. Wanneer deze beginnen af te vallen, dan is 15% onder het startgewicht een onaanvaardbare gewichtsafname.
8. Zou een van de humane eindpunten ook niet moeten zijn het ontwikkelen van diabetes?

Antwoord vraag 6: De behandeling van huidproblemen is afhankelijk van de onderliggende pathologie en eventuele aanwezigheid van secundaire infecties. Daarnaast dient rekening gehouden te worden met effecten op de uitkomst van het diermodel. Samenstelling van de huidzalf kan dus variëren. Behandeling gebeurt in overleg met de dierenarts en onderzoeker.

Antwoord vraag 7: Dat klopt. Het is logischer om 2x de standaarddeviatie onder het gemiddelde van de andere muizen als maatstaf te gebruiken. We zullen hoe dan ook de gewichtstoename checken. Wanneer een muis in gewicht toeneemt, en opeens niet meer bijkomt (of zelfs lichtjes afvalt), zal dat een reden zijn om deze muis extra in het oog te houden.

Antwoord vraag 7: zoals in '3.4.4, appendix D, vraag 5' beantwoord zullen de muizen insuline resistentie ontwikkelen, maar geen echte diabetes.

- Datum antwoord; 01-06-2017
- Verstreckte antwoorden; *zie hierboven*.
- De antwoorden hebben *wel* geleid tot aanpassing van de aanvraag.

10. Eventuele adviezen door experts: **N.V.T.**

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is. **JA**
2. De aanvraag betreft een **nieuwe** aanvraag.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? **JA**
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom. **N.V.T.**

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

Deze aanvraag heeft een concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. Het is helder welke handelingen en ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De DEC-UM vertrouwt erop 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-UM van mening dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Wet Natuurbescherming).

Voor zover de DEC-UM de mogelijke tegenstrijdigheid kan beoordelen is er 'geen aanleiding' (of 'aanleiding') om deze strijdigheid met andere wettelijke bepalingen aanwezig te achten. De DEC-UM wil wel vooropstellen dat deze signaleringsfunctie niet tot de taken van de DEC behoort. Mochten de DEC-UM signalen bereiken aangaande mogelijke tegenstrijdigheid met wettelijke bepalingen dan zal zij onverwijld de vergunninghouder daarvan op de hoogte stellen.

3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.

Het projectvoorstel heeft inderdaad kenmerken van fundamenteel onderzoek.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.

[Redacted text block]

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden.

De belangrijkste belanghebbenden in dit fundamenteel wetenschappelijke project, dat gericht is op het ontdekken van causale relaties tussen [redacted] zijn de proefdieren, de onderzoekers en de biomedische wetenschappen.

Waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: De integriteit van de dieren zal worden aangetast door de voortdurende dieetmaatregelen en de narcose, uitname van de lever en opoffering aan het eind van de proef. De proefdieren zullen licht ongerief ondervinden.

Waarden die voor de onderzoekers bevorderd worden: De onderzoekers zullen biomedische wetenschappelijke kennis verkrijgen over het verband tussen leververvetting en -ontsteking en spieratrofie en deze kennis delen met de betreffende-wetenschappelijke gemeenschap.

Groei van medische kennis op een gebied waar daaraan behoefte is, wordt eveneens bevorderd door het onderhavige onderzoek. Leververvetting en -ontsteking komen veel voor. Kennis over de rol van [redacted], kan bijdragen aan de ontwikkeling van therapeutische strategieën om spieratrofie te voorkomen of behandelen.

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken?

Voor zover de DEC-UM de beschreven effecten op het milieu kan beoordelen is er 'geen aanleiding' (of 'aanleiding') om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken. De DEC-UM wil wel vooropstellen dat deze signaleringsfunctie niet tot de taken van de DEC behoort. Mochten de DEC-UM signalen bereiken aangaande mogelijke effecten op het milieu dan zal zij onverwijld de vergunninghouder daarvan op de hoogte stellen.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe.

Voor zover de DEC-UM kan beoordelen zijn de kennis en kunde van de onderzoeksgroep adequaat gezien de wetenschappelijke output, de verworven interne- en externe financiering alsmede de aandacht voor de drie V's.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe.

De DEC-UM 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-UM leiden tot het behalen van de doelstelling in het kader van het project.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe. **N.V.T.**
10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.

De DEC-UM heeft zich ervan verzekerd dat zulks het geval is op basis van de daartoe strekkende verklaring (in duplo) van zowel de vertegenwoordiger van de vergunninghouder, als de aanvrager onder respectievelijk punt 6 der ondertekening van de aanvraag en punt F in de bijlagen.

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe.

De DEC-UM vertrouwt erop dat de aanvrager al het mogelijke zal doen om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen.

12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit.

De integriteit van de dieren zal worden aangetast door: de voortdurende dieetmaatregelen en de narcose, uitname van de lever en opoffering aan het eind van de proef.

13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe.

