

Inventaris Wob-verzoek W21-04										
nr.	Vergunning 8384	wordt verstrekt				weigeringsgronden				
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	5.1, lid 1c	5.1, lid 2e	5.1, lid 2f	5.1, lid 2h	5.2, lid 1
1	Aanvraagformulier, d.d. 3 juli 2019				x		x		x	
2	NTS (versie 1)			x						
3	Projectvoorstel (versie 1)				x				x	
4	Bijlage Dierproeven (versie 1)				x				x	
5	E-mail van CCD aan DEC - verzoek om advies over aanvraag, d.d. 8 juli 2019				x		x		x	
6	E-mail van CCD aan vergunninghouder - bevestiging van aanmaken aanvraagnummer, d.d. 8 juli 2019				x		x		x	
7	E-mail van DEC aan CCD - ontvangstbevestiging van verzoek om advies, d.d. 9 juli 2019				x		x		x	
8	Interne e-mail betreffende ontvangst van een nieuwe aanvraag, d.d. 10 juli 2019				x				x	
9	E-mail van CCD aan DEC - hernieuwd verzoek om advies, d.d. 10 juli 2019				x				x	
10	E-mail van CCD aan vergunninghouder - kennisgeving van verzoek om DEC-advies, d.d. 10 juli 2019				x		x		x	
11	E-mail van CCD aan vergunninghouder - begeleidende e-mail bij ontvangstbevestiging, d.d. 10 juli 2019				x		x			
12	Interne e-mail betreffende een nieuwe aanvraag, d.d. 10 juli 2019				x		x		x	
13	Ontvangstbevestiging, d.d. 10 juli 2019				x		x		x	

14	E-mail van DEC aan CCD - vraag om technische ondersteuning voor verzending DEC-advies, d.d. 29 juli 2019				x		x		x	
15	E-mail van DEC aan CCD - Begeleidend bericht bij DEC-advies, d.d. 30 juli 2019				x		x		x	
16	DEC-advies				x				x	
17	NTS (versie 2)			x						
18	Projectvoorstel (versie 2)				x				x	
19	Bijlage Dierproeven (versie 2)				x				x	
20	E-mail van CCD aan DEC - ontvangstbevestiging van DEC-advies, d.d. 30 juli 2019				x		x		x	
21	Interne e-mail betreffende ontvangst DEC-advies, d.d. 30 juli 2019				x		x		x	
22	Interne e-mail betreffende interne toewijzing aanvraagbehandeling, d.d. 30 juli 2019				x		x		x	
23	E-mail van ICT-ondersteuning CCD aan DEC over verzending DEC-advies, d.d. 5 augustus 2019				x		x		x	
24	E-mail van DEC aan ICT-ondersteuning CCD over verzending DEC-advies, d.d. 5 augustus 2019				x		x		x	
25	Intern concept Advies Nota, versie 1, d.d. 6 augustus 2019				x		x		x	
26	Intern concept Beschikkingbrief, d.d. 6 augustus 2019				x		x		x	

27	Intern concept Advies Nota, versie 2, d.d. 9 augustus 2019				x		x		x		x
28	E-mail van CCD aan vergunninghouder aanvullende vragen, d.d. 15 augustus 2019				x		x		x		
29	Brief aan vergunninghouder met aanvullende vragen, d.d. 15 augustus 2019				x		x		x		
30	E-mail van CCD aan DEC - verzoek om reactie nav aanvullende vragen aan vergunninghouder, d.d. 15 augustus 2019				x		x		x		
31	E-mail van DEC aan CCD - reactie nav aanvullende vragen aan vergunninghouder, d.d. 20 augustus 2019				x		x		x		
32	Aanvullend DEC-advies, d.d. 20 augustus 2019				x		x		x		
33	Reactie van vergunninghouder op aanvullende vragen, d.d. 20 augustus 2019				x		x		x		
34	NTS (versie 3)				x				x		
35	Bijlage dierproeven 1 (versie 3)				x				x		
36	Interne e-mail betreffende het doorsturen van antwoorden op CCD vragen, d.d. 22 augustus 2019				x		x		x		x
37	Interne e-mail betreffende mogelijk openstaande punt, d.d. 22 augustus 2019				x		x		x		x
38	Intern concept Advies Nota, versie 3, d.d. 23 augustus 2019				x		x		x		x
39	Interne e-mail (1) betreffende een beschikking ter verdere algemene interne controle, d.d. 23 augustus 2019				x		x				x

40	E-mail van CCD aan vergunninghouder - herhaald verzoek betaling leges, d.d. 23 augustus 2019					x		x		x	
41	E-mail van vergunninghouder aan CCD - reactie op verzoek om betaling leges, d.d. 23 augustus 2019					x		x		x	
42	E-mail van vergunninghouder aan CCD - aanvullende reactie op verzoek om betaling leges, d.d. 23 augustus 2019					x		x		x	
43	Interne e-mail (2) betreffende een beschikking ter verdere interne juridische controle, d.d. 26 augustus 2019					x		x			
44	E-mail van vergunninghouder aan CCD - mededeling dat leges voldaan zijn, d.d. 28 augustus 2019					x		x		x	
45	Interne e-mail (3) betreffende terugkoppeling Legal op de beschikking, d.d. 28 augustus 2019					x		x		x	
46	Betalingsbevestiging leges, d.d. 28 augustus 2019					x		x		x	
47	E-mail van ICT-ondersteuning CCD aan DEC over verzending DEC-advies, d.d. 28 augustus 2019					x		x		x	
48	E-mail van DEC aan ICT-ondersteuning CCD over verzending DEC-advies, d.d. 28 augustus 2019					x		x		x	
49	Interne e-mail betreffende verzoek legal opinion op concept beschikking, d.d. 29 augustus 2019					x		x			x

50	Interne e-mail inzake ondertekening van de aanvraag met additionele opmerkingen voor de manager, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	x
51	Interne e-mail met voorstel van de manager voor aanpassing. d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	x
52	Interne e-mail inzake verzoek 2nd Legal opinion, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	
53	Interne e-mail inzake ondertekening beschikking met additionele opmerkingen voor de manager, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	x
54	Interne e-mail van de manager betreffende bevestiging ondertekening van de beschikking, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	
55	Begeleidende e-mail bij beschikking, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	
56	Beschikking, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	
57	Finale versie Advies Nota, versie 3, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	
58	E-mail van CCD aan DEC - Terugkoppeling over DEC-advies, d.d. 29 augustus 2019				x	x		x	x
59	E-mail van CCD aan vergunninghouder - herinnering terugkoppeling CRO-voorwaarde, d.d. 11 juni 2020				x	x		x	
60	Format CRO-voorwaarde			x					
61	E-mail van vergunninghouder aan CCD - terugkoppeling CRO-voorwaarde, d.d. 16 juni 2020				x	x		x	
62	Ingevuld format terugkoppeling CRO-voorwaarde				x			x	

63	Interne e-mail inzake verzoek tot publicatie 2019 NTS, d.d. 16 juli 2020					x		x		
64	Interne e-mail betreffende intrekking verzoek publicatie, d.d. 16 juli 2020					x		x		
65	Interne e-mail inzake verzoek tot publicatie andere NTS, d.d. 16 juli 2020					x		x		
66	Publicatie NTS	x								
67	E-mail van CCD aan vergunninghouder - begeleidende e-mail bij brief over terugkoppeling CRO-voorwaarde, d.d. 17 augustus 2020					x		x		x
68	Brief over Terugkoppeling CRO-voorwaarde, d.d. 17 augustus 2020					x		x		x



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

- U bent van plan om één of meerdere dierproeven uit te voeren.
- Met dit formulier vraagt u een vergunning aan voor het project dat u wilt uitvoeren. Of u geeft aan wat u in het vergunde project wilt wijzigen.
- Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl of in de toelichting op de website.
- Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <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 <input type="text" value=""/>	<input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	<input type="text" value=""/>
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	<input type="text" value=""/>
		KvK-nummer	<input type="text" value=""/>
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	<input type="text" value=""/>
		Postbus	
		Postcode en plaats	
		IBAN	
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	<input type="text" value=""/>
		Afdelings	Afdelingshoofd
		Afdeling	Animal Science
		Telefoonnummer	<input type="text" value=""/>
		E-mailadres	<input type="text" value=""/>
1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	<input type="text" value=""/>
		Functie	Principal Investigator
		Afdeling	Parasitologie
		Telefoonnummer	<input type="text" value=""/>
		E-mailadres	<input type="text" value=""/>

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters Dhr. Mw.
- Functie
- Afdeling
- Telefoonnummer
- E-mailadres
- 1.7 Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?
- Ja > Stuur dan het ingevulde formulier *Melding Machtiging mee met deze aanvraag*
- Nee

2 Over uw aanvraag

- 2.1 Wat voor aanvraag doet u?
- Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3
- Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2
- Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
- Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
- 2.2 Is dit een *wijziging* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?
- Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier
- Nee > Ga verder met vraag 3
- 2.3 Is dit een *melding* voor een project of dierproef waar al een vergunning voor is verleend?
- Nee > Ga verder met vraag 3
- Ja > Geef hier onder een toelichting en ga verder met vraag 6

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 01 - 10 - 2019
- Einddatum 30 - 09 - 2024
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor *in vitro* onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor *in vitro* onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten.
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC
- Postadres
- E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 859 Lege
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
 Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.
- Via een eenmalige incasso
 Na ontvangst van de factuur

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

- Projectvoorstel
 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

- Melding Machtiging

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

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

Naam

[Redacted]

Functie

Adjunct Directeur

Plaats

[Redacted]

Datum

03 - 07 - 2019

Handtekening

[Redacted]



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project 50200
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) In vitro onderzoek, verfijning, niet-humane primaten, immunologie, infectieziekten

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- In derdewereldlanden sterven ieder jaar nog miljoenen mensen door infectieziekten zoals aids, infectieuze diarree, malaria, tuberculose en infecties van de lage luchtwegen. Er is dus nog steeds een grote behoefte aan betere vaccinaties en behandelingen. Als er geen geschikte proefdier vrije methodes zijn voor de ontwikkeling van nieuwe vaccinaties en medicijnen, worden hiervoor dierproeven uitgevoerd. Als laatste stap voor introductie bij de mens zijn daarbij soms dierproeven in apen nodig. Om dit onderzoek zo optimaal mogelijk (Verfijning) uit te voeren met zo min mogelijk dieren (Vermindering) en op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk *in vitro* testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden. Met dit bloed kunnen een aantal aspecten van de interactie tussen de ziekteverwekker en de gastheer worden onderzocht

alsmede de werkzaamheid van nieuwe teststoffen in het bloed. Ook kunnen de resultaten van het *in vitro* onderzoek worden vergeleken met de resultaten verkregen uit (andere) *in vivo* studies. Met deze kennis kunnen we de dierproeven op een betere manier uitvoeren, waardoor mogelijk minder dieren nodig zijn en de resultaten van nog grotere betekenis zijn voor de mens.

Vaak kan van een dier bloed voor meerdere *in vitro* testen worden afgenomen waardoor het aantal benodigde dieren verminderd wordt. Daarom zal bij een deel van de dieren een katheter in de bloedbaan worden geïnstalleerd met daaraan een onderhuids kamertje waaruit eenvoudig bloed kan worden afgenomen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Door het opzetten van adequate *in vitro* testen kan zo veel mogelijk voorkomen worden dat onwerkzame of onveilige teststoffen in apen getest worden. Verder zijn de gegevens uit *in vitro* testen belangrijk voor het zo optimaal mogelijk opzetten, verfijnen of voorbereiden van dierproeven en het begrijpen van de interactie tussen ziekteverwekker en gastheer en leveren mogelijk op den duur een belangrijke bijdrage aan vervanging van de *in vivo* experimenten. De testen dragen bij aan onze kennis omtrent levensbedreigende infectieziekten en het ontwikkelen van nieuwe vaccinaties en therapieën. De resultaten worden gepubliceerd waardoor wetenschappers elders hierop kunnen voortbouwen.

