

Inventaris Wob-verzoek W17-09									
nr.	document NTS 2017884	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	NTS	x							
3	Projectvoorstel				x		x	x	
4	Bijlage animal procedure			x					
5	Ontvangstbevestiging en factuur				x		x	x	
6	DEC advies				x		x	x	
7	Verzoek om aanvullende informatie				x		x	x	
8	Antwoord op verzoek om aanvullende informatie				x		x	x	
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x	



01 MAART 2017

Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl 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 10500 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1"> <tr> <td>Naam instelling of organisatie</td> <td>10500</td> </tr> <tr> <td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td> <td>Rijksuniversiteit Groningen</td> </tr> <tr> <td>KvK-nummer</td> <td>1179037</td> </tr> </table>	Naam instelling of organisatie	10500	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	Rijksuniversiteit Groningen	KvK-nummer	1179037									
Naam instelling of organisatie	10500																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	Rijksuniversiteit Groningen																
KvK-nummer	1179037																
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	<table border="1"> <tr> <td>Straat en huisnummer</td> <td>A. Deusinglaan 1, [REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>Postbus</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Postcode en plaats</td> <td>9713 AV GRONINGEN</td> </tr> <tr> <td>IBAN</td> <td>NL45ABNA0474567206</td> </tr> <tr> <td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td> <td>Rijksuniversiteit Groningen</td> </tr> </table>	Straat en huisnummer	A. Deusinglaan 1, [REDACTED]	Postbus		Postcode en plaats	9713 AV GRONINGEN	IBAN	NL45ABNA0474567206	Tenaamstelling van het rekeningnummer	Rijksuniversiteit Groningen					
Straat en huisnummer	A. Deusinglaan 1, [REDACTED]																
Postbus																	
Postcode en plaats	9713 AV GRONINGEN																
IBAN	NL45ABNA0474567206																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Rijksuniversiteit Groningen																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]	
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie	[REDACTED]																
Afdeling	[REDACTED]																
Telefoonnummer	[REDACTED]																
E-mailadres	[REDACTED]																
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"> <tr> <td>(Titel) Naam en voorletters</td> <td>[REDACTED]</td> <td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td> </tr> <tr> <td>Functie</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Afdeling</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefoonnummer</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>E-mailadres</td> <td>[REDACTED]</td> <td></td> </tr> </table>	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie	[REDACTED]		Afdeling	[REDACTED]		Telefoonnummer	[REDACTED]		E-mailadres	[REDACTED]	
(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> 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 | | <input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw. |
| Functie | | |
| Afdeling | | |
| Telefoonnummer | | |
| E-mailadres | | |
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Ja | > Stuur dan het ingevulde formulier <i>Melding Machtiging</i> mee met deze aanvraag |
| <input type="checkbox"/> Nee | |

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe aanvraag | > Ga verder met vraag 3 |
| <input type="checkbox"/> Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn | Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2 |
| <input type="checkbox"/> 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?
- | | |
|------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Ja | > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier |
| <input type="checkbox"/> Nee | > Ga verder met vraag 3 |
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- | | |
|------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Nee | > Ga verder met vraag 3 |
| <input type="checkbox"/> 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 - 3 - 2017 |
| Einddatum | 1 - 3 - 2022 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Een alternatief voor het testen van bijwerkingen van geneesmiddelen en schadelijke effecten van chemicaliën: precies gesneden plakjes van organen van proefdieren en de mens.
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|------------------------------|
| Naam DEC | DEC-RUG |
| Postadres | A. Deusinglaan 1, [REDACTED] |
| E-mailadres | secrdec.umcg@umcg.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	Groningen
Datum	27 - 02 - 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.

Voordat geneesmiddelen in klinische studies aan mensen worden toegediend, is er een wettelijke verplichting om naast de farmacologische effecten ook de schadelijke effecten vast te stellen in twee proefdiersoorten. Ook voor chemicaliën die op de markt komen moeten deze effecten worden vastgesteld.

Onzekerheden van de voorspellende waarde van dierproeven

De toxiciteit van chemische stoffen wordt enerzijds bepaald door de blootstelling aan die stof en anderzijds door de eigenschappen van de stof zelf alsmede van de door het lichaam gevormde metabolieten. Omdat verschillen hierin tussen mensen en proefdieren groot kunnen zijn en per stof verschillend zijn, is de onzekerheid bij de voorspelling van proefdier naar de mens erg groot. Daarom worden toxiciteitstesten in meer dan één proefdiersoort uitgevoerd en wordt een veiligheidsmarge van een factor 10 ingebouwd bij de risicobeoordeling. Deze veiligheidsmarge houdt toch nog veel onzekerheden in en is geen garantie voor een goede voorspelling voor de mens.

Ontwikkeling van alternatieven voor dierproeven.

Voor dit toxicologisch onderzoek worden wereldwijd veel proefdieren gebruikt die veel ongerief voor de dieren opleveren wanneer hoge, toxische doseringen worden toegediend. Al 40 jaar wordt daarom onderzocht in hoeverre deze *in vivo* toxiciteitsproeven kunnen worden vervangen door *in vitro* alternatieven. In het artikel van B. Blaauboer (*Toxicology* 332: 4-7, 2015) wordt hiervan een overzicht gegeven. Belangrijke aspecten hierbij zijn dat in de *in vitro/ex vivo* cel- en weefselmodellen de metabole en transportfuncties van het orgaan goed gereflecteerd moeten blijven, omdat zowel de intracellulaire blootstelling alsmede de vorming van toxische metabolieten een uiterst belangrijke rol spelen bij het uiteindelijke toxische effect.

Precies-gesneden weefselplakjes als ex vivo model.

Onze werkgroep heeft in de afgelopen decennia het *ex vivo* model van precies-gesneden weefsel plakjes (PCTS, precision-cut tissue slices) ontwikkeld en aangetoond dat PCTS gemaakt van de ratten-, muizen en humane lever en darm de toxiciteit van stoffen goed kunnen voorspellen. [REDACTED]

[REDACTED] De procedure van het maken en incuberen van deze PCTS is door ons op uitnodiging gepubliceerd in Nature Protocols. [REDACTED]

[REDACTED] Ook hebben we deze techniek toegepast op long- en nierweefsel (*Oenema et al PLoS One*, 8:e65580, 2013; *Bertrand et al., Inorg Chem.* 53: 2296-2303, 2014). Daarnaast hebben we voor verschillende toxische stoffen het mechanisme van toxiciteit bestudeerd en vastgesteld dat bekende *in vivo* mechanismen van deze stoffen in slices gereflecteerd worden (*Vatakuti et al., Toxicol In Vitro.* 29:1012-20.2015, *Vatakuti et al., Chem Res Toxicol.* 2016 21;29(3):342-51; *Vatakuti et al, Arch Toxicol.* 2016 Jun 25. *in press*). Onlangs hebben we de incubatie-omstandigheden van humane lever PCTS zodanig kunnen optimaliseren dat de vitaliteit en functionaliteit gedurende 5 dagen behouden blijft (*Starokozhko et al Arch Toxicol.* 2016 *in press*; *Starokozhko et al Toxicol In Vitro.* 30: 288-299, 2015). Voor PCTS van nier, darm en long weefsel is de vitaliteit tot 24-48 uur aangetoond. PCTS van lever, darm, nier en long van ratten en muizen worden nu in onze werkgroep routinematig ingezet binnen verschillende wetenschappelijke projecten binnen de werkgroep en in samenwerkingsprojecten met andere werkgroepen binnen ons instituut. PCTS van de lever van de hond en minipig zijn incidenteel toegepast. Met organen van konijnen hebben we in ons instituut nog geen ervaring maar in de literatuur wordt toepassing hiervan wel gerapporteerd.

