

Inventaris Wob-verzoek W17-17		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	Documenten 20172327	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier				x		x		
2	Projectvoorstel oud			x					
3	Niet-technische samenvatting oud			x					
4	Bijlage beschrijving dierproeven oud			x					
5	DEC-advies				x		x		
6	Ontvangstbevestiging				x		x		
7	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x		
8	Reactie verzoek aanvulling				x		x		
9	Projectvoorstel nieuw			x					
10	Niet-technische samenvatting nieuw	x							
11	Bijlage beschrijving dierproeven nieuw			x					
12	Advies CCD		x						x
13	Beschikking en vergunning				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? <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	11800
		<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	Academic Medical Center Amsterdam
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]
		KvK-nummer	343362777
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>	Straat en huisnummer	Meibergdreef 31
		Postbus	
		Postcode en plaats	1105AZ Amsterdam
		IBAN	NL68RABO0136166741
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Zie bijgesloten procedure voor betaling AMC
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]
		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	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- | | |
|-----------------------------|--|
| (Titel) Naam en voorletters | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> 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 - 1 - 2018 |
| Einddatum | 1 - 1 - 2023 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|-------------------|
| Naam DEC | DEC AMC |
| Postadres | Meibergdreef ■ |
| E-mailadres | ■■■■■■@amc.uva.nl |

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.

Via een eenmalige incasso

Na ontvangst van de factuur

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.

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

[Redacted]

Functie

[Redacted]

Plaats

Amsterdam

Datum

2 - 8 - 2017

Handtekening

[Redacted]



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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

leeftijd worden ook veel Nederlanders met deze parasiet geïnfecteerd. Vaak verlopen deze infecties asymptomatisch. Een deel van de geïnfecteerden ondervindt echter wel ernstige gevolgen van de infectie. Dit betreft in het bijzonder vrouwen die zwanger zijn en een primo-infectie met toxoplasma tijdens de zwangerschap doormaken, en patiënten waarbij de immunologische afweer verzwakt is. Bij vrouwen die een primaire toxoplasma infectie oplopen tijdens de zwangerschap kan de parasiet naar het kind overgaan met als gevolg congenitale toxoplasmose, waarbij zeer ernstige afwijkingen bij het kind kunnen ontstaan. Bij patiënten met immunosuppressie, onder andere HIV patiënten en transplantatiepatiënten, kan reactivatie van de toxoplasma infectie in (b.v.) de hersenen aanleiding geven tot ernstige neurologische afwijkingen en het overlijden van de patiënt. Diagnostiek naar toxoplasmose bij de mens vindt primair plaats door het aantonen van antistoffen tegen de parasiet in het serum. Een van de eerste serologische testen die hiervoor ontwikkeld werd is de Sabin-Feldman (SF) test. Met deze SF- test kunnen antilichamen tegen de parasiet *Toxoplasma gondii* in bloed, liquor en traanvocht worden aangetoond. De SF-test heeft een unieke combinatie van zeer hoge sensitiviteit en specificiteit met daarbij de mogelijkheid om de hoogte van de (IgG) antilichaamrespons nauwkeurig te kwantificeren. Er is, wereldwijd, geen andere serodiagnostische test voor toxoplasmose die deze kenmerken heeft. De basis voor de unieke eigenschappen van de SF-test ligt in het gebruik van *levende* toxoplasma-parasieten in de test die, in de praktijk, alleen d.m.v. een kweek in muizen verkregen worden.

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?

Het doel van dit project is om toxoplasma parasieten te verkrijgen voor uitvoering van de Sabin Feldman test d.m.v. kweek in muizen. Deze parasieten zijn noodzakelijk voor diagnose van Toxoplasma infecties middels de Sabin Feldman test. Het is van groot maatschappelijk belang om deze test uit te voeren, zie 3.3. De procedure zoals beschreven is een betrouwbare procedure om de benodigde parasieten te verkrijgen.

3.3 Belang

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

Het is van maatschappelijk belang om bij patiënten met specifieke klinische problemen serodiagnostiek naar toxoplasma infectie te verrichten door middel van de Sabin-Feldman test. De SF-test heeft een unieke combinatie van zeer hoge sensitiviteit en specificiteit met daarbij de mogelijkheid om de hoogte van de (IgG) antilichaamrespons nauwkeurig te kwantificeren waarmee resultaten verkregen worden die niet met andere testen te verkrijgen zijn.

Als top-referent medisch centrum worden in het AMC regelmatig patiënten gezien met zeer lastige problematiek rondom *toxoplasmose in de zwangerschap* en bij *immunosuppressie*. Analyses bij deze patiënten, mede met de SF-test, maken het mogelijk optimale informatie te verkrijgen en zorg te verlenen. De expertise op het gebied van toxoplasmose aanwezig in het AMC wordt, mede op basis van data verkregen met de SF- test, ook ter beschikking gesteld aan andere gezondheidscentra / laboratoria in Nederland waar deze problematiek gezien wordt. Het AMC is het enige centrum in Nederland waar de test uitgevoerd wordt.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

De Sabin Feldman techniek kan alleen uitgevoerd worden met *levende* parasieten, in het bijzonder wanneer de populatie parasieten 95-100% levend is. Alleen met een muizenkweek kan aan deze eis voldaan worden.

De muis is een gevoelige diersoort voor infectie met Toxoplasma. Voor praktische toepassing van de test moet deze tenminste 3 maal per week uitgevoerd worden. Hiervoor en voor het doorenten van de stam zijn minimaal 9 muizen per week nodig. De muizen krijgen Toxoplasma parasieten toegediend in de buikholte. Na 2-3 dagen zijn de parasieten zodanig in aantal toegenomen dat muizen geëuthanaseerd worden en de Toxoplasma parasieten uit de buikholte worden opgenomen en in de SF-test gebruikt. Parasieten verkregen uit muizen die ernstig ziek zijn, zijn ongeschikt voor de SF-test. De periode dat de muizen ernstig ongerief is mede hierom kort gehouden.