De *in vitro* proeven passen in de maatschappelijke opvattingen over reductie van *in vivo* onderzoek met apen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 125 resusapen en 75 Java apen

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren die geen katheter hebben ondergaan een lichte verdoving voor het verkrijgen van het bloed. Het ontwaken uit de verdoving kan een gevoel van desoriëntatie geven.

De implantatie van de katheter gebeurt operatief onder narcose maar er kan daarna sprake zijn van pijn en daarom worden pijnstillers toegepast.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Licht

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren blijven in leven

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Het bloed wordt gebruikt om methoden op te zetten of *in vitro* testen uit te voeren met als uiteindelijk doel het verfijnen, verminderen en vervangen van dierproeven met apen. Het opzetten van de *in vitro* testen gebeurt met

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

materiaal van apen in verband met de vertaling van de resultaten naar de apenmodellen.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de te meten responsen onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. Waar mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed zo gering mogelijk zijn. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde dieren verminderd worden.

4.3 Verfijning

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

Er zijn momenteel verschillende testen in ontwikkeling die het aantal proeven in apen kunnen beperken en die er in de toekomst mogelijk toe kunnen leiden dat er voor de betreffende vraagstelling minder of geen proeven meer gedaan hoeven te worden in apen. Om deze testen te kunnen opzetten en verder te ontwikkelen is op dit moment bloed van apen nodig. Door het toepassen van een katheter met onderhuids afnamekamertje (VAP) in combinatie met het trainen van dieren kan regelmatig een kleine hoeveelheid bloed afgenomen worden zonder sedatie en stress.

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

De dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan biotechnische handelingen zoals het geven van een verdovingsmiddel via injectie in de dijbeenspieren.

Na het operatief inbrengen van de katheter (onder narcose) krijgen de dieren preventief pijnstilling. Bij toepassing van de katheter kunnen de dieren sociaal gehuisvest blijven (het afnamekamertje bevindt zich onderhuids) en kan bloed worden afgenomen zonder sedatie. De dieren worden getraind om hieraan mee te werken en telkens beloond.

Tijdens de studie zullen de dieren worden gemonitord. Mochten er na de studie veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan wordt de veterinaire en gedragsdeskundige hiervan direct op de hoogte gesteld en zullen de benodigde actie ondernomen worden.

Door het gebruik van micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk (bloed)volume zullen de afname hoeveelheden zo klein mogelijk zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeve 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 'hogere onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Infectieziekten zijn wereldwijd verantwoordelijk voor vele miljoenen doden per jaar. In de top 10 van doodsoorzaken wereldwijd staan infecties van de lage luchtwegen en tuberculose op plaats 4 en 10, respectievelijk, naast ziekten zoals hartaandoeningen, beroerte en Alzheimer. In derdewereldlanden staan aids, infectieuze diarree, malaria, tuberculose alsmede infecties van de lage luchtwegen hoog in de top 10 van doodsoorzaken. Ondanks de grote vooruitgang in het terugdringen van het aantal doden door infecties, staat de wereld voor grote uitdagingen om de gezondheid wereldwijd (Global Health) verder te verbeteren. Vaccinatie is de meest effectieve manier om infectieziekten te bestrijden. Echter, voor veel infectieziekten die momenteel een groot aantal slachtoffers eisen, is nog geen effectief vaccin beschikbaar. Daarom is onderzoek nodig om inzicht te krijgen in de pathogene mechanismen van de ziekteverwekkers met het doel om nieuwe vaccins te vinden. Verder is het, bij gebrek aan effectieve vaccins, noodzakelijk om ook onderzoek te doen naar nieuwe behandelmethoden, omdat veel van de huidige problemen met de bestrijding van de infectieuze ziekten deels ook worden veroorzaakt doordat de huidige behandelingen met stoffen zoals antibiotica, anti-malaria en antivirale middelen onvoldoende werken, onacceptabele bijwerkingen hebben, of doordat resistentie optreedt tegen de huidige antimicrobiële middelen.

Voor enkele infectieuze organismen is het mogelijk om onderzoek te doen in patiënten of vrijwilligers. Echter, wanneer de aard van de te testen behandeling, de mogelijkheden voor het testen van effectiviteit en/of de studies die nodig zijn om de bijbehorende wetenschappelijke vragen te beantwoorden op ethische gronden niet verantwoord zijn in de mens, is proefdieronderzoek nog nodig zolang er nog geen alternatieven voor bestaan. Proefdieronderzoek is vaak belangrijk om verschillende aspecten van gastheer-pathogene interacties en de effecten van nieuwe vaccins of behandelingen te onderzoeken, die niet onder geldende randvoorwaarden bestudeerd kunnen worden in mensen. Voor die vragen die niet beantwoord kunnen worden in "lagere" diersoorten, zoals knaagdieren of vissen, en/of waar bevestiging nodig is in een model dat de humane situatie het meest benadert, worden in specifieke gevallen niet-humane primaten (NHP) gebruikt. Onderzoek met niet-humane primaten is vaak belangrijk om de vertaalslag naar de mens te kunnen maken (1-3). Zoals beschreven in een recent EU rapport (3) zijn NHP met name belangrijk in onderzoek naar ernstige en levensbedreigende infectieziekten, hersenonderzoek en enkele chronische ziekten. Het onderzoek voor deze aanvraag betreft het onderzoek naar ernstige, levensbedreigende infectieziekten zoals malaria, tuberculose, HIV/AIDS, pandemische influenza en virusinfecties overgebracht door geleedpotigen, zogenoemde Arbo (arthropod borne) virussen zoals Dengue virus, Zika virus en West Nile virus (4-9). Het onderzoeksinstituut heeft uitgebreide ervaring met dit onderzoek en het gebruik van NHP hierin. Het onderzoek richt zich op het testen van nieuwe vaccins, therapieën of medicijnen en op onderzoek naar de mechanismen van infectie en pathogeniteit. Veel aspecten van de ziekten en de behandelingen worden onderzocht in dieren die geïnfecteerd worden met het betreffende pathogeen. In het kader van deze *in vivo* modellen is in een aantal gevallen *in vitro* onderzoek met bloed van NHP nodig, bij het opzetten van de juiste assays om een goede beoordeling van effectiviteit van de te testen behandeling mogelijk te maken hetgeen de translatie naar de mens sterk verbeterd, voorafgaande testen voor selectie van dieren voor de studies. Met deze *in vitro* assays wordt verfijning van de modellen bereikt, kan mogelijk reductie in aantal proefdieren worden bereikt en wordt translatie naar de mens verbeterd.

Om te waarborgen dat *in vivo* studies alleen worden uitgevoerd onder de meest optimale omstandigheden vinden waar mogelijk eerst *in vitro* studies met bloed of bloedproducten (bijv. cellen, plasma) plaats,

bijvoorbeeld om een nieuw middel te karakteriseren of kruisreactiviteit en/of *in vitro* veiligheid vast te stellen. Daarnaast kan dit bloed gebruikt worden om de meest geschikte dieren voor het vervolg *in vivo* onderzoek te selecteren. De resultaten uit dit *in vitro* onderzoek worden gebruikt om de *in vivo* studies zo optimaal mogelijk uit te voeren met zo min mogelijk dieren.

Het bloed wordt gebruikt voor verschillende aspecten van het *in vitro* onderzoek, waaronder:

- *In vitro* assays die dierproeven kunnen vervangen (10).
- *In vitro* assays waarvan de resultaten kunnen leiden tot verfijning van *in vivo* studie en/of vermindering van het aantal benodigde dieren.
- Inzicht in de werking van immunologische mechanismen in NHP *in vitro* (11-13).
- Vaststellen van de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe teststoffen in NHP *in vitro* en hoe deze zich verhoudt tot de werkzaamheid (14, 15).
- Het beter begrijpen van effecten die gevonden worden in *in vivo* experimenten (16).
- Voor het onderhouden van kweken van malariaparasieten (of andere relevante pathogenen) die gebruikt worden voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en onderzoek naar nieuwe vaccins en antimalariamiddelen voordat deze in relevante apenmodellen verder onderzocht worden (10, 17, 18).
- Het testen van de geschiktheid van individuele dieren voor de beoogde infectiestudie.

Het eerste doel van het gebruik van bloed van gezonde dieren is de verfijning van de dierproeven en het verminderen van de aantallen dieren die nodig zijn voor de *in vivo* testen. Een voorbeeld hierbij is het onderzoek naar malaria. In het onderzoeksinstituut zijn al *in vitro* methoden ontwikkeld voor onderzoek naar bepaalde malariasoorten en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen hiertegen. Hierbij is het aantal dieren dat nodig is voor het onderzoek drastisch verminderd. Om dit aantal nog verder te reduceren moeten specifieke bloedkweken opgezet worden.

Om nieuwe alternatieven voor experimenten in dieren te ontwikkelen en hier verder onderzoek naar te doen is het gebruik van bloed/bloedproducten van de betreffende dieren onontbeerlijk.

Referenties

- [1] 't Hart BA, Bogers WM, Haanstra KG, Verreck FA, Kocken CH. The translational value of non-human primates in preclinical research on infection and immunopathology. *Eur J Pharmacol.* 2015;759:69.
- [2] Phillips KA, Bales KL, Capitanio JP, Conley A, Czoty PW, t Hart BA, et al. Why primate models matter. *Am J Primatol.* 2014;76(9):801.
- [3] SCHEER. Final Opinion on 'The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices (update 2017)'. 2017 18 May 2018. Report No.
- [4] Dijkman K, Sombroek CC, Vervenne RAW, Hofman SO, Boot C, Remarque EJ, et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. *Nat Med.* 2019;25(2):255.
- [5] Pasini EM, Zeeman AM, Voorberg-van der Wel A, Kocken CHM. Plasmodium knowlesi: a relevant, versatile experimental malaria model. *Parasitology.* 2018;145(1):56.
- [6] Koopman G, Mooij P, Dekking L, Mortier D, Nieuwenhuis IG, van Heteren M, et al. Correlation between Virus Replication and Antibody Responses in Macaques following Infection with Pandemic Influenza A Virus. *J Virol.* 2015;90(2):1023.
- [7] Mooij P, Koopman G, Drijfhout JW, Nieuwenhuis IG, Beenhakker N, Koestler J, et al. Synthetic long peptide booster immunization in rhesus macaques primed with replication-competent NYVAC-C-KC induces a