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 uiteindelijke doel van het huidige onderzoeksvoorstel is om door middel van het gebruik van PCTS een betere voorspelling van blootstelling en toxiciteit van chemische stoffen voor de mens mogelijk te maken en tegelijkertijd het proefdiergebruik hiervoor te reduceren, het dierenleed te verminderen en uiteindelijk het gebruik van proefdieren zoveel mogelijk te vervangen. Of en wanneer de nu nog wettelijk voorgeschreven dierproeven volledig kunnen worden vervangen is op dit moment onduidelijk en zal onder meer afhangen van acceptatie van de alternatieven door de regelgevers.

De directe doelstellingen van dit project zijn:

1. De ontwikkelde techniek van het maken en incuberen van precies-gesneden weefselplakjes (PCTS) verder optimaliseren, met name voor darm, long en nier om subchronische blootstelling (>48 h) mogelijk te maken.
2. De blootstelling en acute en subchronische toxiciteit van verschillende potentieel schadelijke stoffen in de verschillende organen (lever, darm, nier en long) te bepalen en het mechanisme ervan vast te stellen middels de techniek van PCTS.
3. De verschillen tussen proefdierspecies en de mens met betrekking tot toxiciteit en blootstelling van geneesmiddelen en andere chemische stoffen in kaart te brengen, alsmede het verschil tussen mannelijke en vrouwelijke proefdieren en het mechanisme achter deze verschillen te onderzoeken.

Beschikbare onderzoeksfaciliteiten.

De onderzoeksgroep heeft jarenlange ervaring met het PCTS model en er is een speciale slice-faciliteit aanwezig. Hier zijn meerdere slicers en verschillende incubatiesystemen aanwezig en wordt intensief samengewerkt met andere onderzoeksgroepen die met dit model werken. De capaciteit is ruim voldoende. Ook de faciliteiten voor de analyses van vitaliteit, metabole functie, transport functie en mechanismen van toxiciteit zijn in ruime mate voorhanden. Zo is er een Massaspectrometrie centrum, faciliteiten voor microarray en proteomics analyse en een imaging centrum.

Beperking van het aantal proefdieren.

Door zoveel mogelijk de experimenten van verschillende projecten tegelijkertijd uit te voeren op de verschillende organen van het proefdier kan zo efficiënt mogelijk gebruik gemaakt worden van ieder proefdier. Door een goede planning van de experimenten kan het aantal proefdieren zo laag mogelijk worden gehouden. Dit is een standaard procedure in onze werkgroep en iedere onderzoeker neemt door de planning van de experimenten op elkaar af te stemmen, mede de verantwoordelijkheid hiervoor, wat de bewustwording van de onderzoekers voor het gebruik van proefdieren bevordert.

3.3 Belang

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

Het is wetenschappelijk en maatschappelijk van groot belang om de mechanismen van toxiciteit te onderzoeken omdat dat de mogelijkheden biedt om een beargumenteerde risicoafweging te maken, species verschillen te begrijpen om een betere translatie naar de mens te kunnen doen en maatregelen te ontwikkelen die deze toxiciteit kunnen voorkomen of kunnen behandelen.

Een tweede maatschappelijk belang is het verder ondersteunen van het belang van *in vitro/ex vivo* testen als vervanging voor *in vivo* testen, en het verder terugdringen van het proefdiergebruik.

Een degelijke onderbouwing van het gebruik van PCTS als model voor toxiciteitstesten en van het vaststellen van species verschillen, zal het gebruik van humaan weefsel kunnen bevorderen en maatschappelijke acceptatie daarvan zal leiden tot een betere beschikbaarheid van dit humane weefsel.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

1. *De ontwikkelde techniek verder te optimaliseren, met name voor darm, long en nier*
Onderzocht zal worden of verbetering in de samenstelling van het incubatiemedium de vitaliteit van darm, nier en long PCTS kan worden verlengd tot 5 dagen. Hiertoe zullen diverse commercieel verkrijgbare media worden gebruikt voor PCTS incubaties. Daarnaast zullen diverse additieven aan het incubatiemedium worden toegevoegd, waarmee we proberen aan te grijpen op verschillende processen die cellulaire stress veroorzaken, zoals ischemie-reperfusie. Als controle medium zal het incubatiemedium worden gebruikt dat sinds jaren in onze groep wordt gebruikt voor incubatie van slices. Het succes van de interventie zal worden uitgelezen met verschillende parameters, i.e. biotransformatie activiteit (geneesmiddel metabolisme), markers voor oxidatieve stress, vitaliteitsparameter (ATP gehalte, lekkage van cellulaire enzymen), histomorfologie.
2. *De ontwikkelde techniek toe te passen om blootstelling en toxiciteit van verschillende potentieel schadelijke stoffen in verschillende organen te bepalen en het mechanisme ervan vast te stellen*
Te onderzoeken stoffen: In samenwerking met onderzoekers die geneesmiddelen synthetiseren worden derivaten van antikanker middelen als cisplatina en auranofin gesynthetiseerd waarna de toxiciteit van die nieuwe verbindingen getest wordt op kanker cellijnen en PCTS van de verschillende organen. Ook wordt het mechanisme van de levertoxiciteit van enkele biociden onderzocht. In het vervolg op ons onderzoek naar cholestatische effecten van stoffen (*Vatakuti et al, Chem Res Toxicol., 29, 342-51 2016*; *Starokozhko et al submitted*) wordt het mechanisme van cholestase door geneesmiddelen onderzocht. In samenwerking met de andere onderzoekers in onze werkgroep worden de mechanismen van opname van nanoparticles onderzocht. Voor al deze stoffen zullen PCTS worden blootgesteld aan verschillende concentraties van deze stoffen waarna de vitaliteit van de slices gemeten wordt, om TC50s te bepalen. Specifieke mechanismen van toxiciteit zullen vervolgens worden onderzocht door te kijken naar expressie van specifieke genen (mRNA en eiwit) en/of door remming van specifieke pathways. Deze experimenten zullen in eerste instantie in PCTS van ratten en menselijk weefsel worden uitgevoerd.
3. *De ontwikkelde techniek toe te passen om van verschillende toxische stoffen de verschillen tussen proefdierspecies en tussen mannelijke en vrouwelijke dieren in kaart te brengen, alsmede het mechanisme achter deze verschillen.*

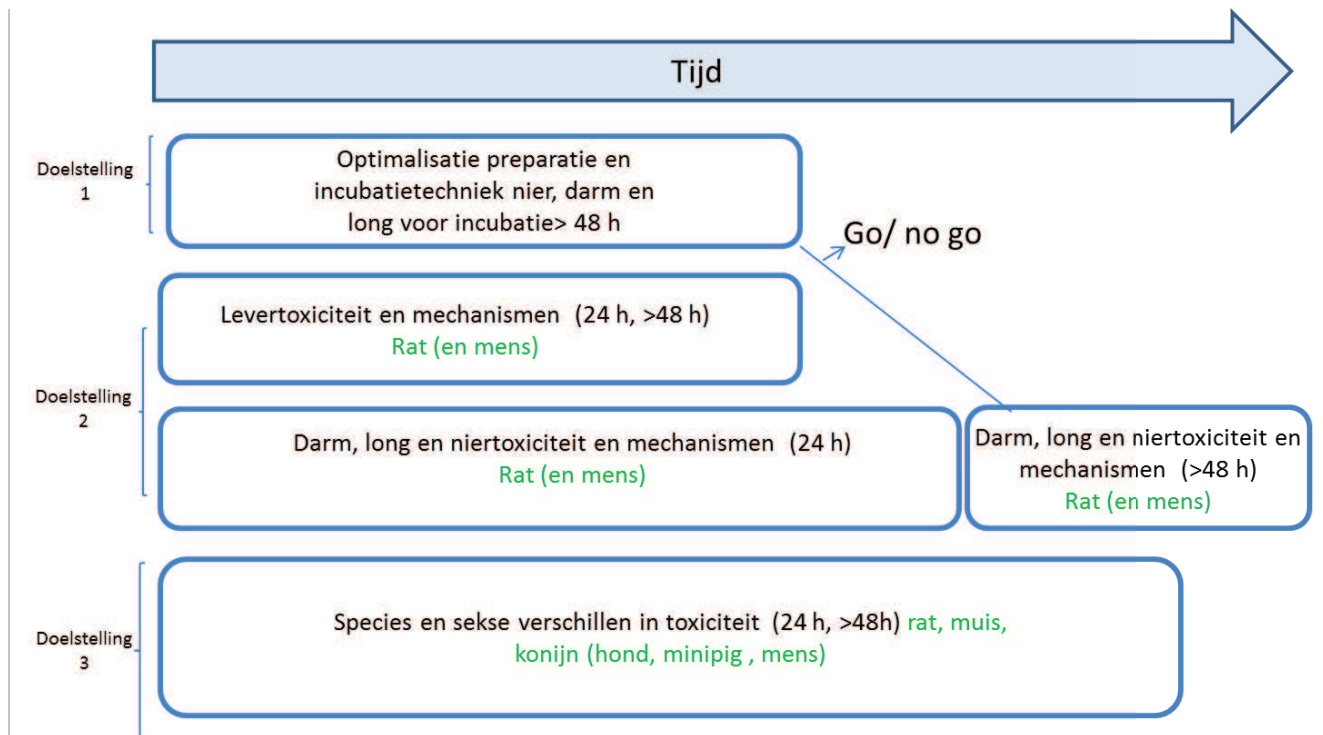
Onder doelstelling 2 genoemde experimenten zullen worden uitgebreid naar andere diersoorten (muis, konijn, hond, mini-pig, mens) en beide seksen om species- en sekseverschillen vast te stellen en het mechanisme ervan te belichten. Organen van honden en minipigs zullen betrokken worden uit onderzoek elders in Nederland en maken daarom geen deel uit van de projectaanvraag.