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

Het gaat hier om de kweek van toxoplasma parasieten waarmee met de SF test serodiagnostiek naar toxoplasmose verricht kan worden.

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 kweek is geslaagd als de dieren niet ernstig ziek zijn bij de oogst en de verkregen parasieten populatie uit 95-100% levende parasieten bestaat.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek |
- 1.2 Looptijd van het project | 5 jaar |
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Toxoplasma, parasieten, Sabin Feldman, muis |

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Het hoofddoel van dit project is om bij patiënten met specifieke klinische problemen zoals bij Toxoplasma infecties in de zwangerschap, waarbij congenitale infecties kunnen optreden, en Toxoplasma infectie bij patiënten waarbij het immuunsysteem wordt onderdrukt, de ziekte te diagnosticeren. Daarvoor kan met een specifieke zeer gevoelige test naar toxoplasma, de Sabin-Feldman (SF) test, specifieke antilichaamresponsen aangetoond worden. In deze test worden levende toxoplasma-parasieten gebruikt die uit muizen verkregen worden. Deze test wordt sinds 2003 in het AMC uitgevoerd.
- De SF-test is wereldwijd dé referentie techniek voor de serodiagnostiek van Toxoplasma, en wordt in referentie centra in meerdere landen toegepast. Met deze SF-test kunnen *antilichamen* tegen de parasiet *Toxoplasma gondii* in lichaamsvloeistoffen (bloed, liquor, traanvocht) worden aangetoond.

	De SF-test heeft een unieke combinatie van zeer hoge sensitiviteit en specificiteit met daarbij de mogelijkheid om de hoogte van de (IgG) antilichaamrespons nauwkeurig te meten.
3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Als top-referent medisch centrum worden in het AMC regelmatig patiënten gezien met zeer lastige problematiek rondom toxoplasmose in de zwangerschap en bij mensen met een onderdrukking van het immuunsysteem. Analyses bij deze patiënten, met o.a. de SF-test, maken het mogelijk optimale informatie te verkrijgen en daarmee zorg te verlenen. Gebruik van de SF-test en de bijbehorende expertise op het gebied van toxoplasmose in het AMC, heeft ook een r [REDACTED] voor andere gezondheidscentra/laboratoria in Nederland.
3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Er zijn 9 muizen per week nodig, dus 468 muizen per jaar. Voor een periode van 5 jaar gaat het om maximaal 2375 muizen.
3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Muizen worden geïnfecteerd met Toxoplasma parasieten. De totale periode die de muizen geïnfecteerd zijn met de parasiet is 2 tot maximaal 3 dagen. Parasieten verkregen uit muizen die ernstig ziek zijn, zijn ongeschikt voor de SF-test dus het is zowel voor de test als voor de muizen van belang om de tijd tussen het begin van het ongerief en opoffering zo kort mogelijk te houden.
3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Matig.
3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	2-3 dagen na toediening van de Toxoplasma parasieten, worden de dieren geëuthanaseerd waarna de parasieten uit de buikholte worden geogst.

4 Drie V's

4.1 Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	T.a.v. uitvoering van de SF-test: een alternatief voor parasieten uit muizen is om parasieten dmv een weefselkweek te verkrijgen. Deze mogelijkheid is door ons uitvoerig bestudeerd maar niet bruikbaar gebleken. De parasieten voor de SF-test moeten vrijwel allemaal (95-100%) levend zijn als ze in de test gebruikt worden. Met parasieten uit een kweek blijkt dat tot nu toe niet mogelijk. De oogst bevat veel dode parasieten. Onze afdeling blijft uitzien naar een bruikbaar alternatief voor de muizen, maar vooralsnog is de kweek van parasieten in muizen de enige werkbare optie voor de SF-test. T.a.v. andere diagnostische testen. De SF –test heeft een sensitiviteit, specificiteit en mogelijkheid tot kwantificeren van antilichaamrespons bij toxoplasmose die met geen enkele andere test bereikt wordt.
4.2 Vermindering Leg uit hoe kan worden	Het benodigde aantal muizen is, in samenwerking met ervaren biotechnici de afgelopen jaren tot het kleinst mogelijke aantal teruggebracht (9 per

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

week). Bij gebruik van minder muizen is de parasieten-opbrengst niet toereikend voor zowel het overenten als uitvoeren van de SF-test.]

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

[De muis is een zeer gevoelige diersoort voor infectie met Toxoplasma. De kweek-opbrengst per muis is zeer hoog waardoor zo weinig mogelijk dieren gebruikt kunnen worden. Verfijning is niet meer mogelijk. Pijnbestrijding is geprobeerd maar veroorzaakte meer symptomen bij de muizen en minder levende parasieten.]

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

[De dieren worden behandeld door ervaren medewerkers zodat eventueel ongemak vanwege het hanteren tot een minimum wordt beperkt. Ze worden in groepen gehuisvest. Na infectie worden de muizen maximaal 3 dagen gehouden. Indien muizen naar oordeel van de biotechnicus zichtbaar ziek zijn worden ze gedood onder anesthesie.]

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

[]

Beoordeling achteraf

[]

Andere opmerkingen

[]



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.
- 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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------------|---|
| <input type="text" value="3.4.4.1"/> | <input type="text" value="Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek"/> |
- 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.

Toxoplasma parasieten worden ingespoten in de buikholte van muizen waar ze zich vervolgens vermenigvuldigen. Na euthanasie van de dieren worden de parasieten uit de buikholte opgenomen. De procedure is succesvol als de verkregen parasieten 95-100% levend zijn. Hiermee zijn de parasieten geschikt voor gebruik in de SF test.

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.

Muizen worden geïnfecteerd met een minimale hoeveelheid Toxoplasma parasieten in de buikholte. Volume volgens Diehl et al. 2001. De totale periode dat de muizen geïnfecteerd zullen zijn met de parasiet is 2 tot maximaal 3 dagen.