- balanced CD4/CD8 T-cell and antibody response against the conserved regions of HIV-1. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 6):1478.
- [8] Mooij P, Koopman G, Mortier D, van Heteren M, Oostermeijer H, Fagrouch Z, et al. Pandemic Swine-Origin H1N1 Influenza Virus Replicates to Higher Levels and Induces More Fever and Acute Inflammatory Cytokines in *Cynomolgus* versus Rhesus Monkeys and Can Replicate in Common Marmosets. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0126132.
- [9] Verstrepen BE, Fagrouch Z, van Heteren M, Buitendijk H, Haaksma T, Beenhakker N, et al. Experimental infection of rhesus macaques and common marmosets with a European strain of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(4):e2797.
- [10] Kocken CH, Ozwara H, van der Wel A, Beetsma AL, Mwenda JM, Thomas AW. *Plasmodium knowlesi* provides a rapid *in vitro* and *in vivo* transfection system that enables double-crossover gene knockout studies. *Infect Immun.* 2002;70(2):655.
- [11] Koopman G, Beenhakker N, Burm S, Bouwhuis O, Bajramovic J, Sommandas V, et al. Whole blood stimulation with Toll-like receptor (TLR)-7/8 and TLR-9 agonists induces interleukin-12p40 expression in plasmacytoid dendritic cells in rhesus macaques but not in humans. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(1):161.
- [12] Lugo-Villarino G, Troegeler A, Balboa L, Lastrucci C, Duval C, Mercier I, et al. The C-Type Lectin Receptor DC-SIGN Has an Anti-Inflammatory Role in Human M(IL-4) Macrophages in Response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.* 2018;9:1123.
- [13] Haanstra KG, van der Maas MJ, Hart BA, Jonker M. Characterization of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in rhesus monkeys. *Transplantation.* 2008;85(8):1185.
- [14] Haanstra KG, Dijkman K, Bashir N, Bauer J, Mary C, Poirier N, et al. Selective blockade of CD28-mediated T cell costimulation protects rhesus monkeys against acute fatal experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2015;194(4):1454.
- [15] Vierboom MP, Ossevoort M, Sick EA, Haanstra K, Jonker M. Induction of allograft tolerance through costimulatory blockade: first selection of drugs *in vitro*. *Transpl Immunol.* 2003;11(2):215.
- [16] Bertschi NL, Voorberg-van der Wel A, Zeeman AM, Schuierer S, Nigsch F, Carbone W, et al. Transcriptomic analysis reveals reduced transcriptional activity in the malaria parasite *Plasmodium cynomolgi* during progression into dormancy. *Elife.* 2018;7.
- [17] Dembele L, Franetich JF, Lorthiois A, Gego A, Zeeman AM, Kocken CH, et al. Persistence and activation of malaria hypnozoites in long-term primary hepatocyte cultures. *Nat Med.* 2014;20(3):307.
- [18] Zeeman AM, van Amsterdam SM, McNamara CW, Voorberg-van der Wel A, Klooster EJ, van den Berg A, et al. KAI407, a potent non-8-aminoquinoline compound that kills *Plasmodium cynomolgi* early dormant liver stage parasites *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1586.
- [19] Graham ML, Rieke EF, Dunning M, Mutch LA, Craig AM, Zolondek EK, et al. A novel alternative placement site and technique for totally implantable vascular access ports in non-human primates. *J Med Primatol.* 2009;38(3):204.
- [20] Mutch LA, Klinker ST, Janecek JJ, Niewinski MN, Lee RMZ, Graham ML. Long-Term Management of Vascular Access Ports in Nonhuman Primates Used in Preclinical Efficacy and Tolerability Studies. *J Invest Surg.* 2018:1.

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 primaire doel van deze aanvraag is het mogelijk maken van *in vitro* onderzoek naar levensbedreigende infectieziekten door middel van het verkrijgen van bloed van gezonde makaken.

Het bloed wordt gebruikt voor het opzetten, optimaliseren en in stand houden van diverse *in vitro* testen ter ondersteuning, aanvulling (verfijning) of vervanging van apenmodellen die gebruikt worden voor het beantwoorden van wetenschappelijk vragen met betrekking tot mechanismen en bestrijding van

infectieziekten van de mens. Afhankelijk van de ziekte en de vraagstelling worden de resusaap (*Macaca mulatta*) of de Java aap (*Macaca fascicularis*) gebruikt.

Binnen het instituut bestaat uitgebreide ervaring met het werken met niet-humane primaten en grote expertise op het gebied van *in vitro* methoden. De infrastructuur en de expertise zijn aanwezig om deze studie veilig en binnen de gestelde termijn uit te voeren.

Door het afnemen van bloed voor een brede range aan infectieziekten te combineren in 1 project, creëert dit project meerwaarde, omdat op deze manier minder dieren nodig zijn dan wanneer voor elke ziekte een aparte aanvraag ingediend wordt. Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Dus de af te nemen hoeveelheden zullen in de meeste gevallen klein zijn. Hierdoor kan meestal van één dier bloed voor meerdere *in vitro* studies afgenomen worden waardoor het aantal benodigde dieren lager is. Verder kunnen plasma, de rode bloedcellen en de *perifere bloed mononucleaire cellen* (PBMCs) van elkaar worden gescheiden. De rode bloedcellen kunnen gebruikt worden voor malariakweken en de PBMC's en plasma voor het onderzoeken van immunologische vraagstukken, bijvoorbeeld in het kader van tuberculose of nieuwe virale infecties.

3.3 Belang

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

In het onderzoek naar levensbedreigende en ernstige infectieziekten zijn voor specifieke vragen *in vivo* studies in NHP nodig. Om deze studies zo optimaal mogelijk uit te kunnen voeren met zo min mogelijk dieren worden zo veel mogelijk vooraf *in vitro* studies uitgevoerd. *In vitro* studies worden ook gedaan om resultaten uit *in vivo* studies beter te begrijpen en mechanismen te ontrafelen. Ook zijn deze studies soms nodig om specifieke pathogenen die nodig zijn voor het onderzoek in kweek te houden. Omdat de assays als vooronderzoek voor NHP modellen worden gebruikt of het verklaren van resultaten in deze modellen zijn hiervoor het bloed of bloedproducten van NHP nodig. Het directe wetenschappelijk belang van deze vergunningaanvraag is opzetten en/of uitvoeren van deze *in vitro* assays waarmee wetenschappelijke vragen met betrekking tot het biomedisch onderzoek kunnen worden beantwoord. Het uiteindelijke wetenschappelijk belang is het begrijpen en ontrafelen van mechanismen van voor de mens levensbedreigende infectieziekten met een zo minimaal en optimaal mogelijk gebruik van apen waarbij interventies ontwikkeld kunnen worden ter voorkoming en/of behandeling van deze ziekten. De resultaten zullen worden gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften.

Opzetten en/of toepassen van *in vitro* testen voor ziekten bij de mens draagt bij aan de breed gedragen maatschappelijke ideeën over verfijning en reductie van *in vivo* onderzoek bij niet-humane primaten. De verzamelde kennis zal bijdragen aan het verder ontwikkelen van deze testen. Daarnaast levert de kennis uit deze testen potentieel een bijdrage aan het bestrijden van deze ziekten.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Binnen het onderzoeksinstituut wordt onderzoek gedaan naar verschillende infectieziekten. Afhankelijk van de ziekte en vraagstelling wordt gekozen voor een specifiek model en species. Waar mogelijk of nodig wordt eerst voorwerk gedaan met cellijnen of bloedproducten welke al eerder zijn opgeslagen. Daarna worden de criteria bepaald waaraan de dieren moeten voldoen (bijvoorbeeld geen eerdere experimentele infectie met de veroorzaker van de te onderzoeken infectieziekte). Waar mogelijk zal het bloed worden

afgenomen van dieren met een VAP. De dierenarts zal in overleg met de koloniemanager dieren selecteren die hiervoor kunnen worden gebruikt. De apen worden niet gedood en kunnen in de kolonie blijven.

Door het zo veel mogelijk gebruiken van micro-methodes zal het vaak mogelijk zijn om het afgenomen bloed van een dier voor meerdere doelen te gebruiken en tot een minimum te beperken.

Het ongerief van een bloedafname wordt voornamelijk veroorzaakt door het bijkomen uit de sedatie. Om het aantal sedaties zo veel mogelijk te verminderen zullen Vascular Access Ports (VAPs) worden geïnstalleerd bij een deel van de dieren (19, 20). Met behulp van deze VAPs kan bij getrainde dieren regelmatig bloed worden afgenomen zonder sedatie. VAPs worden ook bij kinderen en volwassenen gebruikt wanneer er frequent medicatie intraveneus moet worden toegediend of frequent bloed moet worden afgenomen. Over het algemeen treden hierbij nauwelijks complicaties op en is dit een zeer betrouwbare techniek. Deze methode is ook geoptimaliseerd voor gebruik in makaken, en de VAP kan zonder problemen gebruikt worden gedurende een periode van vele jaren (20).

Die dieren die een VAP geïmplanteerd krijgen zijn dus specifiek aangewezen voor het geven van bloed. Door het verkrijgen van bloed voor meerdere infectieziekten te combineren, kan met een kleinere groep dieren met VAPs worden volstaan dan wanneer voor elke infectieziekte apart een pool met apen beschikbaar gemaakt moet worden.

Naast de pool met dieren met VAPs, zal ook van andere dieren (zonder VAP) incidenteel bloed moeten worden verkregen. Dit is soms noodzakelijk om de verschillende aspecten van het onderzoek zoals beschreven onder 3.1 te kunnen uitvoeren met dieren die moeten voldoen aan criteria waaraan de apen met een VAP niet aan voldoen, bijvoorbeeld als de genetische, fysiologische of immunologische eigenschappen van een dier bepalend zijn voor de werking van een nieuwe teststof, zullen hiervoor de geschikte dieren moeten worden geselecteerd, ook als zij geen deel uitmaken van de pool van dieren met een VAP.

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

Eerst worden dieren geselecteerd die geschikt zijn voor de implantatie van de VAP. Na een herstelperiode kunnen de dieren bij toerbeurt geselecteerd worden voor bloedafname ten behoeve van onderzoek naar infectieziekten waarbij bloed afgenomen kan worden zonder sedatie van de hiervoor getrainde dieren. Tevens worden incidenteel dieren geselecteerd die geen VAP geïmplanteerd krijgen. Zij zullen bloed doneren middels een venapunctie onder sedatie.

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.

NVT

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Het verkrijgen van bloed van makaken
2	
3	
4	

5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Het verkrijgen van bloed van makaken

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het doel van de dierproef die in deze bijlage wordt beschreven is het verkrijgen van bloed van makaken ten behoeve van *in vitro* onderzoek naar levensbedreigende infectieziekten. Het bloed kan op 2 manieren verkregen worden:

- van dieren die met als doel regelmatig bloedafnames zonder sedatie te kunnen ondergaan, daarvoor een Vascular Access Port (VAP) geïnstalleerd krijgen (1, 2), of
- van dieren waarvan incidenteel bloed zal worden afgenomen onder sedatie, omdat die dieren bepaalde genetische, fysiologische of immunologische kenmerken hebben die noodzakelijk zijn voor het onderzoek aan specifieke infectieziekten en/of geneesmiddelen. Dit is bijvoorbeeld nodig om dieren te selecteren voor latere *in vivo* studies waarmee de beste resultaten verkregen kunnen worden.

Het voordeel van een VAP is dat van dieren regelmatig wat bloed afgenomen kan worden zonder dat de dieren hiervoor verdoofd hoeven te worden. Bovendien voorkomt de VAP dat er steeds een ader aangeprikt moet worden. Uit de literatuur en gegevens van collega's in de VS is bekend dat deze VAPs in makaken gedurende meerdere jaren optimaal bruikbaar blijven zonder problemen te veroorzaken.

In beide gevallen zal de dierenarts in overleg met de kolonimanager dieren selecteren die hiervoor kunnen worden gebruikt.

Voorafgaand aan de implantatie van de VAP, wordt een aantal dieren getraind om mee te werken aan het vrijwillig presenteren van het been. Training gebeurt door middel van Positive Reinforcement Training (PRT). Uit de dieren met gebleken geschiktheid voor het meewerken aan de handeling worden de dieren geselecteerd waarbij de VAP wordt geïnstalleerd conform eerder uitgebreid beschreven en geaccepteerde methoden (1,2). Het slangetje van de VAP wordt in een vene gebracht en gefixeerd. De andere kant, die bestaat uit een kamertje met een doorsteekbare membraan, wordt onderhuids aangebracht op een plaats die dunbehaard is. De installatie van de VAP gebeurt onder anesthesie en postoperatieve analgesie wordt toegepast. Na een herstelperiode kan bloed worden afgenomen bij de dieren via de VAP. Daarbij wordt eerst de infuusvloeistof weggenomen die de vorige keer tot besluit is aangebracht, daarop volgt het bloedmonster en tenslotte wordt het systeem weer opgevuld met infuusvloeistof met daarin antistollingsmiddel. Al deze handelingen worden aseptisch uitgevoerd en het dier wordt telkens beloond voor de medewerking.

Dieren waarbij incidenteel bloed wordt afgenomen, worden gebloed middels een venapunctie onder sedatie. In beide gevallen worden de apen niet gedood en blijven in de kolonie.