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

Voor alle projectonderdelen en voor alle aangevraagde diersoorten zal het zelfde type dierproef worden gebruikt: de dieren worden onder narcose gebracht waarna excisie van de benodigde organen zal plaatsvinden en het dier door verbloeden overlijdt.

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.

Het meten van de acute toxiciteit (gedurende 24-48 uur) en van de opname/blootstelling zal voor meerdere stoffen parallel worden uitgevoerd om zo efficiënt mogelijk van alle organen gebruik te maken. Zodra de experimenten ter optimalisatie van de incubatie aangeven dat ook de nier, long en darm langer dan 48 uur in leven blijven, zal langdurige (48-120 uur) blootstelling van nier, long en darm aan de toxische stoffen wordt onderzocht (zie road map).



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

Volgnummer	Type dierproef
1	Het verzamelen van organen uit verschillende diersoorten voor ex vivo toxiciteitsstudies
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.	10500	
1.2	Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Rijksuniversiteit Groningen	
1.3	Vul het volgnummer en het type dierproef in.	Volgnummer	Type dierproef
	<i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	3.4.4.1	Het verzamelen van organen uit verschillende diersoorten voor ex vivo toxiciteitsstudies

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

Beschrijf de keuze van de experimentele aanpak en de primaire uitkomstparameters.

De experimentele opzet van de dierproef bestaat uit het onder narcose brengen van het proefdier, waarna de organen worden uitgenomen en het proefdier overlijdt door verbloeden.

Van de organen worden precies-gesneden plakjes (precision-cut tissue slices, PCTS) gemaakt die *ex vivo* aan verschillende concentraties van de te onderzoeken stoffen worden blootgesteld waarna geselecteerde biomarkers die de mate van toxiciteit en het mechanisme van toxiciteit reflecteren worden gemeten en functionele testen worden uitgevoerd. Voor vitaliteit wordt het ATP gehalte, lekkage van Lactaatdehydrogenase (LDH) en morfologie gebruikt. Daarnaast worden per orgaan verschillende specifieke biomarkers gebruikt waaronder expressie van toxiciteit-gerelateerde genen op mRNA en eiwit niveau middels RT-PCR, microarray, western blotting en immunohistochemie.

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.

Onder narcose worden de organen uitgenomen, waarna het proefdier overlijdt door verbloeden

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

Uit onze ervaring met de techniek van PCTS is gebleken dat voor statistisch betrouwbare metingen van effecten op vitaliteit, metabolisme functie of gen expressie 4-5 proefdieren nodig zijn, waarbij binnen ieder experiment alle experimentele waarnemingen in drievoud (3 slices per stof, per uitleesparameter en per concentratie) worden gedaan. Het aantal experimenten dat per orgaan (lever, nier, darm long) kan worden uitgevoerd, verschilt per orgaan: zo kunnen bijvoorbeeld van een rattenlever 150 slices worden gemaakt, van een

Van een muizenlever 40, van twee rattennieren ca. 80, van 2 muizennieren ca 30 en van rattendarmen ca 60 per regio (duodenum, jejunum, ileum en colon). Door het werk zodanig te organiseren dat meerdere onderzoekers tegelijk hun experimenten uitvoeren met de verschillende organen van een proefdier, kan zeer efficiënt gebruik gemaakt worden van ieder proefdier en kan het aantal proefdieren tot een minimum worden beperkt.

B. De dieren

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

De experimenten voor doelstelling 1 en 2 zullen met organen van mannelijke ratten worden uitgevoerd, omdat we daarmee voortbouwen op ons eerdere werk dat in mannelijke dieren is gedaan, tenzij het onderzoeksdoel specifiek op vrouwelijke dieren is gericht. We verwachten niet dat de incubatie omstandigheden per sekse zullen verschillen. Bij doelstelling 3 zullen van alle diersoorten in pilot experimenten zowel mannelijke als vrouwelijk dieren worden gebruikt. In principe worden volwassen dieren gebruikt.

Voor de proeven behorende bij doelstelling 1 en 2 (zie projectvoorstel) zullen voornamelijk organen van ratten worden gebruikt (naast menselijke organen). Alle experimenten worden met organen van 5 dieren uitgevoerd (n=5 biological replicates). 30 potentieel toxische stoffen worden onderzocht.

Voor elke stof wordt het volgende bepaald:

- Toxiciteit en opname in rat PCTS bij verschillende concentraties (5 concentraties, 5 uitleesparameters die het mechanisme van toxiciteit en de mate ervan reflecteren, op 2 tijdstippen (acuut 3 of 24 h of sub-chronisch >48 h), 3 slices per groep= 150 slices= 1 rat)
- Toxiciteit en opname na interventie om het mechanisme te bevestigen in rat PCTS (2 concentraties, 2 tijdstippen, 4 uitleesparameters, 3 interventies, 3 slices per groep= 144 slices=1 rat)

Totaal zullen voor doelstelling 1 en 2 dus 30 (stoffen) x2 (type experimenten) x 5 (biological replicates)= 300 ratten nodig zijn. Voor experimenten om de incubatiemethode voor darm, nier en long te verbeteren worden geen extra dieren aangevraagd, omdat deze organen gebruikt kunnen worden uit dezelfde experimenten die hierboven voor lever beschreven zijn. Naar verwachting zullen ook een deel van de inter-orgaan vergelijkingen met dezelfde dieren kunnen worden uitgevoerd. Omdat van rattennieren, longen en darmen minder slices gemaakt kunnen worden dan van de lever zullen hiervoor extra dieren nodig zijn. Hiervoor worden 100 dieren extra aangevraagd (fig 1).

Voor 5 (van de bovengenoemde 30 potentieel toxische stoffen) wordt de toxiciteit en het mechanisme ervan in beide seksen van verschillende species vergeleken. De ondergenoemde species zijn geselecteerd omdat ze frequent gebruikt worden voor toxiciteitsstudies in de chemische- en farmaceutische industrie (fig. 1).

Omdat het totaal aantal slices dat uit een lever kan worden geprepareerd per diersoort verschilt zullen er 2 muizen nodig zijn per stof (totaal 200 dieren, 5 (stoffen) x 2 (muizen per stof) x2 (sekse) x2 (type experiment) x 5 (biologische replicates), terwijl er 2 stoffen kunnen worden getest met een konijnenlever (totaal 50 dieren). De experimenten met mannelijke ratten zijn meegenomen in de proeven beschreven voor doelstelling 1 en 2. Voor doelstelling 3 worden daarnaast nog 5 (stoffen) x2 (type experimenten) x 5 (biological replicates)= 50 vrouwelijke ratten aangevraagd.