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

Statistische overwegingen zijn niet van toepassing. Er zijn 9 muizen per week nodig om voldoende levende parasieten te hebben voor diagnostiek.

B. De dieren

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

Er zullen NMRI muizen van het vrouwelijk geslacht in de leeftijdsrange van 7-9 weken gebruikt worden. De keuze voor vrouwelijke muizen is met het oog op de sociale huisvesting. Er wordt geen gebruik gemaakt van mannelijke muizen vanwege het agressieve gedrag na infectie met de toxoplasma parasiet en de verstoring van het immuunsysteem wat de groei van parasieten negatief beïnvloedt. Dit is in het verleden bestudeerd en aangetoond. Bij gebruik van mannelijke muizen in de toxoplasma kweek, zullen de

mannelijke muizen solitair gehuisvest moeten worden wat matig ongerief met zich meebrengt. Bij gebruik van minder muizen is de parasiet-opbrengst niet toereikend voor het overenten en uitvoeren van de Sabin Feldman test. Negen muizen per week = 468 muizen per jaar X 5 jaar = 2340 muizen

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:

t.a.v. uitvoering van de SF-test: een alternatief voor parasieten uit muizen is om parasieten dmv een weefselkweek te verkrijgen. Deze mogelijkheid is door ons uitvoerig bestudeerd maar niet bruikbaar gebleken. De parasieten voor de SF-test moeten vrijwel allemaal (95-100%) levend zijn als ze in de test gebruikt worden. Met parasieten uit een weefselkweek blijkt dat tot nu toe niet mogelijk. De oogst bevat veel dode parasieten. Onze afdeling blijft uitzien naar een bruikbaar alternatief voor de muizen, maar voornamelijk is de kweek van parasieten in muizen de enige werkbare optie voor de SF-test.

T.a.v. andere diagnostische testen: De SF-test heeft een sensitiviteit, specificiteit en mogelijkheid tot kwantificeren van antilichaamrespons bij toxoplasmose die met geen enkele andere test bereikt wordt. Hier is dus geen alternatief voorhanden.

Vermindering

De muis is een zeer gevoelige diersoort voor infectie met Toxoplasma. De kweek-opbrengst per muis is zeer hoog, zodat zo weinig mogelijk dieren gebruikt kunnen worden voor een goede opbrengst.

Het benodigde aantal muizen is, in samenwerking met ervaren biotechnici de afgelopen jaren tot het kleinste mogelijke aantal teruggebracht (9 per week). Bij gebruik van minder muizen is de parasieten-opbrengst niet toereikend voor zowel het overenten als uitvoeren van de SF-test.

Verfijning:

Verfijning is niet meer mogelijk. Pijnbestrijding is geprobeerd maar veroorzaakte meer symptomen bij de muizen en minder levende parasieten.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De dieren worden behandeld door ervaren medewerkers zodat eventueel ongemak vanwege het hanteren tot een minimum wordt beperkt. Ze worden in groepen gehuisvest in individueel geventileerde kooien in DMII niveau dierverblijven. Na infectie worden de muizen maximaal 3 dagen gehouden. Indien muizen naar het oordeel van de biotechnicus zichtbaar ziek zijn worden ze getermineerd en afgevoerd.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

[n.v.t.]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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?

ip spuiten van de parasieten in medium, anesthesie voor doden

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

n.v.t.

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

n.v.t.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Indien er bij een muis meerdere symptomen, open vacht, bolle rug, knijpen met de ogen en verminderde activiteit/mobiliteit zichtbaar worden, is er sprake van een humaan eindpunt. In dat geval wordt deze muis getermineerd en afgevoerd.

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

0.01%

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 voor alle dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

De muizen worden eerst geëuthanaseerd om vervolgens de Toxoplasma parasieten uit de buikholte te kunnen oogsten. In leven laten van de muizen zou de muizen ziekteverschijnselen geven omdat de parasieten aanwezig blijven

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer
2. Titel van het project [Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek](#)
3. Titel van de NTS [Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek](#)
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC [DEC-AMC](#)
 - telefoonnummer contactpersoon [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC
 - aanvraag compleet
 - in vergadering besproken [13 juli 2017](#)
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van / tot
 - 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 relevante onderdelen van de vergunningaanvraag \(projectvoorstel en bijlagen\) zijn in een traject voorafgaand aan de indiening ervan bij de DEC in overleg met de IvD tot stand gekomen.](#)

Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest. Bij vragen die gericht zijn op het compleet maken van de aanvraag (aanvullingen achtergrond informatie etc) kan bij punten 8 en 9 worden volstaan met de vermelding van het type vragen en de vermelding dat de aanvraag op de desbetreffende onderdelen is aangepast of dat de antwoorden in de aanvraag zijn verwerkt. Bij vragen die gericht zijn op het verkrijgen van verklaringen voor keuzes die door de aanvrager gemaakt worden, kan niet worden volstaan met het weergeven van de strekking van de antwoorden tenzij de antwoorden volledig in de aanvraag zijn opgenomen. Als dat het geval is, moet dat in het DEC advies worden benoemd en in de aanvraag inzichtelijk worden gemaakt.

8. Eventueel horen van aanvrager nvt
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

9. Correspondentie met de aanvrager nvt
 - Datum
 - Gestelde vraag/vragen
 - Datum antwoord
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) nvt
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Advies expert

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.
Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.
>ja

2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag ~~/een wijziging op een bestaande vergunning.~~

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.
>nee

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).