Het bloed wordt gebruikt voor verschillende aspecten van het *in vitro* onderzoek, waaronder:

- *In vitro* assays die dierproeven kunnen vervangen of verfijnen of resulteren in vermindering van het benodigde aantal dieren voor *in vivo* studies.
- Inzicht in de werking van immunologische mechanismen in NHP *in vitro*
- Vaststellen van de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe teststoffen in NHP en hoe deze zich verhoudt tot de werkzaamheid waardoor gerichter besloten kan worden of en hoe *in vivo* studies opgezet moeten worden.
- Het beter begrijpen van effecten die gevonden worden in *in vivo* experimenten (16).
- Voor het onderhouden van kweken van malariaparasieten (of andere relevante pathogenen) die gebruikt worden voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en onderzoek naar nieuwe vaccins en antimalariamiddelen voordat deze in relevante apenmodellen verder onderzocht worden.
- Het testen van de geschiktheid van individuele dieren voor de beoogde studie.

Referenties

- [1] Graham ML, Rieke EF, Dunning M, Mutch LA, Craig AM, Zolondek EK, et al. A novel alternative placement site and technique for totally implantable vascular access ports in non-human primates. *J Med Primatol.* 2009;38(3):204.
- [2] Mutch LA, Klinker ST, Janecek JJ, Niewinski MN, Lee RMZ, Graham ML. Long-Term Management of Vascular Access Ports in Nonhuman Primates Used in Preclinical Efficacy and Tolerability Studies. *J Invest Surg.* 2018:1.

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.

- Installatie van de VAP is eenmalig. De duur van de periode waarin een VAP gebruikt kan worden lijkt onbegrensd (1, 2). Echter, mocht of de VAP niet meer werken, of een dier is niet langer geschikt om bloed te doneren, dan kan de VAP probleemloos verwijderd worden. Het dier blijft dan in de kolonie.
- Dieren waarbij een VAP geïnstalleerd wordt, ondergaan maximaal 1x per maand een bloedafname (max. 1% lichaamsgewicht).
- Dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen eenmalig of enkele keren (max. 4) per jaar bloedafnames ondergaan. Tijdens de recovery van de sedatie zullen de makaken worden gemonitord. De dieren blijven in de kolonie.

- In alle gevallen (met VAP of onder sedatie) zal de totale hoeveelheid afgenomen bloed het maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.

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

Voor inzicht in de werking van immunologische processen in vergelijking met literatuur of humaan *in vitro* werk, zal op basis van een inschatting van de spreiding tussen de dieren van het te onderzoeken immunologische fenomeen worden bepaald van hoeveel dieren bloed nodig is om een goed beeld te krijgen van het respectievelijke fenomeen. De ervaring leert dan dit, afhankelijk van de exacte vraagstelling, dit maximaal 5 dieren betreft, afhankelijk van de infectieziekte en exacte onderzoeksvraag. Voor het aanhouden van kweken van bijv. malariaparasieten is per afname bloed van 1 dier voldoende, voor het karakteriseren van kruisreactiviteit of effectiviteit van nieuwe stoffen kunnen maximaal 5 dieren nodig zijn om mogelijke variatie aan te kunnen tonen.

Het aantal dieren dat gebruikt wordt om bloed van af te nemen is lager is dan het aantal benodigde bloedafnames voor *in vitro* studies, omdat per dier bloed afgenomen kan worden om meerdere *in vitro* bepalingen uit te voeren en verschillende processen tegelijk mee te kunnen onderzoeken.

De hoeveelheid af te nemen bloed is afhankelijk van de uit te voeren testen en zal steeds onderbouwd worden. De hoeveelheid zal in ieder geval niet het maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.

B. De dieren

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

Voor dit project zullen volwassen resusapen (*Macaca mulatta*) en Java-apen (*Macaca fascicularis*) van beide geslachten worden gebruikt. Beide soorten makaken worden in het onderzoeksinstituut gebruikt voor *in vivo* studies en materialen voor *in vitro* testen zijn daarom ook van beide soorten nodig.

Alle dieren zullen afkomstig zijn uit de eigen fok-kolonie.

Gebaseerd op de eerdere ervaring en verwachtingen zullen in de periode van 5 jaar maximaal 25 resusapen en 15 Java apen een VAP krijgen. Voor incidentele bloedingen wordt verwacht dat maximaal 75 resusapen en 35 Java apen nodig zullen zijn.

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.

Gezien de lange levensduur van deze apensoorten is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien er sprake is van hergebruik, zal dit plaatsvinden binnen de wettelijke kaders zoals beschreven in art. 1^e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting.

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging

Voor de *in vitro* testen is bloed van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor studies in apenmodellen en die leiden tot verfijning van het model alsmede tot vermindering van het aantal benodigde dieren, het kweken van (aap-specifieke) pathogenen of het verkrijgen van *in vitro* gegevens waardoor bijvoorbeeld de *in vivo* verkregen data beter begrepen kunnen worden. Omdat dit specifieke apenmodellen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens.

Vermindering

Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de individuele parameters onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. In zo ver mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed tot het minimum beperkt worden. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde bloeddonoren zo klein mogelijk worden gehouden.

Verfijning

Om stress waar mogelijk te vermijden zijn de dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening. De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd. Het ongerief van het afnemen van bloed wordt voornamelijk veroorzaakt door het ontwaken uit de sedatie. Door het gebruik van een VAP in zeer goed getrainde dieren, wordt dit ongerief voor een zeer groot deel beperkt. De dieren worden telkens beloond (positive reinforcement).

Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de veterinaire en de diertrainer/gedragsdeskundige hiervan op de hoogte gesteld en zullen passende maatregelen genomen worden.

De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa.

Zowel bij PRT als bij welzijnsobservaties wordt ook in de vorm van interactie en het aanbieden van verrijking (food en non-food) een zo optimaal mogelijk welzijn van de proefdieren nagestreefd.

Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Ook wordt ernaar gestreefd om indien geen volbloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte bloedcellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te gebruiken.

De dieren blijven zo veel mogelijk gehuisvest in groepskooien met vrij toegang tot binnen- en buitenverblijf in de kolonie.

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.

invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening.

De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd.

Bij implantatie van de VAP wordt postoperatieve analgesie gegeven.

Er worden geen nadelige milieueffecten verwacht.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

NVT

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Preventieve postoperatieve pijnbestrijding wordt standaard toegepast na implantatie van de VAP. De dieren zullen goed worden geobserveerd. Indien er signalen zijn dat een dier na de standaardperiode niet vrij is van pijn, wordt de periode waarin pijnbestrijding wordt gegeven verlengd. Mochten dieren onverwacht negatief reageren op de VAP (bijv. zelfbijten, krabben) of als er ontstekingen optreden dan zal in overleg met de dierenarts worden besloten de VAP te verwijderen en wordt het dier uit studie genomen, maar wel in de kolonie blijven.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- 1) Ongerief door het ontwaken uit sedatie.
- 2) Infecties bij implantatie of gebruik van de VAP.
- 3) Wanneer in het afgenomen bloed afwijkingen worden waargenomen wordt de diagnostiek uitgebreid met oog op de gezondheid van het dier.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ontwaken uit sedatie kan een gevoel van desoriëntatie geven.

Bij een implantaat kan een eventuele lokale infectie chronisch worden en de diergezondheid aantasten.

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

1) Eventuele bijverschijnselen na sedatie kunnen niet worden geantagoneerd. Door de dieren gebaseerd op lichaamsgewicht te sederen wordt de hoeveelheid gebruikte sedatie middel zo laag mogelijk gehouden. De dieren worden 16-18 uur voor aanvang van de procedure nuchter gehouden om te voorkomen dat ze overgeven en aspireren na sedatie.

2) Eventuele infecties zullen worden behandeld met antibiotica en worden, als dat onvoldoende effect heeft, wordt de VAP verwijderd. In het algemeen verdwijnt dan de ontsteking.

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.

Dergelijke omstandigheden worden niet voorzien maar bij problemen met diergezondheid of dierenwelzijn die voortduren wordt het betreffende dier uit de proef genomen. Het dier wordt dan uit proef genomen en, afhankelijk van het advies van de dierenarts wordt het dier behandeld en wordt indien nodig een eventuele VAP verwijderd. Het dier wordt onder observatie gehouden totdat de situatie is genormaliseerd. Alleen als de dierenarts verwacht dat gezondheid of welzijn niet zullen herstellen wordt het dier om welzijnsredenen gedood.

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

nvt

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.

100% licht

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.

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

7

Van: [redacted]
Aan: [Info-zbo](#); [redacted]
Cc: [redacted]
Onderwerp: Re: Verzoek om advies aanvraag AVD [redacted]
Datum: dinsdag 9 juli 2019 13:43:44
Bijlagen: [image001.png](#)

Geachte mevrouw [redacted],
Hartelijk dank voor het toesturen van de aanvraag. Wij zullen de aanvraag bespreken in onze vergadering van 11 Juli 2019.

Vriendelijke groeten,

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] | [www.](#) [redacted]

Van: Info-zbo

Datum: maandag 8 juli 2019 om 17:16

Aan: DEC

CC: [redacted]

Onderwerp: Verzoek om advies aanvraag AVD [redacted]

Geachte DEC,

Bij deze een aanvraag waarover wij graag uw advies willen ontvangen. Het aanvraagnummer van deze aanvraag is AVD [redacted].

Wij hebben wat problemen met het systeem, vandaar dat deze e-mail buiten het systeem om wordt gestuurd. Ik begreep van Dhr. [redacted] dat u deze week een vergadering heeft, vandaar toch alvast de adviesvraag.

Het kan zijn dat u binnenkort nogmaals het verzoek krijgt om over deze aanvraag advies uit te brengen wanneer het systeem weer doet wat het moet doen.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

5

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



Van: [Info-zbo](#)
Aan: [redacted]
Bcc: [Secretariaat OBDA](#)
Onderwerp: Aanvraag AVD [redacted]
Datum: maandag 8 juli 2019 17:19:13

Geachte Heer [redacted]
Zoals u heeft kunnen zien, heb ik zojuist een aanvraagnummer aangemaakt en naar de DEC gestuurd.

Het aanmaken van de ontvangstbevestiging en de factuur laat ik aan mijn collega's over. De aanvraag is dus in behandeling genomen.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

Namens:

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: [Kasbeheer](#) [redacted]
Onderwerp: Betaalgegevens AVD [redacted]
Datum: woensdag 10 juli 2019 10:01:48

Er is een nieuwe aanvraag ontvangen. Hiervoor is een factuur verstuurd. Hieronder de gegevens t.b.v. het opboeken van de factuur.

NAW-gegevens:

[redacted]

Factuurdatum: 10-07-2019
Factuurnummer: [redacted]
Aanvraagnummer: AVD [redacted]
Factuurbedrag: EUR 1.285,00

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: [dec@\[redacted\]](mailto:dec@[redacted])
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningaanvraag AVD [redacted]
Datum: woensdag 10 juli 2019 10:04:52
Bijlagen: [Aanvraagformulier_8384.pdf](#)
[Projectvoorstel_8384.pdf](#)
[NTS_8384.pdf](#)
[Beschrijving_dierproef_bijlage_1.pdf](#)

Geachte leden van DEC- [redacted]

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" en aanvraagnummer: AVD [redacted].

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van de beveiligde verbinding.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 10-07-2019, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager wordt de termijn opgeschort en geeft u in uw advies aan wanneer dit is geweest. Opschorting van de adviestermin vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt. Mocht u verwachten door een andere reden dan opschorting uw advies later dan 20 werkdagen na 10-07-2019 bij de CCD in te dienen, dan verzoeken wij u dit direct aan de CCD te melden.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: [redacted]
Cc: [redacted]
Onderwerp: Verzoek om advies AVD [redacted] verstuurd aan DEC
Datum: woensdag 10 juli 2019 10:05:51

Geachte meneer, mevrouw,

Op 03-07-2019 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD [redacted].

Uw aanvraag is naar DEC- [redacted] gestuurd. Zij zal hierover advies aan de CCD uitbrengen. Als de DEC vragen heeft, zal zij contact met u opnemen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Van: [Info-zbo](#)
Aan:
Onderwerp: OntvangstBevestiging
Datum: woensdag 10 juli 2019 10:14:06
Bijlagen: [OntvangstBevestiging.pdf](#)

Geachte

In de bijlage treft u de ontvangstbevestiging van uw aanvraag aan, waarnaar wij gemakshalve naar verwijzen.