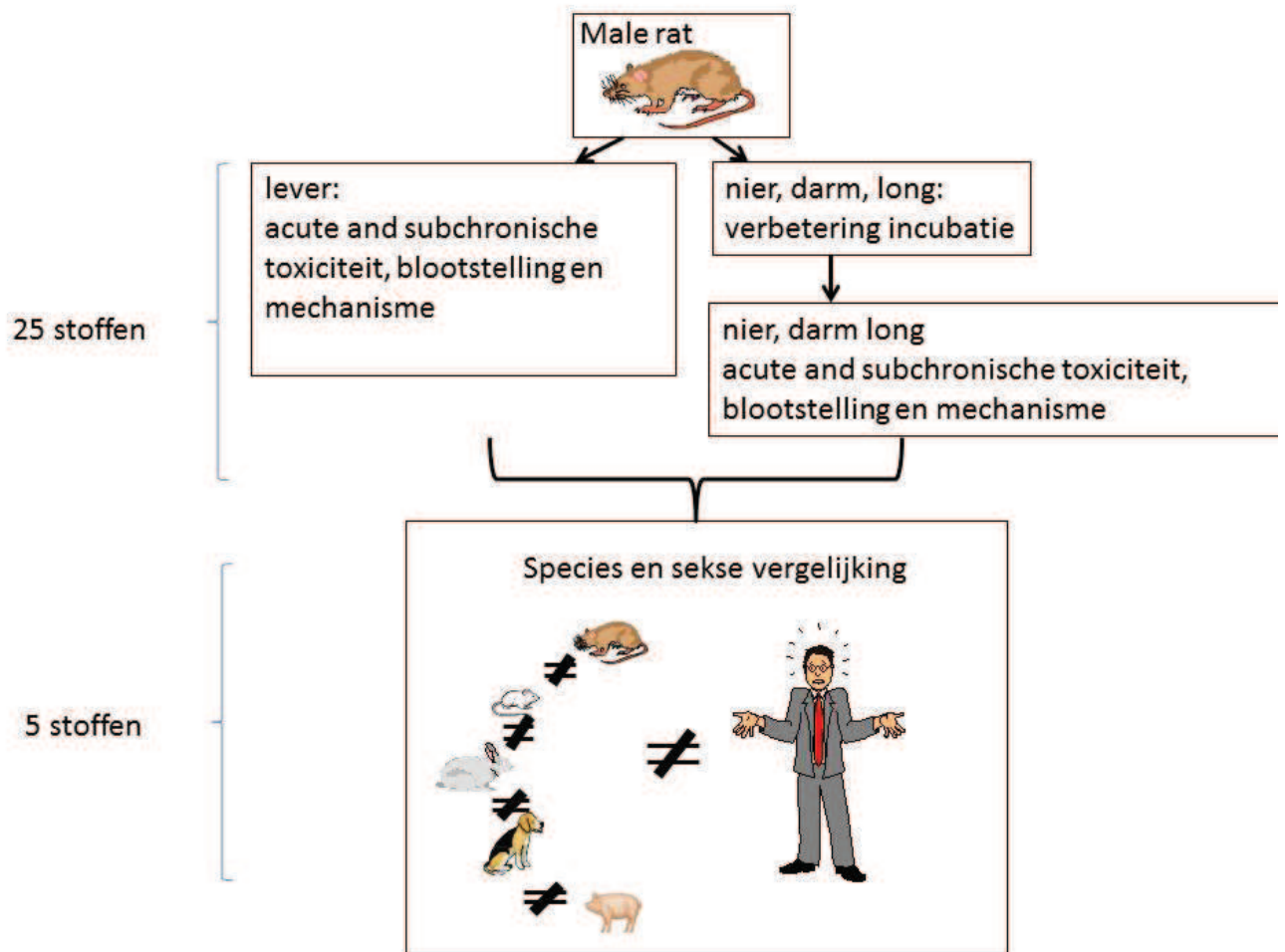


Fig. 1 Schematische voorstelling van de uit te voeren experimenten

Ratten: 450, Herkomst: erkende leverancier Europa

Muizen: 200, Herkomst erkende leverancier Europa

Konijnen: 50 . Herkomst erkende leverancier Europa . Hiervoor zal zoveel mogelijk worden samengewerkt met andere instituten in Nederland, waarbij organen worden verkregen uit controle dieren, die worden gedood in het kader van een experiment.

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.

VERMINDEREN:

Het gehele onderzoek is gebaseerd op de doelstelling om dierproeven te verminderen door gebruik te maken van het *ex vivo* model van PCTS. Hierdoor kunnen per dier een groot aantal variabelen worden getest, die even zoveel *in vivo* experimenten kunnen vervangen. Ook worden alle experimenten van onze werkgroep zo gepland dat alle organen van het proefdier optimaal worden gebruikt. De keuze van de dieren is gebaseerd op de meest gebruikte proefdieren in het geneesmiddel onderzoek. Voor de muizen en ratten zullen speciaal voor dit project aangeschafte dieren worden gebruikt. Konijnen zullen alleen worden aangeschaft als geen gebruik kan worden gemaakt van orgaanmateriaal van konijnen die elders in Nederland worden gedood in het kader van een experiment maar waarvoor deze organen niet worden gebruikt. Er zijn minder konijnen dan ratten aangevraagd omdat we verwachten dat de organen groter zijn en we het werk zo willen organiseren dat alle medewerkers dan meewerken aan de experimenten, om het beschikbare weefsel optimaal te gebruiken. Het gebruik van slachthuis materiaal of orgaanmateriaal van wild geschoten dieren is voor dit project niet mogelijk om verschillende redenen. In de eerste plaats is het bekend dat weefsel afkomstig van "non-heart beating donors" door ischemische processen snel aan kwaliteit verliest, wat consequenties kan hebben voor de vitaliteit van de weefselslices. Alleen al hersendood veroorzaakt veranderingen in de fysiologie wat kan leiden tot achteruitgang in de kwaliteit van weefsel (D. W. McKeown et al, Br J Anaesth (2012) 108 (suppl_1): i96-i107). De proefdieren die wij gebruiken als "orgaan donor" zijn nog in leven (onder narcose) op het moment dat de organen worden uitgenomen. Een andere belangrijke reden om terughoudend te zijn met slachthuis/wild geschoten materiaal is dat de genoemde diersoorten (varken en vos) geen deel uitmaken van het standaard arsenaal proefdieren in de farmaceutische industrie en dat er dus ook weinig over bekend is in de literatuur. Overigens is bij wild geschoten dieren/slachthuis materiaal standaardisatie vrijwel onmogelijk. Helaas is uit eerder onderzoek gebleken dat cryopreservatie van weefsel plakjes (nog) niet mogelijk is zonder verlies van vitaliteit, waardoor experimenten alleen met vers weefsel gedaan kunnen worden.

VERVANGING:

Het streven is naar volledige vervanging door de methode ook toe te passen op humaan weefsel. Echter dit is om twee redenen nog niet mogelijk: in de eerste plaats is het humane weefsel nog in onvoldoende mate beschikbaar. Aan verbetering hiervan wordt middels een landelijke commissie gewerkt. In de tweede plaats zijn dierproeven voor het testen van geneesmiddelen nog wettelijk voorgeschreven. Het in dit project gebruikte model biedt wel de mogelijkheid om de beste keus van het meest op de mens lijkende proefdiersoort te maken door vergelijking van resultaten van dierlijk weefsel met dat van de mens. Dit kan zo bijdragen aan het voorkomen van het gebruik van proefdieren waarvan de resultaten niet goed naar de mens te vertalen zijn. Het gebruik van cellen gedifferentieerd uit stamcellen en organoiden gemaakt van stamcellen is in opkomst voor toxiciteitstesten en zal waarschijnlijk in de nabije toekomst kunnen worden toegepast. Echter deze organoiden zullen voorlopig niet de complexe structuur van de organen met al hun verschillende celtypen in de weefselspecifieke onderlinge lokalisatie kunnen reflecteren en het PCTS model zal een plaats blijven innemen tussen de *in vivo* en *in vitro* modellen.