Deze aanvraag heeft een concrete hoofddoelstelling (Kweek van *Toxoplasma tachyzoieten* t.b.v. de Sabin Feldman techniek). Het doel van dit project is om *Toxoplasma* parasieten te verkrijgen voor uitvoering van de Sabin Feldman test d.m.v. kweek in muizen. Deze parasieten zijn noodzakelijk voor diagnose van *Toxoplasma* infecties middels de Sabin Feldman test. De procedure zoals beschreven is een betrouwbare procedure om de benodigde parasieten te verkrijgen. De aanvraag is toetsbaar en een navolgbaar geheel. Het gaat om handelingen bij

muizen die meer dan 25 jaar worden toegepast om levende parasieten in muizen te kweken. Het project is dan ook zeker haalbaar, afgaande op de ervaring van deze medewerkers met deze technieken..

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).
>nvt

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.
De aangekruiste doelcategorie sluit het beste aan bij de hoofddoelstelling. Het kan gezien worden als translationeel onderzoek gedaan omdat de parasieten gekweekt in muizen gebruikt kunnen worden om antilichamen tegen toxoplasma parasieten in de mens aan te tonen, daardoor kan de diagnose met zekerheid kan gesteld worden waar die vanwege het onderdrukte immuunsysteem van de patiënten de standaard methode geen uitkomst biedt.

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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).
Het directe doel (*Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek.*) is tevens het uiteindelijke doel van dit project.
5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*)
De belangrijkste belanghebbenden in dit translationele project dat gericht is op *Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek*, zijn de proefdieren, de onderzoekers en de patiënten met een aangetast immuunsysteem met klachten die wijzen op een Toxoplasma infectie. De muizen die worden geïnjecteerd met levende parasieten en zullen daar enig hinder van hebben. De artsen die de test gebruiken om de diagnose te stellen, kunnen hun werk goed uitvoeren en bij patiënten Toxoplasma-infectie vaststellen waar die in de standaard in vitro test niet aangetoond kan worden.
6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken?

Er is geen aanleiding om te twijfelen aan het afwezig zijn van effecten op het milieu, zoals beschreven in de aanvraag

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. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5*).

De IvD ziet er op toe dat alle personen die betrokken zijn bij dit onderzoek, zowel de onderzoekers als de analisten die de experimenten gaan uitvoeren, als de onderzoekers die het project hebben vormgegeven en hebben opgeschreven, voldoen aan de wettelijke eisen van kennis en deskundigheid. De kennis en kunde van de onderzoekers worden geborgd door de ruime ervaring van de onderzoeksgroep met de beschreven techniek.

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. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6).*

Het project is goed opgezet, de voorgestelde experimentele opzet sluit logisch en helder aan bij de aangegeven doelstellingen. De gekozen strategie is al 25 jaar hetzelfde en geeft de meeste kans op om zoveel mogelijk levende parasieten met zo weinig mogelijk leed voor de muizen te produceren. De Sabin Feldman techniek kan alleen uitgevoerd worden met levende parasieten, in het bijzonder wanneer de populatie parasieten 95-100% levend is. Alleen met een parasietenkweek in muizen kan aan deze eis voldaan worden. De muis is een gevoelige diersoort voor infectie met Toxoplasma. Voor succesvolle praktische toepassing met de gekweekte parasieten, moet de productie in muizen tenminste 3 maal per week uitgevoerd worden. Hiervoor en voor het door enten van de stam zijn wekelijks muizen nodig. De muizen krijgen Toxoplasma parasieten toegediend in de buikholte. Na 2-3 dagen zijn de parasieten zodanig in aantal toegenomen dat muizen gedood kunnen worden en de Toxoplasma parasieten uit de buikholte worden opgenomen en in de SF-test gebruikt

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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden).*

- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e, lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

Er is geen sprake van bijzondere dieren, omstandigheden of behandelingen.

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.

Er wordt voldaan aan bijlage III.

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).

Ongeriefinschatting is in overleg met de IvD tot stand gekomen, met gebruikmaking van de Toelichting Codering Ongerief. De DEC meent dat deze inschatting juist is en heeft geen reden om te twijfelen aan de percentages dieren die matig ongerief zullen ondergaan.

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. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).

De "heelheid" van het dier wordt niet zodanig aangetast dat er sprake is van vermindering of ontneming van soort-specifieke eigenschappen.

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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De criteria voor een humaan eindpunt zijn zodanig gedefinieerd dat een dier niet meer dan het maximaal verwachte ongerief kan ondergaan. De onderzoekers verwachten dat er geen dieren voortijdig zullen worden gedood omdat de procedure standaard en gecontroleerd wordt uitgevoerd. De afgelopen jaren zijn er geen dieren voortijdig gedood vanwege ongerief dat hoger was dan anders. Gezien de ervaring van de onderzoeksgroep en de medewerkers van de dierfaciliteit met de beschreven technieken, heeft de DEC geen reden om hieraan te twijfelen.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De aanvrager geeft aan dat ipv parasieten uit muizen, in de toekomst mogelijk dmv weefselkweek verkregen zouden kunnen worden. Deze mogelijkheid wordt elders in een gespecialiseerd lab. Op het AMC is de kennis en een dergelijk lab niet aanwezig. Er worden tot nu toe onvoldoende levende parasieten in vitro gekweekt en dus zijn deze parasieten nog niet bruikbaar gebleken. De parasieten voor de SF-test moeten vrijwel allemaal (95-100%) levend zijn als ze in de laboratorium-test gebruikt kunnen worden. De afdeling heeft wel contacten met het lab die de in vitro-kweek proberen te verbeteren en blijft zo uitzien naar een bruikbaar alternatief voor de muizen, maar vooralsnog is de kweek van parasieten in muizen de enige werkbare optie voor de SF-test. De SF-test heeft een sensitiviteit, specificiteit en mogelijkheid tot kwantificeren van antilichaamrespons bij toxoplasmose die met geen enkele andere test bereikt wordt.

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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Het aantal dieren is realistisch ingeschat op basis van het aantal dieren dat deze onderzoeksgroep de afgelopen 25 jaar per jaar nodig had en dus ook de komende 5 jaar nodig zal hebben..