Voor deze aanvraag is er al een DEC advies opgevraagd door . U heeft hierover bericht gehad.

Mocht u nog vragen hebben dan beantwoorden wij die graag.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl
.....

Postbus 93118
2509 AC Den Haag

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

[redacted]

Van: Info-zbo
Verzonden: woensdag 10 juli 2019 10:42
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: Nieuwe aanvraag

Hoi,
Betreft: AVD [redacted]
@[redacted] deze had jij opgepakt en ik heb het afgemaakt. 😊
Thanks.
Met vriendelijke groet,
[redacted]

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl
Nationaal Comité advies dierproevenbeleid www.ncadierproevenbeleid.nl

.....
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

[Redacted]
T.a.v. [Redacted]
[Redacted]
[Barcode]

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD [Redacted]

Bijlagen

2

Datum 10 juli 2019
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 3 juli 2019. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD [Redacted]. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

Wacht met de uitvoering van uw project

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Factuur

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw aanvraag buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:

10 juli 2019

Aanvraagnummer:

AVD

Datum:
10 juli 2019
Aanvraagnummer:
AVD

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA:

Naam instelling of organisatie:

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie: Afdelingshoofd

Afdeling: Animal Science

Telefoonnummer:

E-mailadres:

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie: Principal Investigator

Afdeling: Parasitologie

Telefoonnummer:

E-mailadres:

Datum:
10 juli 2019
Aanvraagnummer:
AVD

Gegevens gemachtigde

Naam:

Postbus:

Postcode en plaats:

Wilt u een nieuwe machtiging afgeven? Nee

Wat mag de gemachtigde doen?

- Een projectvergunning aanvragen
 Een wijziging op een verleende projectvergunning aanvragen
 Een melding doorgeven op een verleende projectvergunning
 Een bezwaarschrift indienen en daarover communiceren met de Centrale Commissie Dierproeven en alle andere handelingen verrichten die nodig zijn voor een goede afwikkeling van het bezwaarschrift
 Alle bovenstaande opties

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 oktober 2019

Geplande einddatum:

30 september 2024

Titel project:

Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten

Titel niet-technische samenvatting:

Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten

Naam DEC:

DEC-

Postadres DEC:

E-mailadres DEC:

Betaalgegevens

De leges bedragen:

€ 1.285,-

De leges voldoet u:

na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen:

- Melding Machtiging

Ondertekening

Naam:

Functie:

Adjunct Directeur

Plaats:

Datum:

3 juli 2019

Datum:

10 juli 2019

Aanvraagnummer:AVD



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD

Bijlagen

2

Datum 10 juli 2019
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 10 juli 2019
Vervaldatum: 9 augustus 2019
Factuurnummer:

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD <input type="text"/>	€ 1.285,00

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.

Van: [redacted]
Aan: Info-zbo
Onderwerp: Re: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted]
Datum: woensdag 28 augustus 2019 13:01:31
Bijlagen: [image003.png](#)
[image002.png](#)
[image001.png](#)

48

Beste [redacted]
De password reset is gelukt. Dank je wel.
Groeten,

[redacted]



[redacted]

[redacted]

+31 [redacted] | [redacted] | [www.\[redacted\]](http://www.[redacted])

Van: Info-zbo

Datum: woensdag 28 augustus 2019 om 12:48

Aan: [redacted]

Onderwerp: RE: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted]

Beste [redacted]

Ik heb zojuist nogmaals het wachtwoord voor [redacted] gereset. U heeft hierover een e-mail ontvangen van afzender noreply@dictu.nl. Hierin staat een link waarmee u uw account kunt activeren. Ik hoor graag of het daarna wel is gelukt.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

[redacted]

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E info@zbo-ccd.nl

[redacted]

Van: [redacted]

Verzonden: maandag 5 augustus 2019 15:11

Aan: Info-zbo

Onderwerp: Re: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted]

I tried the link, but the it is already expired.

Greetings,

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted] | [redacted]

Van: Info-zbo <info@zbo-ccd.nl>

Datum: maandag 5 augustus 2019 om 13:13

47

24

23

Aan: [redacted]

Onderwerp: RE: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted]

Beste [redacted]

Ik heb zojuist het wachtwoord voor [redacted] gereset. U heeft hierover een e-mail ontvangen van afzender noreply@dictu.nl. Hierin staat een link waarmee u uw account kunt activeren. Ik hoor graag of het daarna wel is gelukt.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

[redacted]

Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E info@zbo-ccd.nl

Roostervrije dag: vrijdag

Van: [redacted]

Verzonden: maandag 29 juli 2019 12:06

Aan: info@zbo-ccd.nl

Onderwerp: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted]

Beste leden van de CCD,

Ik wil namens de [redacted] het advies aangaande aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted] indienen. Echter bij het versleutelen via Fileseclore krijg ik de melding dat mijn account niet bestaat. Mijn accountnaam is: [redacted]

Kunt u mij hiermee helpen.

Groeten,

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted] | www. [redacted]

[redacted]

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you

14

are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



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: AVD
2. Titel van het project: Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor *in vitro* onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten.
3. Titel van de NTS: Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor *in vitro* onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten.
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC:
 - telefoonnummer contactpersoon:
 - e-mailadres contactpersoon: dec@
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 08-07-2019
 - aanvraag compleet: 08-07-2019
 - in vergadering besproken: 11-07-2019
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van 11-07-2019 tot 19-07-2019
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: 19-07-2019
 - advies aan CCD: 29-07-2019
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De aanvrager heeft het projectvoorstel afgestemd met de IvD en het met instemming van de IvD ingediend bij de CCD.

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
 - 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: 11-07-2019
 - Gestelde vraag/vragen: Verduidelijking van de diverse doelen waarvoor bloed wordt gebruikt en de samenhang tussen de doelen, gebruik van humaan bloed als alternatief, nadere onderbouwing voor aantal dieren waarbij voor het plaatsen van een VAP voor bloedafname wordt gekozen versus het aantal dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats moet vinden. Ook werd gevraagd waarom bij dieren met een VAP niet vaker bloedafname kan plaats vinden, aangezien dit met relatief minder stress gepaard gaat dan bij bloedafname onder sedatie. Het aantal dieren dat in de NTS was opgegeven kwam niet overeen met het aantal dieren in bijlage 1.
 - Datum antwoord: 19-07-2019
 - Verstrek(e) antwoord(en): In het projectvoorstel is de omschrijving van het doel (3.2) aangepast. Tevens is verduidelijkt waarom humaan bloed niet gebruikt kan worden voor het beantwoorden van de vraagstelling (3.3). In bijlage 1 is onder punt B het aantal dieren benodigd voor bloedafname via een VAP of onder sedatie nader onderbouwd. Ook is onder punt A aangegeven dat juist met een VAP meerdere bloedafnames per maand mogelijk zijn (onder voorwaarde dat het maximale volume niet overschreden wordt). Het aantal dieren in de NTS is gecorrigeerd.
 - De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

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

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Het project is vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? De commissie heeft voldoende expertise, inbegrepen statistische analyse, de immunologie, biomedisch onderzoek met niet-humane primaten, en toepassing van alternatieven op deze gebieden. Ook is er voldoende expertise op gebied van ontwerp van dierproeven, proefdiergeneeskundige praktijk, het houden en verzorgen van dieren, ethiek en proefdieren en hun bescherming. De DEC heeft eerder diverse aanvragen voor een projectvergunning betreffende onderzoek in niet-humane primaten beoordeeld en is op de hoogte van de toepassing van complementaire (o.a. *in vitro/ex vivo*) technieken in het kader van die projecten.

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.
Er waren geen conflicterende belangen bij de beoordeling van dit voorstel

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.
Het voorgestelde onderzoek betreft het afnemen van bloed van Java en resus apen behorende tot de kolonie van de instelling ten behoeve van het uitvoeren van *in vitro* en *ex vivo* assays. De assays worden uitgevoerd in het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek met behulp van niet-humane primaten (NHP) ten behoeve van de preventie en behandeling van ernstige en levensbedreigende infectieziekten van de mens. De assays zijn nodig om de dierstudies beter uit te kunnen voeren, als vooronderzoek voorafgaand aan de dierstudie of om de resultaten van de dierstudies beter te kunnen begrijpen of als onderdeel van de selectie van de dieren voor een bepaald onderzoeksproject. Bovendien wordt dit bloed gebruikt voor het kweken van malariaparasieten die gebruikt worden voor fundamenteel/toegepast wetenschappelijk onderzoek en als onderdeel van verdere testen in relevante apenmodellen. Bij een aantal dieren zal eenmalig operatief een Vascular Access Port (VAP) worden ingebracht, waarna meermaals bloedafname zonder sedatie mogelijk is. Indien bloed van dieren met specifieke kenmerken nodig is en deze kenmerken niet aanwezig zijn in de groep van dieren met een VAP, zal van een aantal dieren bloed door middel van venapunctie onder sedatie worden afgenomen.
Het is de DEC duidelijk welke handelingen de individuele dieren zullen ondergaan. Ook is duidelijk omschreven waarom soms gekozen wordt voor bloedafname waarbij gebruik wordt gemaakt van een eerder aangebrachte VAP en in andere gevallen voor een venapunctie onder sedatie. Het aantal dierproeven dat gedaan zal worden is realistisch ingeschat en is gebaseerd op aantal materiaalmonsters dat in de voorafgaande jaren speciaal voor *ex vivo* en *in vitro* toepassingen afgenomen werd. Er is binnen het project een duidelijke samenhang doordat samples gemeenschappelijk gebruikt zullen worden (bijv. de ene onderzoeksgroep gebruikt rode bloedcellen voor malariakweken, terwijl een andere onderzoeksgroep de witte bloedcellen van dezelfde bloedafname gebruikt voor immunologisch assays of bloedsamples worden onderling verdeeld tussen verschillende onderzoekers). Alle bloedafnames hebben betrekking op het beantwoorden van wetenschappelijke vragen alsmede op preventie en behandeling van infectieziekten bij de mens.
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). Er is, zover de DEC kan overzien, geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendooelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel. De aangegeven doelcategorieën, te weten fundamenteel en translationeel onderzoek, sluiten aan bij het gebruik van NHP materiaal voor biomedisch *ex vivo/in vitro* onderzoek.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld. Het directe doel van het project is het verkrijgen van bloedsamples van gezonde dieren voor diverse *in vitro* assays en voor het kweken van malaria parasieten. Alle assays hebben een biomedische vraagstelling, waarbij het

onderzoek is gericht op verfijning van noodzakelijke *in vivo* experimenten in NHP ten behoeve van de behandeling of preventie van ernstige infectieziekten bij de mens. De uiteindelijke doelen zijn: preventie en behandeling van ernstige of levensbedreigende infectieziekten bij de mens, het vergroten van wetenschappelijke kennis omtrent voor de mens belangrijke ziekten, verfijning van lopende apenmodellen en vermindering van het gebruik van NHP in *in vivo* experimenten.

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 en translationele project, dat gericht is op het gebruik van bloed van niet-humane primaten, zijn de personen die lijden aan ernstige infectieziekten of risico lopen om die te krijgen, de proefdieren en het onderzoeksveld.

Het belang voor de samenleving is dat dankzij het gebruik van *in vitro* experimenten de *in vivo* experimenten in NHP, die in het kader van preventie, diagnostiek en behandeling van diverse ziekten bij de mens worden uitgevoerd, kwalitatief beter worden uitgevoerd en dat meer relevante informatie uit deze experimenten verkregen wordt. De samenleving wenst het aantal experimenten met apen zo laag mogelijk te houden. Dit wordt mede bewerkstelligd dankzij het gebruik van *ex vivo* materiaal voor experimenten.