VERFIJNING:

Omdat de handelingen aan de dieren beperkt blijven tot onder narcose brengen, zijn geen extra maatregelen voor verfijning overwogen. Wel wordt bijgedragen aan verfijning door de toxicologische testen *in vitro* uit te voeren waardoor de dieren niet aan de effecten van deze toxische stoffen worden blootgesteld.

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.

Door de uitstekende verzorging in de proefdierfaciliteiten van de RUG en de ervaring van de medewerkers om het onder narcose brengen van proefdieren zo stressvrij mogelijk te doen, is de kans op pijn, lijden of angst tot een minimum beperkt. Er zijn geen nadelige invloeden op het milieu te verwachten.

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.

Dit type onderzoek is al jaren een belangrijke onderzoekslijn van onze werkgroep. Door de vele medewerkers die hieraan werken wordt voortdurend de literatuur doorzocht om uit te sluiten dat werk van anderen wordt gedupliceerd. Ook houden we op congressen en via andere kanalen voortdurend contact met onderzoekers in het veld. We doen het uiterste om te zorgen dat de resultaten van ons werk worden gepubliceerd zodat ook anderen geen werk gaan dupliceren.

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.

Pijn wordt voorzien bij de excisie van de organen, daarom wordt narcose toegepast. Gezien de aard en duur van de ingreep is de anesthesie voldoende om pijn bij het uitnemen van organen te voorkomen.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

geen

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

nvt

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

nvt

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

terminaal

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.

Door uitname van de organen verbloeden de dieren en hebben ze geen kans op overleving

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

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN



**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
AVD105002017884

Bijlagen

2

Datum 27 februari 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 24 februari 2017. Het gaat om uw project "Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD105002017884. 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:

27 februari 2017

Aanvraagnummer:

AVD105002017884

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
27 februari 2017
Aanvraagnummer:
AVD105002017884

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 10500
Naam instelling of organisatie: Rijksuniversiteit Groningen
Naam portefeuillehouder of diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 1179037
Straat en huisnummer: A. Deusinglaan 1
Postcode en plaats: 9713 AV GRONINGEN
IBAN: NL45ABNA0474567206
Tenaamstelling van het rekeningnummer: Rijksuniversiteit Groningen

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

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

Datum:
27 februari 2017
Aanvraagnummer:
AVD105002017884

Gegevens plaatsvervangende 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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 maart 2017
Geplande einddatum: 1 maart 2022
Titel project: Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens
Titel niet-technische samenvatting: Een alternatief voor het testen van bijwerkingen van geneesmiddelen en schadelijke effecten van chemicaliën: precies gesneden plakjes van organen van proefdieren en de mens.
Naam DEC: DEC-RUG
Postadres DEC: A. Deusinglaan 1, [REDACTED]
E-mailadres DEC: secrdec.umcg@umcg.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1035,-
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen: Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting
Overige bijlagen: DEC-advies

Ondertekening

Naam: 
Functie: 
Plaats: Groningen
Datum: 24 februari 2017

Datum:
27 februari 2017
Aanvraagnummer:
AVD105002017884



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

[REDACTED]
A. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN



**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
AVD105002017884

Bijlagen

2

Datum 27 februari 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 27 februari 2017
Vervaldatum: 29 maart 2017
Factuurnummer: 170884

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD105002017884	€ 1035,00

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.

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 Interne RUG code **8082**
2. Titel van het project: **Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens**
3. Titel van de NTS: **Een alternatief voor het testen van bijwerkingen van geneesmiddelen en schadelijke effecten van chemicaliën: precies gesneden plakjes van organen van proefdieren en de mens.**
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning**
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **DEC-RUG**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC **11-01-2017**
 - aanvraag compleet **11-01-2017**
 - in vergadering besproken **19-01-2017**
 - anderszins behandeld **16-02-2017**
 - termijnonderbreking(en) van / tot **20-01-2017 tot 05-02-2017**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen **n.v.t.**
 - aanpassing aanvraag **05-02-2017**
 - advies aan CCD: **24-02-2017**
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De IvD heeft aangegeven dat de aanvraag met de IvD is afgestemd.

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 **n.v.t.**

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

9. Correspondentie met de aanvrager

Datum **20-01-2017**

- **Vragen/opmerkingen t.a.v. Projectvoorstel:**
- 1/ De titel leest wat moeilijk en is afwijkend van die in de NTS.
- 2/ Het betreft translationeel onderzoek, de DEC vraagt zich af of er ook niet een element van fundamenteel onderzoek in zit.
- 3/ Onderzoeksstrategie is goed beschreven. Een 'road map' en met duiding van go-no go momenten is echter wel gewenst.

- **Vragen/opmerkingen t.a.v. Bijlage 1:**
- 4/ Dieren: voor experimenten 1 en 2 (resp. doelstellingen 1 en 2) worden alleen mannelijke dieren gebruikt, tenzij uit experiment 3 (doelstelling 3) blijkt dat er een verschil (aannemelijk) is tussen mannelijke en vrouwelijke dieren. Het lijkt de DEC beter om in experiment 1 eerst in een pilot te onderzoeken of en zo ja welk verschil er is in de reactie van weefsels van mannelijke en vrouwelijke dieren alvorens experimenten 1 en 2 uit te voeren. Waarom doet men deze pilot niet? Zeker omdat experiment 3 na afloop van experimenten 1 en 2 is gepland (althans die indruk ontstaat er).
- 5/Er is sprake van 'naar schatting' 25-30 te testen potentieel toxische stoffen. Bij de berekening gaat men uit van 30 stoffen; is dit een maximum, en zo ja waar hangt het uiteindelijke aantal dan vanaf? Verder schat men 100 extra dieren nodig te hebben voor het beschikbaar hebben van voldoende slices van nier, long en darmen. Gezien de ervaring van de groep lijkt het de DEC dat deze schatting wel omgezet kan worden naar een zeker aantal.
- 6/ Voor experiment 3 worden ongeveer 5 potentieel toxische stoffen vergeleken: waarom ongeveer, waar hangt het exacte aantal vanaf?
- 7/ De onderbouwing van het aantal muizen en andere proefdieren in experiment 3 wordt gegeven op basis van de grootte van de lever van deze proefdieren. Kwantitatieve informatie en/of literatuurreferenties ontbreken voor deze stelling.
- 8/ Omdat de organen van de konijnen, honden en minipigs voor dit experiment van andere experimenten elders in Nederland afkomstig zijn, kunnen ze naar mening van de DEC worden weggelaten uit deze aanvraag. Tenzij de aanvrager de optie open wil houden om bij onvoldoende aanbod van deze dieren zelf tot aanschaf en gebruik van konijnen, honden en minipigs over te willen gaan. Dit moet dan in de strategie veel duidelijker worden beschreven, met duidelijke go no go momenten. Maken konijnen, minipigs en honden echt deel uit van de aanvraag?

- Ten aanzien van het gebruik van honden: zijn er geen alternatieven hiervoor? Waarom zouden er bijvoorbeeld geen -in het wild gevangen - vossen gebruikt kunnen worden?
- Ten aanzien van bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvrager eventuele alternatieven beter naar voren kan brengen.