Naar de mening van de DEC-UM zijn de humane eindpunten zorgvuldig beschreven en is de inschatting van het percentage dieren dat naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken eveneens zorgvuldig beschreven in de projectaanvraag.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe.

De DEC-UM is van mening dat de doelstellingen van de proef niet behaald kunnen worden, anders dan met de aangevraagde dieren, daar geschikte vervangingsalternatieven ontbreken, zoals beschreven in onderhavig projectvoorstel.

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe.

Naar de mening van de DEC-UM is het aantal te gebruiken dieren realistisch ingeschat en wel zodanig dat niet meer dan nodig, maar ook niet minder dan nodig dieren worden gebruikt voor het behalen van een betrouwbaar wetenschappelijke resultaat zulks mede gebaseerd op statistische analyse middels een poweranalyse.

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe.

De DEC-UM heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke zal doen om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen zonder dat dit het behalen van de doelstelling in de weg staat. Hierbij heeft de DEC-UM onder andere de pijnbestrijding en huisvesting in haar beoordeling betrokken.

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Het betreft hier geen wettelijk vereist onderzoek.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd.

De aanvrager zal in het project alleen gebruik maken van mannelijke dieren. De DEC-UM is van mening dat de aanvrager in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd dat het om de doelstellingen te bereiken noodzakelijk is om de proeven met dergelijke dieren uit te voeren.

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd.

Naar de mening van de DEC-UM is dit genoegzaam beschreven in de projectaanvraag door de aanvrager.

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is. **N.V.T.**

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

Naar de mening van de DEC-UM is zulks het geval.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag.

*Rechtvaardigt het onderzoeken [REDACTED] de opoffering en het ongerief dat de dieren wordt aangedaan in het voorliggende project *Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy?**

2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende.

Waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: *licht nadeel.*

Waarden die voor onderzoekers bevorderd worden: *substantieel voordeel.*

Algemeen: *relevante groei van medisch-wetenschappelijke kennis.*

De DEC-UM is van mening dat de belangen van de samenleving, hier vooral van de onderzoekers en de biomedische wetenschappen en op termijn mogelijk patiënten en ouderen, binnen het project "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy" zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren. Voor de betrokken proefdieren leiden deze proeven tot de dood na licht ongerief.

De dieren worden door de experimenten in lichte mate in hun welzijn geschaad. De integriteit van de dieren zal worden aangetast door de continue dieetmaatregelen gedurende de proeven, en de narcose, leveruitname en opoffering aan het eind van de proef.

Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit project echter bijdragen aan de ontwikkeling van kennis over het effect van de ██████████

Deze kennis kan van waarde blijken bij het voorkomen en behandelen van spieratrofie bij patiënten en ouderen. Op grond van deze argumenten acht de DEC-UM het onderhavige onderzoek van potentieel substantieel belang.

Het is aannemelijk dat de doelstelling behaald zal worden. De onderzoekers zullen zoveel mogelijk trachten het lijden van de dieren te beperken, waardoor het werkelijke ongerief van de dieren beperkt blijft in relatie tot het te behalen voordeel.

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel.

De DEC-UM beantwoordt de centrale morele vraag: "Rechtvaardigt het onderzoeken van ██████████

de opoffering en het ongerief dat de dieren wordt aangedaan in het voorliggende project "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy?" bevestigend.

Hoewel de DEC-UM de intrinsieke waarde van het dier onderschrijft en oog heeft voor het te ondergane ongerief van de proefdieren, weegt het potentieel substantiële belang van dit project naar haar mening zwaarder.

De DEC-UM is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet logisch en helder aansluit 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 onderzoekers beschikken over de benodigde kennis en technische expertise. Er is geen sprake van duplicatie.

In de gekozen strategie wordt op bevredigende wijze tegemoet gekomen aan de vereisten van vervanging, vermindering en verfijning. De DEC-UM is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende maatregelen treft om zowel het ongerief van de dieren als het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. De DEC-UM acht de argumentatie van de onderzoekers om in dit project louter voor mannelijke proefdieren te kiezen steekhoudend.

De DEC-UM is ervan overtuigd dat er geen alternatieven zijn, waardoor deze dierproef met minder ongerief of met minder, dan wel zonder levende dieren zou kunnen worden uitgevoerd.

Op grond van deze overwegingen beschouwt de DEC-UM de voorgestelde dierproeven in het projectvoorstel "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy" als ethisch gerechtvaardigd. Derhalve voorziet de DEC-UM het projectvoorstel "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy" van een positief advies.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
X De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies is *unaniem* tot stand gekomen.

Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project.

N.V.T.

Daarenboven is de DEC-UM niet gewoon projectaanvragen buiten de context c.q. haar verantwoordelijkheid en competentie te beoordelen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Maastricht

Postbus 616

6200 MD MAASTRICHT



**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
AVD1070020172226

Bijlagen

2

Datum 19 juni 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 15 juni 2017. Het gaat om uw project "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy.". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1070020172226. 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).