Waarden die voor proefdieren in het geding zijn: de integriteit van de dieren zal worden aangetast en de dieren zullen enige mate van stress ondervinden. De dieren worden niet gedood en zullen geen blijvende schade ondervinden van de dierproef. Daarnaast zullen door resultaten uit de *in vitro* assays de eventuele *in vivo* vervolggexperimenten doelgerichter ontworpen kunnen worden, hetgeen bijdraagt aan verfijning en waardoor in de toekomst vermindering in proefdiergebruik mogelijk wordt.

Het onderzoeksveld krijgt toegang tot NHP materiaal en tot nieuwe inzichten en wetenschappelijke informatie die onder andere wordt gedeeld d.m.v. publicatie(s).

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken? Er zijn geen substantiële milieueffecten te verwachten binnen de kaders van of ten gevolge van dit project.

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. Dit onderzoek wordt gedaan met behulp van NHP binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige infectieziekten bij de mens. Het betreft onderzoek naar pathogenese en ontwikkelen van nieuwe preventieve of therapeutische interventies tegen ernstige ziekten o.a. AIDS, knokkelkoorts, tuberculose en malaria. De onderzoekers betrokken bij deze projecten hebben veel ervaring met het opzetten en toepassen van diverse *in vitro* technieken gebaseerd op gebruik van bloed van niet-humane primaten, zoals blijkt uit de reeds verleende projectvergunningen en de geciteerde literatuur. Ook is op het instituut voldoende ervaring aanwezig voor het verrichten van de benodigde operatieve ingreep voor het plaatsen van de VAP.
8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. De DEC is overtuigd dat de opzet zowel experimenteel-technisch als organisatorisch goed is en dat er optimaal gebruik gemaakt zal worden van materiaal dat van de dieren wordt afgenomen. Alleen als niet op een andere manier in NHP materiaal voorzien kan worden zullen dieren op deze

vergunning gebruikt worden. Bij een deel van de dieren zal eenmalig operatief een VAP worden aangebracht, waarna meermaals bloedafname zonder sedatie mogelijk is. Deze dieren zijn getraind om vrijwillig het been aan te bieden, waarin de VAP zich bevindt. Hierdoor kan bloedafname zonder sedatie plaats vinden. Voor specifieke onderzoeksvragen waarbij de dieren aan bepaalde genetische, fysiologische of immunologische eigenschappen moeten voldoen en die niet aanwezig zijn in de groep van dieren die een VAP hebben, worden andere dieren geselecteerd en vindt bloedafname plaats door venapunctie onder sedatie. De infrastructuur en het aantal beschikbare dieren is ruim toereikend voor hetgeen in het project beschreven wordt.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).

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

Het experiment wordt uitgevoerd met niet-humane primaten, namelijk Java apen (*Macaca fascicularis*) en resus apen (*Macaca mulatta*). Onderzoek naar voor de mens bedreigende infectieziekten wordt *in vivo* in deze diersoorten uitgevoerd, vergelijking tussen *in vivo* en *in vitro* experimenten vindt logischerwijs plaats met dezelfde diersoort.

In principe kunnen dieren gebruikt worden die al eerder in een andere studie zijn gebruikt, mits de voorafgaande experimenten niet interfereren met de huidige vraagstelling. Dieren die in het kader van deze aanvraag worden gebruikt kunnen daarna ofwel in ditzelfde project, danwel in een ander project worden ingezet. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

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 huisvesting en verzorging voldoen ten volle aan de vereisten in bijlage III.
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe. Het ongerief is op basis van ervaring met bloedafname correct als licht ingeschat. Installatie van de VAP vindt operatief plaats. De aanleg is eenmalig en vindt onder sedatie plaats met preventieve postoperatieve pijnbestrijding. Ook zijn mogelijke problemen met de VAP voldoende in kaart gebracht en maatregelen voorzien. Op basis van ervaring in andere instituten met het aanbrengen van de VAP in NHP en ervaringen in de mens is het ongerief terecht als licht ingeschat. Er is sprake van structureel hergebruik, waarbij elke keer gering ongerief wordt geanticipeerd. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal beperkt worden tot maximaal 1% van het lichaamsgewicht per 4

weken (en 0,7% max per bloeding). De dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen tot maximaal 4 keer per jaar een bloedafname ondergaan. Het bereiken van humane eindpunten is niet te verwachten en deze zijn daarom niet geïndiceerd. De dieren die gebruikt zullen worden zijn speciaal voor gebruik in biomedisch onderzoek gefokt en zijn in sociaal compatibele groepen gehuisvest. De dieren blijven in hun eigen groep. Het gebruik voor deze dierproeven stelt geen nadere eisen of beperkingen aan de huisvesting.

12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. De integriteit van de dieren wordt in geringe mate aangetast door het aanbrengen van de VAP onder anesthesie (bij een deel van de dieren) en door bloedafnames onder sedatie. De VAP zal uiteindelijk weer verwijderd worden, waardoor deze aantasting van voorbijgaande aard is. De dieren zullen derhalve terugkeren naar hun oorspronkelijke toestand, qua gezondheid en welzijn. De dieren blijven in hun eigen groep en kunnen blijvend zelfstandig functioneren en er vindt geen gedragsmatige of mentale aantasting plaats.
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. Handelingen zoals omschreven in de projectaanvraag zullen niet leiden tot het bereiken van een humaan eindpunt.
14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. De in dit project aangevraagde bloedafnames dienen ter verfijning en vermindering van dierproeven en vormen als zodanig een alternatief. Er wordt optimaal gebruik gemaakt van het bloed door bloedafnames voor verschillende onderzoeksvragen te combineren. Het bloed is nodig voor het opzetten en uitvoeren van *in vitro* testen in het kader van *in vivo* studies in apenmodellen voor ernstige infectieziekten bij de mens. Voor het optimaliseren van de apenmodellen kan alleen bloed van apen gebruikt worden.
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. Het aantal dierproeven dat nodig is voor het opzetten en uitvoeren van de diverse *in vitro* experimenten is gebaseerd op de ervaring uit voorafgaande jaren. De inschatting van het aantal dieren waarbij bloedafname middels een VAP plaats vindt is gebaseerd op het totaal aantal benodigde bloedafnames en het feit dat door het gebruik van een VAP in getrainde dieren meerdere kleinere bloedafnames mogelijk zijn, waardoor het aantal benodigde dieren wordt beperkt. Daarnaast is het aantal dieren waarbij bloedafname via venapunctie onder sedatie plaatsvindt gebaseerd op de noodzaak om dieren te gebruiken met specifieke eigenschappen nodig voor het beantwoorden van de vraagstelling van het *in vitro* experiment. Alle bloedafnames worden vooraf gemeld aan de IvD.
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe. De uitvoering is verfijnd door gebruik te maken van sociaal gehuisveste dieren die goed aan mensen gewend zijn. De dieren zijn bovendien getraind om mee te werken aan bepaalde biotechnische handelingen, waardoor ze minder stress ervaren. Bij een deel van de dieren wordt eenmalig in een been een VAP aangebracht en deze dieren worden getraind om vrijwillig het been, waarin de VAP is aangebracht, aan te bieden voor bloedafname zodat stress bij bloedafnames bij deze dieren wordt vermeden. Door gebruik te maken van dieren met een VAP kan het totaal aantal dieren dat wordt ingezet voor bloedafname beperkt worden en is een geringer aantal dieren nog nodig voor bloedafname via venapunctie onder sedatie.

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. N.v.t.

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. In het project worden dieren van beide geslachten gebruikt.
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd. N.v.t., de dieren zullen in leven blijven aan het einde van elke dierproef.
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. Hergebruik wordt toegepast, ook binnen dit project. Hergebruik zal plaats vinden binnen de kaders omtrent dierenwelzijn en wetenschappelijke criteria ten aanzien van de dierproef.

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd? Naar de mening van de DEC beschrijft de niet-technische samenvatting het project inhoudelijk correct en in begrijpelijke taal.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag. Rechtvaardigt het afnemen van bloed van niet-humane primaten voor gebruik in *in vitro* testen ten behoeve van biomedisch onderzoek het ongerief dat de dieren wordt aangedaan? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval essentieel?
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende.

De waarden die voor de samenleving van belang zijn, zijn nieuwe kennis over ernstige infectieziekten (bijvoorbeeld betere diagnostiek, inzichten in pathogenese, nieuwe behandelmethodes en vaccins) en het beperken van het gebruik van apen als proefdier. De bloedafnames die in deze aanvraag zijn beschreven worden uitgevoerd ten behoeve van *in vitro*

assays in de context van biomedisch wetenschappelijk onderzoek in NHP. Dit onderzoek betreft ernstige ziekten bij de mens, zoals AIDS, knokkelkoorts, tuberculose, malaria in NHP proefdiermodellen. De uitkomsten van *in vitro* assays kunnen bijdragen aan onderzoek dat leidt tot een beter begrip van de pathogenese en het ontwikkelen van nieuwe preventieve of therapeutische interventies tegen deze ziekten en zijn daarmee van aanzienlijk belang. Daarnaast wordt concreet invulling gegeven aan de 3Vs: rechtstreeks aan vermindering en verfijning van dierproeven en potentieel aan vervanging door de ontwikkeling van *in vitro* methoden die een bredere toepassing kunnen vinden.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding. Ze zullen hierdoor enig ongemak door sedatie en bloedafnames ondervinden. Bij een aantal dieren wordt een VAP ingebracht. Hier is een kleine operatie voor nodig, maar vervolgens kan van hetzelfde dier zonder sedatie diverse keren bloed worden afgenomen. Het ongerief van zowel de dieren die een VAP krijgen als de dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats vindt wordt ingeschat als "licht". De dieren kunnen in hun eigen groep gehuisvest blijven. Er is geen fysieke, gedragsmatige of mentale aantasting te verwachten waardoor het zelfstandig kunnen functioneren van de dieren zou kunnen worden beïnvloed of hun integriteit wordt aangetast. De dieren ondervinden licht nadeel van de experimenten. De uitkomsten van de *in vitro* experimenten kunnen aanzienlijk bijdragen aan verfijning en uiteindelijk tevens aan vermindering van *in vivo* experimenten, dit is van belang voor proefdieren (dit kunnen andere dieren zijn dan de dieren in deze aanvraag).

De waarden voor het onderzoeksveld zijn het verkrijgen van meer kennis omtrent pathogenese almede werkingsmechanisme van preventieve of therapeutische behandelingen tegen ernstige en levensbedreigende infectieziekten bij de mens. Daarmee is dit onderzoek informatief en van belang.

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

De DEC concludeert dat het nadeel dat de betrokken proefdieren ondervinden te verantwoorden is ten opzichte van het belang voor zowel de samenleving, de onderzoekers, almede de proefdieren (m.n. andere individuen).

Het gebruik van apen is nog steeds nodig voor onderzoek aan voor de mens zeer ernstige infectieziekten. Echter, door toepassing van goede informatieve *in vitro* assays, waarbij gebruik gemaakt wordt van *ex vivo* apen materiaal, kunnen *in vivo* experimenten met apen tot een minimum beperkt worden met een zo groot mogelijke kans op relevante uitkomsten (vermindering en verfijning). De in dit project aangevraagde bloedsamples zullen worden gebruikt voor het opzetten en uitvoeren van diverse assays binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige ziekten bij de mens. Dergelijke assays kunnen in de toekomst ook andere toepassingen vinden, bijvoorbeeld bij andere vormen van wetenschappelijk onderzoek of in de diagnostiek.

De expertise voor het verrichten van deze experimenten is beschikbaar binnen de instelling en bij de betrokken onderzoekers. De vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek zijn ruimschoots aanwezig. Er is ruime ervaring in het afnemen van bloed bij NHP en het uitvoeren van *in vitro* assays met het bloed. Ook de techniek voor het aanbrenge van een VAP is aanwezig en er

is ruime ervaring met positive reinforcement training, nodig voor vrijwillig aanbieden van het been waarin de VAP is aangebracht. De keuze voor de diersoorten sluit aan bij de binnen het instituut gebruikte proefdiermodellen, waarvoor diverse projectvergunningen zijn afgegeven. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in biomedisch onderzoek en worden sociaal gehuisvest. De uit te voeren *in vitro* assays dragen bij aan de 3V-principes. Het nadeel voor de dieren is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Er is veel ervaring met het opzetten en toepassen van op bloed gebaseerde *in vitro* technieken voor karakteriseren van teststoffen en analyseren van responsen. Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

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

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn. 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. Er zijn geen knelpunten ondervonden; de inherente ethische dilemma's zijn hierboven uitgebreid uiteengezet.



Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	50200
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	In vitro onderzoek, verfijning, niet-humane primaten, immunologie, infectieziekten

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Ieder jaar sterven nog miljoenen mensen door infectieziekten zoals aids, infectieuze diarree, malaria, tuberculose en infecties van de lage luchtwegen. Er is dus nog steeds een grote behoefte aan betere vaccinaties en behandelingen. Als er geen geschikte proefdier vrije methodes zijn voor de ontwikkeling van nieuwe vaccinaties en medicijnen, worden hiervoor dierproeven uitgevoerd. Als laatste stap voor introductie bij de mens zijn daarbij soms dierproeven in apen nodig. Om dit onderzoek zo optimaal mogelijk (Verfijning) uit te voeren met zo min mogelijk dieren (Vermindering) en op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk <i>in vitro</i> testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden. Met dit bloed kunnen een aantal aspecten van de interactie tussen de ziekteverwekker en de gastheer worden onderzocht.
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

alsmede de werkzaamheid van nieuwe teststoffen in het bloed. Ook kunnen de resultaten van het *in vitro* onderzoek worden vergeleken met de resultaten verkregen uit (andere) *in vivo* studies. Met deze kennis kunnen we de dierproeven op een betere manier uitvoeren, waardoor mogelijk minder dieren nodig zijn en de resultaten van nog grotere betekenis zijn voor de mens.

Vaak kan van een dier bloed voor meerdere *in vitro* testen worden afgenomen waardoor het aantal benodigde dieren verminderd wordt. Daarom zal bij een deel van de dieren een katheter in de bloedbaan worden geïnstalleerd met daaraan een onderhuids kamertje waaruit eenvoudig bloed kan worden afgenomen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Door het opzetten van adequate *in vitro* testen kan zo veel mogelijk voorkomen worden dat onwerkzame of onveilige teststoffen in apen getest worden. Verder zijn de gegevens uit *in vitro* testen belangrijk voor het zo optimaal mogelijk opzetten, verfijnen of voorbereiden van dierproeven en het begrijpen van de interactie tussen ziekteverwekker en gastheer en leveren mogelijk op den duur een belangrijke bijdrage aan vervanging van de *in vivo* experimenten. De testen dragen bij aan onze kennis omtrent levensbedreigende infectieziekten en het ontwikkelen van nieuwe vaccinaties en therapieën. De resultaten worden gepubliceerd waardoor wetenschappers elders hierop kunnen voortbouwen.

De *in vitro* proeven passen in de maatschappelijke opvattingen over reductie van *in vivo* onderzoek met apen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 100 resusapen en 50 Java apen

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren die geen katheter hebben ondergaan een lichte verdoving voor het verkrijgen van het bloed. Het ontwaken uit de verdoving kan een gevoel van desoriëntatie geven.

De implantatie van de katheter gebeurt operatief onder narcose maar er kan daarna sprake zijn van pijn en daarom worden pijnstillers toegepast.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

Licht

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren blijven in leven

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Het bloed wordt gebruikt om methoden op te zetten of *in vitro* testen uit te voeren met als uiteindelijk doel het verfijnen, verminderen en vervangen van dierproeven met apen. Het opzetten van de *in vitro* testen gebeurt met

doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

materiaal van apen in verband met de vertaling van de resultaten naar de apenmodellen.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de te meten responsen onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. Waar mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed zo gering mogelijk zijn. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde dieren verminderd worden.

4.3 Verfijning

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

Er zijn momenteel verschillende testen in ontwikkeling die het aantal proeven in apen kunnen beperken en die er in de toekomst mogelijk toe kunnen leiden dat er voor de betreffende vraagstelling minder of geen proeven meer gedaan hoeven te worden in apen. Om deze testen te kunnen opzetten en verder te ontwikkelen is op dit moment bloed van apen nodig. Door het toepassen van een katheter met onderhuids afnamekamertje (VAP) in combinatie met het trainen van dieren kan regelmatig een kleine hoeveelheid bloed afgenomen worden zonder sedatie en stress.

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

De dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan biotechnische handelingen zoals het geven van een verdovingsmiddel via injectie in de dijbeenspieren.

Na het operatief inbrengen van de katheter (onder narcose) krijgen de dieren preventief pijnstilling. Bij toepassing van de katheter kunnen de dieren sociaal gehuisvest blijven (het afnamekamertje bevindt zich onderhuids) en kan bloed worden afgenomen zonder sedatie. De dieren worden getraind om hieraan mee te werken en telkens beloond.

Tijdens de studie zullen de dieren worden gemonitord. Mochten er na de studie veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan wordt de veterinaire en gedragsdeskundige hiervan direct op de hoogte gesteld en zullen de benodigde actie ondernomen worden.

Door het gebruik van micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk (bloed)volumen zullen de afname hoeveelheden zo klein mogelijk zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



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.

Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor *in vitro* onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten

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.

Infectieziekten zijn wereldwijd verantwoordelijk voor vele miljoenen doden per jaar. In de top 10 van doodsoorzaken wereldwijd staan infecties van de lage luchtwegen en tuberculose op plaats 4 en 10, respectievelijk, naast ziekten zoals hartaandoeningen, beroerte en Alzheimer. In derdewereldlanden staan aids, infectieuze diarree, malaria, tuberculose alsmede infecties van de lage luchtwegen hoog in de top 10 van doodsoorzaken. Ondanks de grote vooruitgang in het terugdringen van het aantal doden door infecties, staat de wereld voor grote uitdagingen om de gezondheid wereldwijd (Global Health) verder te verbeteren. Vaccinatie is de meest effectieve manier om infectieziekten te bestrijden. Echter, voor veel infectieziekten die momenteel een groot aantal slachtoffers eisen, is nog geen effectief vaccin beschikbaar. Daarom is onderzoek nodig om inzicht te krijgen in de pathogene mechanismen van de ziekteverwekkers met het doel om nieuwe vaccins te vinden. Verder is het, bij gebrek aan effectieve vaccins, noodzakelijk om ook onderzoek te doen naar nieuwe behandelmethoden, omdat veel van de huidige problemen met de bestrijding van de infectieuze ziekten deels ook worden veroorzaakt doordat de huidige behandelingen met stoffen zoals antibiotica, anti-malaria en antivirale middelen onvoldoende werken, onacceptabele bijwerkingen hebben, of doordat resistentie optreedt tegen de huidige antimicrobiële middelen.

Voor enkele infectieuze organismen is het mogelijk om onderzoek te doen in patiënten of vrijwilligers. Echter, wanneer de aard van de te testen behandeling, de mogelijkheden voor het testen van effectiviteit en/of de studies die nodig zijn om de bijbehorende wetenschappelijke vragen te beantwoorden op ethische gronden niet verantwoord zijn in de mens, is proefdieronderzoek nog nodig zolang er nog geen alternatieven voor bestaan. Proefdieronderzoek is vaak belangrijk om verschillende aspecten van gastheer-pathogeen interacties en de effecten van nieuwe vaccins of behandelingen te onderzoeken, die niet onder geldende randvoorwaarden bestudeerd kunnen worden in mensen. Voor die vragen die niet beantwoord kunnen worden in "lagere" diersoorten, zoals knaagdieren of vissen, en/of waar bevestiging nodig is in een model dat de humane situatie het meest benadert, worden in specifieke gevallen niet-humane primaten (NHP) gebruikt. Onderzoek met niet-humane primaten is vaak belangrijk om de vertaalslag naar de mens te kunnen maken (1-3). Zoals beschreven in een recent EU rapport (3) zijn NHP met name belangrijk in onderzoek naar ernstige en levensbedreigende infectieziekten, hersenonderzoek en enkele chronische ziekten. Het onderzoek voor deze aanvraag betreft het onderzoek naar ernstige, levensbedreigende infectieziekten zoals malaria, tuberculose, HIV/AIDS, pandemische influenza en virusinfecties overgebracht door geleedpotigen, zogenoemde Arbo (arthropod borne) virussen zoals Dengue virus, Zika virus en West Nile virus (4-9). Het onderzoeksinstituut heeft uitgebreide ervaring met dit onderzoek en het gebruik van NHP hierin. Het onderzoek richt zich op het testen van nieuwe vaccins, therapieën of medicijnen en op onderzoek naar de mechanismen van infectie en pathogeniteit. Veel aspecten van de ziekten en de behandelingen worden onderzocht in dieren die geïnfecteerd worden met het betreffende pathogeen. In het kader van deze in vivo modellen is in een aantal gevallen in vitro onderzoek met bloed van NHP nodig, bij het opzetten van de juiste assays om een goede beoordeling van effectiviteit van de te testen behandeling mogelijk te maken hetgeen de translatie naar de mens sterk verbeterd, voorafgaande testen voor selectie van dieren voor de studies. Met deze in vitro assays wordt verfijning van de modellen bereikt, kan mogelijk reductie in aantal proefdieren worden bereikt en wordt translatie naar de mens verbeterd.

Om te waarborgen dat in vivo studies alleen worden uitgevoerd onder de meest optimale omstandigheden vinden waar mogelijk eerst *in vitro* studies met bloed of bloedproducten (bijv. cellen, plasma) plaats,

bijvoorbeeld om een nieuw middel te karakteriseren of kruisreactiviteit en/of *in vitro* veiligheid vast te stellen. Daarnaast kan dit bloed gebruikt worden om de meest geschikte dieren voor het vervolg *in vivo* onderzoek te selecteren. De resultaten uit dit *in vitro* onderzoek worden gebruikt om de *in vivo* studies zo optimaal mogelijk uit te voeren met zo min mogelijk dieren.

Het bloed wordt gebruikt voor verschillende aspecten van het *in vitro* onderzoek, waaronder:

- *In vitro* assays die dierproeven kunnen vervangen (10).
- *In vitro* assays waarvan de resultaten kunnen leiden tot verfijning van *in vivo* studie en/of vermindering van het aantal benodigde dieren.
- Inzicht in de werking van immunologische mechanismen in NHP *in vitro* (11-13).
- Vaststellen van de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe teststoffen in NHP *in vitro* en hoe deze zich verhoudt tot de werkzaamheid (14, 15).
- Het beter begrijpen van effecten die gevonden worden in *in vivo* experimenten (16).
- Voor het onderhouden van kweken van malariaparasieten (of andere relevante pathogenen) die gebruikt worden voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en onderzoek naar nieuwe vaccins en antimalariamiddelen voordat deze in relevante apenmodellen verder onderzocht worden (10, 17, 18).
- Het testen van de geschiktheid van individuele dieren voor de beoogde infectiestudie.

Het eerste doel van het gebruik van bloed van gezonde dieren is de verfijning van de dierproeven en het verminderen van de aantallen dieren die nodig zijn voor de *in vivo* testen. Een voorbeeld hierbij is het onderzoek naar malaria. In het onderzoeksinstituut zijn al *in vitro* methoden ontwikkeld voor onderzoek naar bepaalde malariasoorten en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen hiertegen. Hierbij is het aantal dieren dat nodig is voor het onderzoek drastisch verminderd. Om dit aantal nog verder te reduceren moeten specifieke bloedkweken opgezet worden.

Om nieuwe alternatieven voor experimenten in dieren te ontwikkelen en hier verder onderzoek naar te doen is het gebruik van bloed/bloedproducten van de betreffende dieren onontbeerlijk.