-
- 9/ Pijn: gesteld wordt dat er geen pijn kan optreden bij de dieren. Dat lijkt vreemd als men wel narcose gaat toepassen. Dus pijn is wel voorzien.
-
- **Vragen/opmerkingen t.a.v. de NTS:**
- 10/ De titel verschilt van die van de Projectbeschrijving. Ook volstaat deze met het noemen van chemicaliën i.t.t. de projectbeschrijving waar het gaat over 'geneesmiddelen en andere chemicaliën'.
- 11/ Er wordt geen expliciete melding gemaakt van het optimaliseren van de duur van de orgaan vitaliteit naar 4-5 dagen.
- 12/ De geschatte aantallen dieren kloppen niet met die genoemd in Bijlage 1!
-
- Datum antwoord: **05-02-2017**
- Verstrekt(e) antwoord(en):

- 1/ Projecttitel is aangepast en overgenomen in de NTS
- 2/ Mee eens, ook fundamenteel onderzoek is nu aangekruist.
- 3/Road map is toegevoegd in projectvoorstel
- 4/Het is aannemelijk dat(door bijvoorbeeld verschillen in expressie van bepaalde metaboliserende enzymen) er verschillen zijn in toxiciteit tussen verschillende proefdieren, organen en sekse. Als de mogelijke toxiciteit van een bepaalde lichaamsvreemde stof in kaart gebracht moet worden, bijvoorbeeld om vast te stellen in hoeverre een bepaald proefdier (ex vivo) hetzelfde op een stof reageert als de mens (ex vivo) of om een voorspelling te doen van de toxiciteit in de mens (translationeel onderzoek), dan is het wenselijk om verschillende proefdier species en seksen mee te nemen (zie doelstelling 3). Voor doelstelling 1 ligt dat niet zo duidelijk: het is bv niet heel waarschijnlijk dat darmen van mannelijke ratten andere slice preparatie/incubatieomstandigheden nodig hebben dan darmen van vrouwelijke ratten. Wel is het bv bekend dat darmen gevoeliger zijn voor ischemische stress dan levers. Het is dus wel nodig om de slice preparatie/incubatieomstandigheden per orgaan te optimaliseren, maar waarschijnlijk niet voor sekse. Doelstelling 2 omvat experimenten die als doel hebben om meer begrip te krijgen over het mechanisme van orgaan toxiciteit en over verschillen in toxiciteit tussen organen en hoeverre deze gerelateerd zijn aan functionele/structurele verschillen tussen organen. Deze experimenten hebben dus niet zozeer predictie of translatie van toxiciteit als doel (zoals bij doelstelling 3). Omdat structuur en functie van levers, nieren, darmen en longen niet (veel) verschillen tussen de verschillende seksen/proefdieren, is het minder van belang om deze proeven in verschillende seksen/proefdieren uit te voeren en is er dus voor gekozen om deze experimenten met mannelijke ratten uit te voeren, tenzij een specifiek onderzoeksdoel om vrouwelijke dieren vraagt. Overigens worden de doelstellingen niet per se in chronologische volgorde afgewerkt: de leverexperimenten en de kortdurende experimenten met andere organen voor doelstelling 2 en 3 kunnen gelijktijdig lopen met de optimalisatie experimenten voor doelstelling 1. De toegevoegde road-map in het projectvoorstel moet dit verduidelijken.
- We vertrouwen erop dat deze toelichting de keuze voor het meenemen van verschillende seksen bij doelstelling 3, maar niet bij doelstelling 1 of 2 verduidelijkt. Op basis van de opmerkingen van de DEC en bovenstaande discussie hebben we besloten dat het beter is om sowieso alle 5 stoffen binnen doelstelling 3 uit te voeren met zowel vrouwelijke als mannelijke dieren, daarom worden er 50 extra (vrouwelijke) ratten aangevraagd.
- 5/Slices worden in ons laboratorium ingezet als "tool" binnen tal van sub projecten (elk overigens met doelstellingen die vallen onder de in het project beschreven hoofd- en subdoelstellingen). In de projectaanvraag wordt een schatting gemaakt van het aantal te verwachten te onderzoeken stoffen. Het precieze aantal hangt af van het aantal interne en externe (andere laboratoria,

bedrijven) aanvragen voor een onderzoek met slices en van de maximale capaciteit van ons laboratorium. In de herziene aanvraag hebben we nu met 30 stoffen gerekend, zodat het uit te voeren aantal experimenten dicht bij de maximale capaciteit van het onderzoekslab ligt. Het valt dus te voorzien dat uiteindelijk minder proefdieren nodig zijn dan aangevraagd zijn.

- 6/ Zie antwoord op vraag 5. Ook hier gaan we uit van de maximale capaciteit en rekenen we in de herziene aanvraag met 5 stoffen.
- 7/ Ons laboratorium heeft veel ervaring met het maken van orgaanslices van verschillende organen en verschillende diersoorten. Uit ervaring weten we, dat we met de huidige stand van de techniek ongeveer 150 kwalitatief goede slices uit een rattenlever kunnen halen, 80 uit een rattennier, 80 uit een muizenlever enzovoort. Dit staat beschreven in bijlage 1, sub 2A (experimentele aanpak). Voor konijnen en andere grotere dieren is niet meer de grootte van de organen bepalend, maar het maximale aantal slices dat binnen één experiment redelijkerwijs te verwerken valt zonder aanzienlijk verlies van de kwaliteit van de slices door een te lange duur van de slice preparatie. Vanuit onze ervaring kunnen we stellen dat het mogelijk is om 300-400 slices te verwerken binnen 1 experiment. Daarom kunnen er bij konijnen 2 stoffen per lever worden bestudeerd.
- 8/ Over het algemeen zullen andere proefdieren dan muis en rat alleen gebruikt worden als het nodig is om een specifieke vraagstelling te beantwoorden over deze species en voor species vergelijking van toxiciteit (doelstelling 3). Konijnen zullen worden aangeschaft mocht het niet mogelijk zijn om organen van elders te betrekken. Omdat we in het verleden ervaren hebben dat orgaan materiaal van honden en minipigs goed te verkrijgen is via lopende contacten hebben we besloten om deze proefdieren uit de aanvraag weg te laten (verwijderd uit bijlage 1).

Ten aanzien van alternatieven

- Het is bekend dat weefsel afkomstig van "non-heart beating" donors door ischemische processen snel aan kwaliteit verliest, wat consequenties kan hebben voor de vitaliteit van de weefselslices. Zelfs hersendood veroorzaakt veranderingen in de fysiologie wat kan leiden tot achteruitgang in de kwaliteit van weefsel (D. W. McKeown et al, Br J Anaesth (2012) 108 (suppl_1): i96-i107). Dit is één van de belangrijkste redenen om niet over te gaan tot gebruik van slachthuis materiaal of organen van wild geschoten dieren. Zoals in ons projectvoorstel te lezen is, zijn de proefdieren die wij gebruiken als "orgaan donor" nog in leven op het moment dat de organen worden uitgenomen. Een andere belangrijke reden om terughoudend te zijn met slachthuis/wild geschoten materiaal is dat de genoemde diersoorten (varken en vos) geen deel uitmaken van het standaard arsenaal proefdieren en dat er dus weinig over bekend is in de literatuur. Overigens is bij wild geschoten dieren standaardisatie vrijwel onmogelijk.
- Hoewel de herziene aanvraag geen honden en minipigs omvat, is bovenstaande verantwoording voor het gebruik van laboratorium dieren in plaats van slachthuismateriaal opgenomen in bijlage 1, onder D.
-
- 9/Dat klopt, daarom is nu in bijlage 1 onder "H" "ja" aangekruist en de volgende uitleg toegevoegd: "Pijn wordt voorzien bij de excisie van de organen, daarom wordt narcose toegepast. Gezien de aard en duur van de ingreep is de anesthesie voldoende om pijn bij het uitnemen van organen te voorkomen".
- 10/ Projecttitel is aangepast en overgenomen in de NTS
-
- 11/ Is aangepast in NTS
- 12/ Is nu aangepast

- **De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag**

10.Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC) **n.v.t.**

- 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. **Ja**
Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een wijziging op een bestaande vergunning. **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 (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).

Deze aanvraag heeft een concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. De subdoelen zijn allemaal noodzakelijk om de doelstelling te behalen. Het is helder welke handelingen en ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De aanvrager heeft zowel binnen de doelstellingen als tussen de doelstellingen criteria beschreven op basis van welke criteria deze zal besluiten het project wel of niet te continueren. De DEC 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 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 de mogelijke tegenstrijdigheid kan beoordelen is er geen aanleiding om deze strijdigheid met andere relevante wettelijke bepalingen aanwezig te achten. De DEC wil wel vooropstellen dat deze signaleringsfunctie niet tot de taken van de DEC behoort.