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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De DEC oordeelt dat het project in overeenstemming is met de vereisten van verfijning van dierproeven en dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd omdat:

- 1) de criteria gesteld voor een HEP zullen voorkomen dat dieren meer ongerief zullen ondergaan, dan vooraf is ingeschat;
- 2) de onderzoekers over voldoende kennis en kunde bezitten om de technieken met zo min mogelijk ongerief te kunnen uitvoeren;
- 3) Pijnbestrijding is geprobeerd maar veroorzaakte meer symptomen bij de muizen en minder levende parasieten.

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.

nvt

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. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De keuze voor vrouwelijke muizen is met het oog op de sociale huisvesting. Er wordt geen gebruik gemaakt van mannelijke muizen vanwege het agressieve gedrag na infectie met de toxoplasma parasiet en mogelijk de verstoring van het immuunsysteem wat de groei van parasieten negatief beïnvloedt. Dit is in het verleden bestudeerd en aangetoond.

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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De dieren worden in het kader van het onderzoek gedood omdat ze anders pijn zullen krijgen van het achter blijven van levende parasieten in de buik. Het doden van de dieren voorkomt dit leed.

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.

nvt

NTS

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

De NTS is een evenwichtige weergave van het project.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).
De centrale morele vraag is of er muizen gebruikt kunnen worden voor de kweek van toxoplasma parasieten in hun buik om zo levende parasieten te leveren voor een diagnostische laboratorium-test met de levende parasieten zodat bij immuun-gecompromitteerde patiënten kan worden aangetoond dat ze een Toxoplasma infectie hebben.
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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).
De belangrijkste belanghebbenden in dit translationele project zijn de proefdieren en de patiënten met een verzwakt immuunsysteem die worden verdacht een Toxoplasma infectie te hebben.

De muizen worden door dit onderzoek geschaad omdat ze stress en pijn kunnen ondergaan van de handelingen en de groei van parasieten in hun buik

De andere groep belanghebbenden, namelijk de onderzoekers omdat het referent medisch centrum in het AMC regelmatig patiënten krijgen uit heel Nederland met zeer lastige problematiek rondom *toxoplasmose in de zwangerschap* en doordat bij deze patiënten immunosuppressie aanwezig is. Deze patiënten kunnen met deze test als nog worden gediagnostiseerd. Het AMC kan met deze test het [REDACTED] van Nederland behouden.

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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De centrale morele vraag is of er muizen gebruikt kunnen worden voor de kweek van toxoplasma parasieten in hun buik om zo levende parasieten te leveren voor een diagnostische laboratorium-test met de levende parasieten zodat bij immuun-gecompromitteerde patiënten kan worden aangetoond of ze een Toxoplasma infectie hebben

De DEC is van mening dat het belang van het kweken van Toxoplasma parasieten het matige ongerief dat 2340 muizen zullen ondergaan, rechtvaardigt.

Het wetenschappelijk belang van de dierproeven ontbreekt, maar van het behouden en toepassen van de Sabin Feldman-test in een [REDACTED] is Nederland is wel aanwezig. De resultaten van de verschillende mondiale referentie-laboratoria

worden met elkaar uitgewisseld en vergeleken. Het is van maatschappelijk belang om bij patiënten met specifieke klinische problemen serodiagnostiek naar toxoplasma infectie te verrichten door middel van de Sabin-Feldman test. De SF-test heeft een unieke combinatie van zeer hoge sensitiviteit en specificiteit met daarbij de mogelijkheid om de hoogte van de (IgG) antilichaamrespons nauwkeurig te kwantificeren waarmee resultaten verkregen worden die niet met andere testen (in vitro) te verkrijgen zijn.

Als top-referent medisch centrum worden in het AMC regelmatig patiënten gezien met zeer lastige problematiek rondom toxoplasmose in de zwangerschap en bij immunosuppressie. Analyses bij deze patiënten, mede met de SF-test, maken het mogelijk optimale informatie te verkrijgen en zorg te verlenen. De expertise op het gebied van toxoplasmose aanwezig in het AMC wordt, mede op basis van data verkregen met de SF- test, ook ter beschikking gesteld aan andere gezondheidscentra / laboratoria in Nederland waar deze problematiek gezien wordt. Het AMC is het enige centrum in Nederland waar de test uitgevoerd wordt. .

De DEC acht het zeer aannemelijk dat de doelstelling behaald zal worden. De onderzoeksgroep heeft veel ervaring met deze kweek. Het wetenschappelijke en maatschappelijke belang van de doelstelling is duidelijk geformuleerd. De proeven worden zo verfijnd mogelijk uitgevoerd omdat de aanvragers veel ervaring en kennis bezitten over de technieken en de formulering van het humane eindpunt voorkomt dat dieren meer ongerief zullen ondergaan dan vooraf is ingeschat.

De DEC is bovendien van mening dat de voorgestelde experimentele aanpak leidt tot het behalen van de doelstelling. De DEC is er verder van overtuigd dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om de doelstelling te behalen. De aanvrager heeft volgens de DEC overtuigend aangegeven dat gebruik van muizen voor het behalen van het directe doel noodzakelijk is en dat er geen geschikte proefdiervrije alternatieven mogelijk zijn.

Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van proefdieren rechtvaardigt.

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 vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een

meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Dit DEC advies is unaniem tot stand gekomen.