Datum:

19 juni 2017

Aanvraagnummer:

AVD1070020172226

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

19 juni 2017

Aanvraagnummer:

AVD1070020172226

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10700
Naam instelling of organisatie: Universiteit Maastricht
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: 
KvK-nummer: 50169181
Straat en huisnummer: Minderbroedersberg 4-6
Postbus: 616
Postcode en plaats: 6200 MD MAASTRICHT
IBAN: NL04 INGE 0679 5101 68
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Universiteit Maastricht

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

Datum:

19 juni 2017

Aanvraagnummer:

18070020172226

Over uw project

Geplande startdatum:

1 augustus 2017

Geplande einddatum:

1 augustus 2022

Titel project:

Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy.

Titel niet-technische samenvatting:

Vervetting en ontsteking van de lever speelt een oorzakelijke rol in de ontwikkeling van spieratrofie.

Naam DEC:

DEC-UM

Postadres DEC:

Postbus 616, 6200 MD Maastricht

E-mailadres DEC:

**Betaalgegevens**

De leges bedragen:

€ 568,-

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:

Maastricht

Datum:

15 juni 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Maastricht

Postbus 616

6200 MD MAASTRICHT



**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
AVD1070020172226

Bijlagen

2

Datum 19 juni 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 19 juni 2017

Vervaldatum: 19 juli 2017

Factuurnummer: 172226

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1070020172226	€ 568,00

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

Universiteit Maastricht

Postbus 616

6200 MD MAASTRICHT



**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
AVD1070020172226

Datum 23 juni 2017
Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 15 juni 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy." met aanvraagnummer AVD1070020172226. 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:

Onduidelijkheden

Kunt u een nieuwe NTS sturen, waarin de woorden 'metabolisme' en [REDACTED] worden uitgelegd of vervangen door andere woorden? Kunt u ook de spelfout (Ons doel is om te onderzoeken hoe de secretie van eiwitten veranderd... -> verandert) aanpassen? Kunt u tot slot 'mild ongerief' en 'categorie 1' aanpassen naar 'licht ongerief'?

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.

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.

Datum:

23 juni 2017

Aanvraagnummer:

AVD1070020172226

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. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven



University Maastricht

*Instantie voor
Dierenwelzijn*



Aan: CCD

Bezoekadres
Universiteitssingel 50
6229 ER Maastricht

Postadres
Postbus 616 box 51
6200 MD Maastricht

<i>Uw kenmerk</i>	<i>Ons kenmerk</i>	<i>Doorkiesnummer</i>	<i>Maastricht</i>
-	AV2017-048	81006	06-07-2017

Geachte heer, mevrouw,

Bijgesloten treft u een verzoek tot wijzigingen aan die betrekking hebben op het PV en appendix 2017-002 behorende bij beschikingsnummer AVD1070020172226.

Dit verzoek (d.d. 05-07-2017) is door de Instantie van Dierenwelzijn-UM behandeld, en op basis van de onderbouwing ervan en het feit dat er geen toename zal zijn in het ongerief of aantallen dieren, acht de IvD-UM dit een aanpassing in het PV die in de categorie 'melding' valt. Naast het verzoek plus onderbouwing treft u het aangepaste PV en bijlage aan.

Hoogachtend,



Instantie voor Dierenwelzijn



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Universiteit Maastricht

Postbus 616

6200 MD MAASTRICHT



**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

AVD1070020172226

Bijlagen

1

Datum 18 juli 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 15 juni 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy." met aanvraagnummer AVD1070020172226. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 5 en 6 juli 2017 heeft u uw aanvraag gewijzigd. Dit betrof een nieuwe NTS en een aanpassing op het projectvoorstel en Bijlage Dierproeven.

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 "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy." starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 augustus 2017 tot en met 31 juli 2022. Deze termijn is anders dan in uw aanvraag, omdat een vergunning een looptijd van maximaal 5 jaar kan hebben.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-UM gevoegd. Dit advies is opgesteld op 15 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.

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).

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:



Bijlagen:

- Vergunning
- Hiervan deel uitmakend:
 - DEC-advies
 - Weergave wet- en regelgeving

Datum:
18 juli 2017
Aanvraagnummer:
AVD1070020172226



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Universiteit Maastricht
Adres: Postbus 616
Postcode en plaats: 6200 MD MAASTRICHT
Deelnemersnummer: 10700

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 augustus 2017 tot en met 31 juli 2022, voor het project "Lipid accumulation and inflammation in the liver is causally related to the development of muscle atrophy." met aanvraagnummer AVD1070020172226, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-UM. 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 15 juni 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 6 juli 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 6 juli 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 15 juni 2017, ontvangen op 15 juni 2017.
- d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 5 en 6 juli 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Diet, followed by excision of organs				
	Muizen (Mus musculus) /	270	Licht	

Voorwaarden

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

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

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

Aanvraagnummer:
AVD1070020172226

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:
AVD1070020172226

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:
AVD1070020172226

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.