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 doelcategorie**

sluit aan bij de hoofddoelstelling.

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 is de ontwikkelde techniek van precies-gesneden weefselplakjes verder te optimaliseren, de blootstelling, acute en subchronische toxiciteit en mechanismes van verschillende potentieel schadelijke stoffen in verschillende organen te bepalen en de verschillen tussen proefdierspecies en de mens met betrekking tot toxiciteit en blootstelling van geneesmiddelen en andere chemische stoffen in kaart te brengen, alsmede het verschil tussen mannelijke en vrouwelijke proefdieren en het mechanisme achter deze verschillen te onderzoeken. Het uiteindelijke doel is om door middel van het gebruik van PCTS een betere voorspelling van blootstelling en toxiciteit van chemische stoffen voor de mens mogelijk te maken en tegelijkertijd het proefdiergebruik hiervoor te reduceren, het dierenleed te verminderen en uiteindelijk het gebruik van proefdieren zoveel mogelijk te vervangen. Er is geen directe en reële relatie tussen het directe en uiteindelijke doel. Het uiteindelijke doel zal waarschijnlijk binnen de looptijd van het project niet gehaald worden. Het project is gericht op fundamenteel en translationeel onderzoek m.b.t. de hierboven beschreven (directe) doel. De aanvrager heeft duidelijk gemaakt wat dit project kan bijdragen aan het onderzoeksveld en het directe doel is dus gerechtvaardigd binnen de context van het onderzoeksveld.

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 fundamentele/translationele project zijn de proefdieren, en mensen.

Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: de integriteit van de dieren zal worden aangetast, de dieren zullen beperkt worden in hun natuurlijke gedrag en gedurende de proeven zullen de dieren stress ondervinden en ongerief ondergaan. Anderzijds zouden de opbrengsten van dit onderzoek in de toekomst minder proefdiergebruik kunnen opleveren.

Waarden die voor mensen: het onderzoek verschaft meer inzicht in mechanismen van - voor de mens- toxische stoffen en aanknopingspunten om dit te vermijden.

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 de beschreven effecten op het milieu kan beoordelen is er geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken. De DEC wil wel vooropstellen dat deze signaleringsfunctie niet tot de taken van de DEC behoort.

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*).

Voor zover de DEC kan beoordelen zijn de kennis en kunde van de onderzoeksgroep adequaat gezien de wetenschappelijke output 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. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6*). **De DEC is er van overtuigd dat het projectvoorstel aansluit bij recente wetenschappelijke inzichten en geen hiaten bevat die de bruikbaarheid van de resultaten in de weg zullen staan. De voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters zijn logisch en helder gekozen en sluiten aan bij de aangegeven doelstellingen en de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen naar de mening van de DEC leiden tot het behalen van de doelstelling 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 (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*). **N.v.t.**

- 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)

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 heeft zich ervan verzekerd dat huisvesting en verzorging volgens de richtlijn gebeurt. Dit op basis van de daartoe strekkende verklaring van zowel de vertegenwoordiger van de vergunninghouder als de aanvrager onder respectievelijk punt 6 van de ondertekening van de aanvraag en punt F van de bijlage.**

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*). **Dit is goed ingeschat. De DEC 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. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*). **De integriteit van het dier wordt aangetast door opoffering.**

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*). **Naar de mening van de DEC zijn de humane eindpunten in deze aanvraag niet opportuun omdat alle dieren onder narcose gebracht worden en tijdens narcose getermineerd.**

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 heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. De voorgestelde experimenten zijn ook bedoeld als –op termijn- alternatief voor *in vivo* experimenten.**

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*). **Naar de mening van de DEC 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 de door de aanvrager aangeleverde literatuur referenties**

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 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**

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. **Voor zover de DEC kan beoordelen zijn de kennis en kunde van de onderzoeksgroep adequaat en mede gezien het daartoe strekkende antwoord van de aanvrager in de projectaanvraag heeft de DEC reden aan te nemen dat onnodige duplicatie achterwege blijft**

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*). **In onderhavige projectaanvraag wordt voor doelstelling 1 en 2, mannelijke dieren gebruikt en voor doelstelling 3 beide geslachten. De onderzoeker heeft naar de mening van de DEC deze keuze in de projectaanvraag voldoende onderbouwd. Alhoewel de**

DEC-RUG vermindering van proefdieren in voorraad gedood toejuicht is zij overigens van mening dat dit aspect met name met de centrale dienst proefdieren en de aanvrager kortgesloten dient te worden daar de DEC niet betrokken is bij de fok en aankoop van proefdieren.

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, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*). **Naar de mening van de DEC is dit genoegzaam beschreven in de projectaanvraag door de aanvrager. Dieren worden gedood om organen te kunnen uitnemen**
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 is zulks het geval.

D. Ethische afweging

Rechtvaardigen de doelstellingen van het project '**Het voorspellen van de blootstelling aan, en de metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën in proefdieren en de mens door middel van precies-gesneden plakjes weefsel**', dat zich richt op de optimalisatie van de PCTS ex vivo techniek en het gebruik ervan om de toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken en het mechanisme ervan vast te stellen, het terminaal ongerief dat de proefdieren wordt aangedaan in het onderhavige project?

Waarden die voor de proefdieren in het geding zijn: **terminaal ongerief**.
Waarden die voor de doelgroep bevorderd worden: **potentieel groot voordeel**.
Algemeen: **vergroting van onze kennis betreffende de toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën voor de mens is van zeer groot maatschappelijk belang, met name voor de gezondheidszorg**.

De DEC-RuG is van mening dat de belangen van de samenleving zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren waarmee dit onderzoek wordt uitgevoerd in het project '**Het voorspellen van de blootstelling aan, en de metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën in proefdieren en de mens door middel van precies-gesneden plakjes weefsel**'.

De betrokken proefdieren zullen in dit project terminaal ongerief ondervinden. Zij worden in hun welzijn geschaad en hun integriteit zal worden aangetast aangezien zij vanwege de aard van het experiment worden opgeofferd.

Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit project leiden tot een betekenisvolle uitbreiding van de kennis over het gebruik van ex vivo technieken, in bijzonder het PCTS model, voor het inschatten van de toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën, en kunnen resulteren in een terugdringen van het aantal te gebruiken proefdieren in toxiciteitstesten.

Een beter begrip van dergelijke mechanismen is van groot maatschappelijk en economisch belang.

Vandaar dat de DEC-RuG het onderhavige onderzoek, zowel vanuit wetenschappelijk als vanuit maatschappelijk oogpunt, van substantieel belang acht.

Het is zeer aannemelijk dat de doelstellingen behaald zullen worden.

De onderzoekers zullen zoveel mogelijk trachten het aantal te gebruiken dieren tot een minimum te beperken

De DEC-RuG beantwoordt de centrale morele vraag: Rechtvaardigt de doelstelling van het project **Het voorspellen van de blootstelling aan, en de metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën in proefdieren en de mens door middel van precies-gesneden plakjes weefsel**, - dat zich richt op de optimalisatie van de PCTS ex vivo techniek en het gebruik ervan om de toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken en het mechanisme ervan vast te stellen- de opoffering van de dieren wordt aangedaan in het voorliggende project bevestigend.

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

De DEC-RuG is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De onderzoekers hebben in voorgaand onderzoekprogramma's aangetoond te 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-RuG is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende maatregelen treft om het aantal benodigde dieren tot een minimum te beperken. De DEC-RuG 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-RuG het voorgestelde project '**Het voorspellen van de blootstelling aan, en de metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën in proefdieren en de mens door middel van precies-gesneden plakjes weefsel**', als ethisch gerechtvaardigd en voorziet de DEC-RuG derhalve het onderhavige projectvoorstel van een positief advies.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

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*).

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

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*).