3. 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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

Er zijn geen knelpunten of dilemma's naar voren gekomen bij dit projectvoorstel.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Medisch Centrum

Meibergstraat 31
1105 AZ AMSTERDAM



**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
AVD1180020172327

Bijlagen

2

Datum 4 augustus 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 2 augustus 2017. Het gaat om uw project "Kweek van Toxplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD1180020172327. 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:

4 augustus 2017

Aanvraagnummer:

AVD1180020172327

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
4 augustus 2017
Aanvraagnummer:
AVD1180020172327

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 11800
Naam instelling of organisatie: Academisch Medisch Centrum
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 343362777
Straat en huisnummer: Meibergstraat 31
Postcode en plaats: 1105 AZ AMSTERDAM
IBAN: NL68RABO0136166741
Tenaamstelling van het rekeningnummer: AMC Amsterdam

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

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:

4 augustus 2017

Aanvraagnummer:

DE180020172327

Over uw project

Geplande startdatum:

1 januari 2018

Geplande einddatum:

1 januari 2023

Titel project:

Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek

Titel niet-technische samenvatting:

Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek

Naam DEC:

DEC AMC

Postadres DEC:

Meibergdreef 31, 1105 AZ Amsterdam

E-mailadres DEC:

[REDACTED]

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:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

Amsterdam

Datum:

2 augustus 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag



AMC Crediteurenadministratie
Postbus 400
1115 ZJ DUIVENDRECHT


**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
AVD1180020172327
Bijlagen
2

Datum 4 augustus 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 4 augustus 2017
Vervaldatum: 3 september 2017
Factuurnummer: 
Ordernummer: Kostenplaatsnummer: 

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD1180020172327	€ 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 Medisch Centrum

Meibergstraat 31
1105 AZ AMSTERDAM



**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
AVD1180020172327

Datum 11 augustus 2017

Betreft Aanvulling aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Op 2 augustus 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek" met aanvraagnummer AVD1180020172327. 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 titel van de NTS is niet voor een leek duidelijk, evenals de woorden congenitale infecties, serodiagnostiek en liquor (3.1); de laatste alinea van 4.1 en overenten (4.2). Daarnaast moet een NTS anoniem zijn en er staat meerdere malen de naam van de aanvrager in. Tot slot komt het aantal dieren niet overeen met het aantal in de aanvraag.

Kunt u een nieuwe NTS sturen waarin dit is aangepast?

Onduidelijkheden

In het projectvoorstel geeft u aan "De periode dat de muizen ernstig ongerief is mede hierom kort gehouden" (3.4). In de Bijlage Dierproeven staat dat de dieren matig ongerief zullen ondervinden. Zal er sprake zijn van ernstig ongerief? Kunt u dit dan in een nieuwe Bijlage Dierproeven aangeven en hoeveel (aantal of procentueel) dieren dat betreft?

U geeft aan dat pijnbestrijding meer ongerief oplevert en minder parasieten.

In de Bijlage Dierproeven geeft u onder H aan dat er geen pijn wordt verwacht, ondanks dat er in het verleden wel pijnbestrijding heeft plaatsgevonden. Kunt u dit uitleggen en indien er wel pijn wordt verwacht, kunt u dit in een nieuwe Bijlage Dierproeven onder H aangeven, met een onderbouwing waarom u geen toepast of welke pijnverlichtingsmethoden u toepast.

Datum:

11 augustus 2017

Aanvraagnummer:

AVD1180020172327

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

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Melding bijlagen



Melding bijlagen

U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg altijd deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt. Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw Gegevens

Naam instelling: Academisch Medisch Centrum

Adres:

Postcode en plaats:

Aanvraagnummer: AVD1180020172327

2 Bijlagen

Welke bijlagen stuurt u mee?

Vink de bijlagen aan of vul de naam of omschrijving in.

Projectvoorstel

Beschrijving Dierproeven

Niet-technische samenvatting

Melding Machtiging

Aanvraagformulier

.....

.....

.....

Datum:

11 augustus 2017

Aanvraagnummer:

AVD1180020172327

3 Ondertekening

Naam:

Datum: - -

Handtekening:

Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

t.a.v Centrale commissie dierproeven

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

Uw kenmerk: AVD1180020172327

15 augustus 2017

Betreft: Aanvulling aanvraag projectvergunning dierproeven

Geachte leden,

Met deze brief reageren we op we op de onduidelijkheden die u bent tegengekomen in onze aanvraag met titel: Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek.

De NTS is aangepast zoals u hebt aangegeven en het aantal dieren is veranderd naar 2340 zoals ook verantwoord in de vergunningaanvraag. De taal is verbeterd en onduidelijke termen zoals 'congenitale' is vervangen door 'aangeboren', 'serodiagnostiek' is omschreven door 'vast stellen van de ziekte' en 'liquor' is vervangen door 'hersenvloeistof' zodat de NTS nu beter te begrijpen is. De NTS is geanonimiseerd.

Ten aanzien van de onduidelijkheden het volgende: De zin 'de periode dat de muizen ernstig ongerief is mede hierom kort gehouden' Is vervangen door de zin: de periode dat de dieren matig ongerief hebben, is mede hierom kort gehouden. Deze classificatie van het ongerief is veranderd en in overeenstemming gebracht met de classificatie van het ongerief in de bijlage. Het ongerief voor de dieren was in het oude classificeringssysteem voor een deel van de dieren 'ernstig' omdat het groeien van de parasieten in enkele gevallen kortdurend ziekte veroorzaakte. Dit ongerief wordt in de nieuwe classificering omdat het kortdurend is, als 'matig' geclassificeerd. Dit was in de bijlage in overleg met de IvD wel aangepast maar in het projectvoorstel niet.

In de bijlage is H op uw aanwijzing aangepast. Dit was inderdaad niet goed aangegeven. Excuses hiervoor. De dieren kunnen wel pijn ervaren, maar pijnbestrijding kan niet toegepast worden omdat de dieren daar meer symptomen van ziekte van krijgen en er minder levende parasieten kunnen worden geoogst. Het toepassen van pijnbestrijding is enkele jaren geleden samen met de proefdierdeskundige uitgezocht.

Het aangepaste projectvergunningvoorstel en de bijlage zijn toegevoegd.

Met vriendelijke groet,

Mede namens ,

Namens de vergunninghouder AMC,





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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

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

leeftijd worden ook veel Nederlanders met deze parasiet geïnfecteerd. Vaak verlopen deze infecties asymptomatisch. Een deel van de geïnfecteerden ondervindt echter wel ergere gevolgen van de infectie. Dit betreft in het bijzonder vrouwen die zwanger zijn en een primo-infectie met toxoplasma tijdens de zwangerschap doormaken, en patiënten waarbij de immunologische afweer verzwakt is.