N.v.t. De DEC is overigens niet gewoon projectaanvragen buiten de context c.q. haar verantwoordelijkheid en competentie te beoordelen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN



**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
AVD105002017884

Datum 1 maart 2017
Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Op 24 februari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens" met aanvraagnummer AVD105002017884. 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:

Ondertekening

Uw aanvraag is niet door de juiste persoon ondertekend. De ondertekening moet door de portefeuillehouder of diens gemachtigde gedaan worden. Wij verzoeken u bijgevoegd aanvraagformulier te voorzien van de juiste handtekening en aan ons terug te sturen.

Onduidelijkheden

Voor doelstelling 1 en 2 geeft u aan enkel mannelijke ratten te willen gebruiken. Daarnaast geeft u aan dat er geen verschillen verwacht worden tussen mannelijke en vrouwelijke dieren. Kunt u onderbouwen waarom het vanuit wetenschappelijk oogpunt noodzakelijk is om enkel mannelijke ratten te gebruiken? Om het aantal in voorraad gedode dieren te verminderen, kan de CCD als voorwaarde stellen dat in het project dieren van beide geslachten in evenredige hoeveelheden gebruikt moeten worden. Wellicht is het mogelijk voor doelstelling 1 en 2 gebruik te maken van surplusdieren. Indien u

surplusdieren gebruikt voor deze doelstellingen, is het gebruik van één geslacht geen probleem.

Datum:
1 maart 2017
Aanvraagnummer:
AVD105002017884

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

Bijlagen:

- Aanvraagformulier
- 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: Rijksuniversiteit Groningen

Adres:

Postcode en plaats:

Aanvraagnummer: AVD105002017884

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:

1 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD105002017884

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

Betreft: aanvullende informatie keuze mannelijke proefdieren aanvraag AVD105002017884

Groningen, 13 maart 2017

Geachte CCD leden,

In uw schrijven van 1 maart 2017 geeft u aan dat aanvullende informatie gewenst is ten aanzien van de keuze voor mannelijke proefdieren in onze aanvraag.

Hoewel wij de argumentatie van het CCD omtrent het terugdringen van het doden van proefdieren in voorraad onderschrijven, hebben wij toch besloten om de aanvraag voor mannelijke dieren voor doelstelling 1 en 2 in ons project ongewijzigd te laten.

Het belangrijkste argument hiervoor is dat het bekend is dat geneesmiddelen metabolisme sterk beïnvloed wordt door de expressie van de enzymen die bij dit metabolisme betrokken zijn, en dat de expressie van deze enzymen kwantitatief verschilt tussen de verschillende seksen (vooral in ratten en muizen, zie o.a. Waxman and Holloway, Mol Pharmacol. 2009; 76(2): 215-228). Omdat de toxiciteit van geneesmiddelen afhangt van toxicificatie en detoxificatie door deze enzymen, is het wel degelijk te verwachten dat er (kwantitatieve) verschillen zijn tussen mannelijke en vrouwelijke proefdieren als het gaat om de toxiciteit van geneesmiddelen.

Als de mogelijke toxiciteit van een bepaalde lichaamsvreemde stof in kaart gebracht moet worden, bijvoorbeeld om vast te stellen in hoeverre een bepaald proefdier hetzelfde op een geneesmiddel reageert als de mens of om een voorspelling te doen van de toxiciteit in de mens (translationeel onderzoek), is het daarom wenselijk om verschillende proefdier species en seksen mee te nemen (zie doelstelling 3). In het projectvoorstel hebben we aangegeven dat voor doelstelling 1 en 2 er geen noodzaak is om beide seksen te gebruiken. Onze argumentatie hierbij voor doelstelling 1, is dat het niet te verwachten is dat het effect van de interventie op de verbetering van de kwaliteit van slices afhankelijk is van de sekse die gebruikt is (zie ook brief naar de DEC, februari 2017). Daarom is het niet noodzakelijk om het effect van de interventie te testen op beide seksen. De CCD argumenteert dat als er geen verschillen te verwachten zijn, beide seksen dan ook gemengd/door elkaar (in gelijke verhoudingen) kunnen worden gebruikt. Deze argumentatie delen wij niet: hoewel het effect van de interventie niet anders zal zijn als er mannelijke of vrouwelijke dieren gebruikt worden, zal vanwege boven beschreven verschillen in het metabolisme de variatie in de uitleesparameters die wij gebruiken om het effect van die interventie te meten (o.a. functionaliteit van metabolisme van model geneesmiddelen) wel degelijk groter zijn als mannelijke en vrouwelijke dieren gemengd worden gebruikt. Er zullen in dat geval dus meer dieren nodig zijn om een gunstig effect van interventie aan te tonen. Voor doelstelling 2 geldt hetzelfde: het mechanisme van (verschillen in orgaan-) toxiciteit zal voor de meeste geneesmiddelen niet veel verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke dieren, maar het is wel te verwachten dat er kwantitatieve verschillen zijn (bijvoorbeeld in de hoeveelheid geneesmiddel die nodig is om een bepaald effect te bewerkstelligen). Ook voor deze doelstelling val het dus te verwachten dat meer proeven nodig zijn om een mechanisme aan te tonen, omdat er variatie geïntroduceerd wordt als mannelijke en vrouwelijke proefdieren door elkaar gebruikt worden.

Wij stellen dus, dat we meer proefdieren zouden moeten aanvragen als mannelijke en vrouwelijke dieren gemengd worden gebruikt. Dit zou leiden tot meer werk (meer proeven)

en meer kosten, zonder het totaal aantal gedode dieren fors te reduceren. Om deze reden hebben we besloten de aanvraag ongewijzigd te laten. We hopen dat u deze argumentatie onderschrijft.

In afwachting,





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Rijksuniversiteit Groningen

A. Deusinglaan 1
9713 AV GRONINGEN



**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
AVD105002017884
Bijlagen
1

Datum 11 april 2017
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Op 24 februari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens" met aanvraagnummer AVD105002017884. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 16 maart 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. Dit betrof de keuze voor één of beide geslachten.

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.

Om het aantal surplusdieren terug te dringen, moet u zo veel als mogelijk gebruik maken van surplusdieren.

U kunt met uw project "Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens" starten. De vergunning wordt afgegeven van 11 april 2017 tot en met 1 maart 2022.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-RUG gevoegd. Dit advies is opgesteld op 24 februari 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

In aanvulling op het DEC-advies stelt de CCD voorwaarden. De voorwaarden staan in de vergunning beschreven. Voor het overige nemen wij het advies van de DEC over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering. Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

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:


Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Datum:
11 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD105002017884



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam: Rijksuniversiteit Groningen

Adres: A. Deusinglaan 1

Postcode en plaats: 9713 AV GRONINGEN

Deelnemersnummer: 10500

deze projectvergunning voor het tijdvak 11 april 2017 tot en met 1 maart 2022, voor het project "Precies-gesneden plakjes weefsel als alternatieve methode om blootstelling, metabolisme en toxiciteit van geneesmiddelen en andere chemicaliën te onderzoeken in proefdieren en de mens" met aanvraagnummer AVD105002017884, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-RUG. Hierbij is afgeweken van het DEC-advies. Er worden aanvullende voorwaarde(n) gesteld. De CCD is van mening dat voor dit project er gebruik gemaakt moet worden van surplusdieren.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 24 februari 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 24 februari 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 24 februari 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 24 februari 2017, ontvangen op 24 februari 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 16 maart 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Het verzamelen van organen uit verschillende diersoorten voor ex vivo toxiciteitsstudies				
	Ratten (<i>Rattus norvegicus</i>) /	450	Terminaal	
	Muizen (<i>Mus musculus</i>) /	200	Terminaal	
	Konijnen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) /	50	Terminaal	

Aanvraagnummer:

AVD105002017884

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 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.

Er wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van surplusdieren. Alleen als het niet mogelijk is de doelstellingen van het project te halen binnen de duur van de vergunning, kunnen na afstemming met de IvD andere dieren ingezet worden.



Aanvraagnummer:

AVD105002017884

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:

AVD105002017884

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.