Bij vrouwen die een primaire toxoplasma infectie oplopen tijdens de zwangerschap kan de parasiet naar het kind overgaan met als gevolg congenitale toxoplasmose, waarbij zeer ernstige afwijkingen bij het kind kunnen ontstaan. Bij patiënten met immunosuppressie, onder andere HIV patiënten en transplantatiepatiënten, kan reactivatie van de toxoplasma infectie in (b.v.) de hersenen aanleiding geven tot ernstige neurologische afwijkingen en het overlijden van de patiënt.

Diagnostiek naar toxoplasmose bij de mens vindt primair plaats door het aantonen van antistoffen tegen de parasiet in het serum.

Een van de eerste serologische testen die hiervoor ontwikkeld werd is de Sabin-Feldman (SF) test. Met deze SF- test kunnen antilichamen tegen de parasiet *Toxoplasma gondii* in bloed, liquor en traanvocht worden aangetoond. De SF-test heeft een unieke combinatie van zeer hoge sensitiviteit en specificiteit met daarbij de mogelijkheid om de hoogte van de (IgG) antilichaamrespons nauwkeurig te kwantificeren. Er is, wereldwijd, geen andere serodiagnostische test voor toxoplasmose die deze kenmerken heeft. De basis voor de unieke eigenschappen van de SF-test ligt in het gebruik van *levende* toxoplasma-parasieten in de test die, in de praktijk, alleen d.m.v. een kweek in muizen verkregen worden.

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?

Het doel van dit project is om toxoplasma parasieten te verkrijgen voor uitvoering van de Sabin Feldman test d.m.v. kweek in muizen. Deze parasieten zijn noodzakelijk voor diagnose van Toxoplasma infecties middels de Sabin Feldman test. Het is van groot maatschappelijk belang om deze test uit te voeren, zie 3.3. De procedure zoals beschreven is een betrouwbare procedure om de benodigde parasieten te verkrijgen.

3.3 Belang

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

Het is van maatschappelijk belang om bij patiënten met specifieke klinische problemen serodiagnostiek naar toxoplasma infectie te verrichten door middel van de Sabin-Feldman test. De SF-test heeft een unieke combinatie van zeer hoge sensitiviteit en specificiteit met daarbij de mogelijkheid om de hoogte van de (IgG) antilichaamrespons nauwkeurig te kwantificeren waarmee resultaten verkregen worden die niet met andere testen te verkrijgen zijn.

Als top-referent medisch centrum worden in het AMC regelmatig patiënten gezien met zeer lastige problematiek rondom *toxoplasmose in de zwangerschap* en bij *immunosuppressie*. Analyses bij deze patiënten, mede met de SF-test, maken het mogelijk optimale informatie te verkrijgen en zorg te verlenen. De expertise op het gebied van toxoplasmose aanwezig in het AMC wordt, mede op basis van data verkregen met de SF- test, ook ter beschikking gesteld aan andere gezondheidscentra / laboratoria in Nederland waar deze problematiek gezien wordt. Het AMC is het enige centrum in Nederland waar de test uitgevoerd wordt.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

De Sabin Feldman techniek kan alleen uitgevoerd worden met *levende* parasieten, in het bijzonder wanneer de populatie parasieten 95-100% levend is. Alleen met een muizenkweek kan aan deze eis voldaan worden.

De muis is een gevoelige diersoort voor infectie met Toxoplasma. Voor praktische toepassing van de test moet deze tenminste 3 maal per week uitgevoerd worden. Hiervoor en voor het doorenten van de stam zijn minimaal 9 muizen per week nodig. De muizen krijgen Toxoplasma parasieten toegediend in de buikholte. Na 2-3 dagen zijn de parasieten zodanig in aantal toegenomen dat muizen geëuthanaseerd worden en de Toxoplasma parasieten uit de buikholte worden opgenomen en in de SF-test gebruikt. Parasieten verkregen uit muizen die ernstig bleken te ziek zijn, zijn ongeschikt voor de SF-test. De periode dat de muizen matig ongerief is mede hierom kort gehouden.

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

Het gaat hier om de kweek van toxoplasma parasieten waarmee met de SF test serodiagnostiek naar toxoplasmose verricht kan worden.

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 kweek is geslaagd als de dieren niet ernstig ziek zijn bij de oogst en de verkregen parasieten populatie uit 95-100% levende parasieten bestaat.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek
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.
- 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 het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer | Type dierproef |
|--------------------------------------|---|
| <input type="text" value="3.4.4.1"/> | <input type="text" value="Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek"/> |
- 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.

Toxoplasma parasieten worden ingespoten in de buikholte van muizen waar ze zich vervolgens vermenigvuldigen. Na euthanasie van de dieren worden de parasieten uit de buikholte opgenomen. De procedure is succesvol als de verkregen parasieten 95-100% levend zijn. Hiermee zijn de parasieten geschikt voor gebruik in de SF test.

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.

Muizen worden geïnfecteerd met een minimale hoeveelheid Toxoplasma parasieten in de buikholte. Volume volgens Diehl et al. 2001. De totale periode dat de muizen geïnfecteerd zullen zijn met de parasiet is 2 tot maximaal 3 dagen.

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

Statistische overwegingen zijn niet van toepassing. Er zijn 9 muizen per week nodig om voldoende levende parasieten te hebben voor diagnostiek.

B. De dieren

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

Er zullen NMRI muizen van het vrouwelijk geslacht in de leeftijdsrange van 7-9 weken gebruikt worden. De keuze voor vrouwelijke muizen is met het oog op de sociale huisvesting. Er wordt geen gebruik gemaakt van mannelijke muizen vanwege het agressieve gedrag na infectie met de toxoplasma parasiet en de verstoring van het immuunsysteem wat de groei van parasieten negatief beïnvloedt. Dit is in het verleden bestudeerd en aangetoond. Bij gebruik van mannelijke muizen in de toxoplasma kweek, zullen de

mannelijke muizen solitair gehuisvest moeten worden wat matig ongerief met zich meebrengt. Bij gebruik van minder muizen is de parasiet-opbrengst niet toereikend voor het overenten en uitvoeren van de Sabin Feldman test. Negen muizen per week = 468 muizen per jaar X 5 jaar = 2340 muizen

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:

t.a.v. uitvoering van de SF-test: een alternatief voor parasieten uit muizen is om parasieten dmv een weefselkweek te verkrijgen. Deze mogelijkheid is door ons uitvoerig bestudeerd maar niet bruikbaar gebleken. De parasieten voor de SF-test moeten vrijwel allemaal (95-100%) levend zijn als ze in de test gebruikt worden. Met parasieten uit een weefselkweek blijkt dat tot nu toe niet mogelijk. De oogst bevat veel dode parasieten. Onze afdeling blijft uitzien naar een bruikbaar alternatief voor de muizen, maar voornamelijk is de kweek van parasieten in muizen de enige werkbare optie voor de SF-test.

T.a.v. andere diagnostische testen: De SF-test heeft een sensitiviteit, specificiteit en mogelijkheid tot kwantificeren van antilichaamrespons bij toxoplasmose die met geen enkele andere test bereikt wordt. Hier is dus geen alternatief voorhanden.

Vermindering

De muis is een zeer gevoelige diersoort voor infectie met Toxoplasma. De kweek-opbrengst per muis is zeer hoog, zodat zo weinig mogelijk dieren gebruikt kunnen worden voor een goede opbrengst.

Het benodigde aantal muizen is, in samenwerking met ervaren biotechnici de afgelopen jaren tot het kleinst mogelijke aantal teruggebracht (9 per week). Bij gebruik van minder muizen is de parasieten-opbrengst niet toereikend voor zowel het overenten als uitvoeren van de SF-test.

Verfijning:

Verfijning is niet meer mogelijk. Pijnbestrijding is geprobeerd maar veroorzaakte meer symptomen bij de muizen en leverde minder levende parasieten.

Geef aan welke maatregelen zijn genomen om de kans op pijn, lijden of angst bij de dieren en de kans op nadelige milieueffecten tot een minimum te beperken.

De dieren worden behandeld door ervaren medewerkers zodat eventueel ongemak vanwege het hanteren tot een minimum wordt beperkt. Ze worden in groepen gehuisvest in individueel geventileerde kooien in DMII niveau dierverblijven. Na infectie worden de muizen maximaal 3 dagen gehouden. Indien muizen naar het oordeel van de biotechnicus zichtbaar ziek zijn worden ze getermineerd en afgevoerd.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

[n.v.t.]

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Pijnbestrijding in de vorm van buprenorfine en NSAIDs is geprobeerd olv de proefdierdeskundige maar veroorzaakte meer symptomen bij de muizen en leverde minder levende parasieten op.

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?

ip spuiten van de parasieten in medium, anesthesie voor doden

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

n.v.t.

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

n.v.t.

J. Humane eindpunten

Valt te voorzien dat zich bij deze dierproef omstandigheden voordoen waarbij het toepassen van humane eindpunten geïndiceerd is om verder lijden van de dieren te voorkomen?

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Indien er bij een muis meerdere symptomen, open vacht, bolle rug, knijpen met de ogen en verminderde activiteit/mobiliteit zichtbaar worden, is er sprake van een humaan eindpunt. In dat geval wordt deze muis getermineerd en afgevoerd.

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

0.01%

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 voor alle dieren

Einde experiment

L. Wijze van doden

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

Nee

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

De muizen worden eerst geëthanaseerd om vervolgens de Toxoplasma parasieten uit de buikholte te kunnen oogsten. In leven laten van de muizen zou de muizen ziekteverschijnselen geven omdat de parasieten aanwezig blijven

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Academisch Medisch Centrum

Meibergstraat 31
1105 AZ AMSTERDAM



**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
AVD1180020172327
Bijlagen

1

Datum 20 september 2017
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 2 augustus 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek" met aanvraagnummer AVD1180020172327. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 15 augustus 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Er is een nieuwe NTS aangeleverd en in het Projectvoorstel en de Bijlage Dierproeven is het ongerief in overeenstemming met elkaar gebracht en pijnbestrijding onderbouwd.

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 "Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 januari 2018 tot en met 31 december 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 AMC gevoegd. Dit advies is opgesteld op 2 augustus 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.

Er is door u stilgestaan bij mogelijkheden om alternatieven te benutten en dit is door de CCD meegenomen in de ethische afweging. De CCD heeft geconcludeerd dat deze alternatieven momenteel niet voorhanden zijn, maar verwacht van u dat u bij de uitvoering van dit project pro actief blijft in de ontwikkeling en toepassing van alternatieven.

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


Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Datum:
20 september 2017
Aanvraagnummer:
AVD1180020172327



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Academisch Medisch Centrum
Adres: Meibergstraat 31
Postcode en plaats: 1105 AZ AMSTERDAM
Deelnemersnummer: 11800

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022, voor het project "Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek" met aanvraagnummer AVD1180020172327, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC AMC. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Principal Investigator/ Onderzoeker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 2 augustus 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 15 augustus 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 15 augustus 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 2 augustus 2017, ontvangen op 2 augustus 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 15 augustus 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Kweek van Toxoplasma tachyzoieten t.b.v. de Sabin Feldman techniek				
	Muizen (Mus musculus) /	2.340	Matig	

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.

Aanvraagnummer:
AVD1180020172327

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:

AVD1180020172327

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 verdooving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdooving 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 verdooving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdooving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdooving 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 verdooving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn

Aanvraagnummer:

AVD1180020172327

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.