Referenties

- [1] 't Hart BA, Bogers WM, Haanstra KG, Verreck FA, Kocken CH. The translational value of non-human primates in preclinical research on infection and immunopathology. *Eur J Pharmacol.* 2015;759:69.
- [2] Phillips KA, Bales KL, Capitanio JP, Conley A, Czoty PW, 't Hart BA, et al. Why primate models matter. *Am J Primatol.* 2014;76(9):801.
- [3] SCHEER. Final Opinion on 'The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices (update 2017)'. 2017 18 May 2018. Report No.
- [4] Dijkman K, Sombroek CC, Vervenne RAW, Hofman SO, Boot C, Remarque EJ, et al. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. *Nat Med.* 2019;25(2):255.
- [5] Pasini EM, Zeeman AM, Voorberg-van der Wel A, Kocken CHM. *Plasmodium knowlesi*: a relevant, versatile experimental malaria model. *Parasitology.* 2018;145(1):56.
- [6] Koopman G, Mooij P, Dekking L, Mortier D, Nieuwenhuis IG, van Heteren M, et al. Correlation between Virus Replication and Antibody Responses in Macaques following Infection with Pandemic Influenza A Virus. *J Virol.* 2015;90(2):1023.
- [7] Mooij P, Koopman G, Drijfhout JW, Nieuwenhuis IG, Beenhakker N, Koestler J, et al. Synthetic long peptide booster immunization in rhesus macaques primed with replication-competent NYVAC-C-KC induces a

- balanced CD4/CD8 T-cell and antibody response against the conserved regions of HIV-1. *J Gen Virol*. 2015;96(Pt 6):1478.
- [8] Mooij P, Koopman G, Mortier D, van Heteren M, Oostermeijer H, Fagrouch Z, et al. Pandemic Swine-Origin H1N1 Influenza Virus Replicates to Higher Levels and Induces More Fever and Acute Inflammatory Cytokines in *Cynomolgus* versus Rhesus Monkeys and Can Replicate in Common Marmosets. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126132.
- [9] Verstrepen BE, Fagrouch Z, van Heteren M, Buitendijk H, Haaksma T, Beenhakker N, et al. Experimental infection of rhesus macaques and common marmosets with a European strain of West Nile virus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(4):e2797.
- [10] Kocken CH, Ozwara H, van der Wel A, Beetsma AL, Mwenda JM, Thomas AW. *Plasmodium knowlesi* provides a rapid in vitro and in vivo transfection system that enables double-crossover gene knockout studies. *Infect Immun*. 2002;70(2):655.
- [11] Koopman G, Beenhakker N, Burm S, Bouwhuis O, Bajramovic J, Sommandas V, et al. Whole blood stimulation with Toll-like receptor (TLR)-7/8 and TLR-9 agonists induces interleukin-12p40 expression in plasmacytoid dendritic cells in rhesus macaques but not in humans. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(1):161.
- [12] Lugo-Villarino G, Troegeler A, Balboa L, Lastrucci C, Duval C, Mercier I, et al. The C-Type Lectin Receptor DC-SIGN Has an Anti-Inflammatory Role in Human M(IL-4) Macrophages in Response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*. 2018;9:1123.
- [13] Haanstra KG, van der Maas MJ, t Hart BA, Jonker M. Characterization of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells in rhesus monkeys. *Transplantation*. 2008;85(8):1185.
- [14] Haanstra KG, Dijkman K, Bashir N, Bauer J, Mary C, Poirier N, et al. Selective blockade of CD28-mediated T cell costimulation protects rhesus monkeys against acute fatal experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2015;194(4):1454.
- [15] Vierboom MP, Ossevoort M, Sick EA, Haanstra K, Jonker M. Induction of allograft tolerance through costimulatory blockade: first selection of drugs in vitro. *Transpl Immunol*. 2003;11(2):215.
- [16] Bertsch NL, Voorberg-van der Wel A, Zeeman AM, Schuierer S, Nigsch F, Carbone W, et al. Transcriptomic analysis reveals reduced transcriptional activity in the malaria parasite *Plasmodium cynomolgi* during progression into dormancy. *Elife*. 2018;7.
- [17] Dembele L, Franetich JF, Lorthiois A, Gego A, Zeeman AM, Kocken CH, et al. Persistence and activation of malaria hypnozoites in long-term primary hepatocyte cultures. *Nat Med*. 2014;20(3):307.
- [18] Zeeman AM, van Amsterdam SM, McNamara CW, Voorberg-van der Wel A, Klooster EJ, van den Berg A, et al. KAI407, a potent non-8-aminoquinoline compound that kills *Plasmodium cynomolgi* early dormant liver stage parasites in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1586.
- [19] Graham ML, Rieke EF, Dunning M, Mutch LA, Craig AM, Zolondek EK, et al. A novel alternative placement site and technique for totally implantable vascular access ports in non-human primates. *J Med Primatol*. 2009;38(3):204.
- [20] Mutch LA, Klinker ST, Janecek JJ, Niewinski MN, Lee RMZ, Graham ML. Long-Term Management of Vascular Access Ports in Nonhuman Primates Used in Preclinical Efficacy and Tolerability Studies. *J Invest Surg*. 2018:1.

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 hoofddoel van dit project is het verkrijgen van bloed van gezonde apen om daarmee *in vitro* testen op te zetten, met name als vooronderzoek voor het opzetten/uitvoeren van apenmodellen ten behoeve van voorkoming of genezing van ernstige en levensbedreigende infectieziekten. De onderzoeksdoelen betreffen: 1) ondersteuning en verfijning van *in vivo* studies en vermindering van het aantal dieren dat nodig is voor deze studies; 2) Het opzetten en uitvoeren van *in vitro* studies om resultaten uit *in vivo* studies beter te begrijpen en 3)

specifieke parasietkweken aan te houden. Alle studies hebben betrekking op het beantwoorden van wetenschappelijk vragen met betrekking tot mechanismen en bestrijding van infectieziekten van de mens. Afhankelijk van de ziekte en de vraagstelling worden de resusaap (*Macaca mulatta*) of de Java aap (*Macaca fascicularis*) gebruikt. Waar mogelijk wordt het bloed van 1 dier voor meerdere testen gebruikt.

Binnen het instituut bestaat uitgebreide ervaring met het werken met niet-humane primaten en grote expertise op het gebied van *in vitro* methoden. De infrastructuur en de expertise zijn aanwezig om deze studie veilig en binnen de gestelde termijn uit te voeren.

Door het afnemen van bloed voor een brede range aan infectieziekten te combineren in 1 project, creëert dit project meerwaarde, omdat op deze manier minder dieren nodig zijn dan wanneer voor elke ziekte een aparte aanvraag ingediend wordt. Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Dus de af te nemen hoeveelheden zullen in de meeste gevallen klein zijn. Hierdoor kan meestal van één dier bloed voor meerdere *in vitro* studies afgenomen worden waardoor het aantal benodigde dieren lager is. Verder kunnen plasma, de rode bloedcellen en de *perifere bloed mononucleaire cellen* (PBMCs) van elkaar worden gescheiden. De rode bloedcellen kunnen gebruikt worden voor malariakweken en de PBMC's en plasma voor het onderzoeken van immunologische vraagstukken, bijvoorbeeld in het kader van tuberculose of nieuwe virale infecties.

3.3 Belang

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

In het onderzoek naar levensbedreigende en ernstige infectieziekten zijn voor specifieke vragen *in vivo* studies in NHP nodig. Om deze studies zo optimaal mogelijk uit te kunnen voeren met zo min mogelijk dieren worden zo veel mogelijk vooraf *in vitro* studies uitgevoerd. *In vitro* studies worden ook gedaan om resultaten uit *in vivo* studies beter te begrijpen en mechanismen te ontrafelen. Ook zijn deze studies soms nodig om specifieke pathogenen die nodig zijn voor het onderzoek in kweek te houden. Omdat de assays als vooronderzoek voor NHP modellen worden gebruikt of het verklaren van resultaten in deze modellen zijn hiervoor het bloed of bloedproducten van NHP nodig. Het directe wetenschappelijk belang van deze vergunningaanvraag is opzetten en/of uitvoeren van deze *in vitro* assays waarmee wetenschappelijke vragen met betrekking tot het biomedisch onderzoek kunnen worden beantwoord. Het uiteindelijke wetenschappelijk belang is het begrijpen en ontrafelen van mechanismen van voor de mens levensbedreigende infectieziekten met een zo minimaal en optimaal mogelijk gebruik van apen waarbij interventies ontwikkeld kunnen worden ter voorkoming en/of behandeling van deze ziekten. De resultaten zullen worden gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. **Omdat de *in vitro* testen uitgevoerd worden in het kader van NHP studies is het bloed van NHP essentieel en kan dit niet vervangen worden door humaan bloed of bloed van andere diersoorten.**

Opzetten en/of toepassen van *in vitro* testen voor ziekten bij de mens draagt bij aan de breed gedragen maatschappelijke ideeën over verfijning en reductie van *in vivo* onderzoek bij niet-humane primaten. De verzamelde kennis zal bijdragen aan het verder ontwikkelen van deze testen. Daarnaast levert de kennis uit deze testen potentieel een bijdrage aan het bestrijden van deze ziekten.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Binnen het onderzoeksinstituut wordt onderzoek gedaan naar verschillende infectieziekten. Afhankelijk van de ziekte en vraagstelling wordt gekozen voor een specifiek model en species. Waar mogelijk of nodig

wordt eerst voorwerk gedaan met cellijnen of bloedproducten welke al eerder zijn opgeslagen. Daarna worden de criteria bepaald waaraan de dieren moeten voldoen (bijvoorbeeld geen eerdere experimentele infectie met de veroorzaker van de te onderzoeken infectieziekte). Waar mogelijk zal het bloed worden afgenomen van dieren met een VAP. De dierenarts zal in overleg met de koloniemanager dieren selecteren die hiervoor kunnen worden gebruikt. De apen worden niet gedood en kunnen in de kolonie blijven.

Door het zo veel mogelijk gebruiken van micro-methodes zal het vaak mogelijk zijn om het afgenomen bloed van een dier voor meerdere doelen te gebruiken en tot een minimum te beperken.

Het ongerief van een bloedafname wordt voornamelijk veroorzaakt door het bijkomen uit de sedatie. Om het aantal sedaties zo veel mogelijk te verminderen zullen Vascular Access Ports (VAPs) worden geïnstalleerd bij een deel van de dieren (19, 20). Met behulp van deze VAPs kan bij getrainde dieren regelmatig bloed worden afgenomen zonder sedatie. VAPs worden ook bij kinderen en volwassenen gebruikt wanneer er frequent medicatie intraveneus moet worden toegediend of frequent bloed moet worden afgenomen. Over het algemeen treden hierbij nauwelijks complicaties op en is dit een zeer betrouwbare techniek. Deze methode is ook geoptimaliseerd voor gebruik in makaken, en de VAP kan zonder problemen gebruikt worden gedurende een periode van vele jaren (20).

Die dieren die een VAP geïmplanteerd krijgen zijn dus specifiek aangewezen voor het geven van bloed. Door het verkrijgen van bloed voor meerdere infectieziekten te combineren, kan met een kleinere groep dieren met VAPs worden volstaan dan wanneer voor elke infectieziekte apart een pool met apen beschikbaar gemaakt moet worden.

Naast de pool met dieren met VAPs, zal ook van andere dieren (zonder VAP) incidenteel bloed moeten worden verkregen. Dit is soms noodzakelijk om de verschillende aspecten van het onderzoek zoals beschreven onder 3.1 te kunnen uitvoeren met dieren die moeten voldoen aan criteria waaraan de apen met een VAP niet aan voldoen, bijvoorbeeld als de genetische, fysiologische of immunologische eigenschappen van een dier bepalend zijn voor de werking van een nieuwe teststof, zullen hiervoor de geschikte dieren moeten worden geselecteerd, ook als zij geen deel uitmaken van de pool van dieren met een VAP.

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

Eerst worden dieren geselecteerd die geschikt zijn voor de implantatie van de VAP. Na een herstelperiode kunnen de dieren bij toerbeurt geselecteerd worden voor bloedafname ten behoeve van onderzoek naar infectieziekten waarbij bloed afgenomen kan worden zonder sedatie van de hiervoor getrainde dieren. Tevens worden incidenteel dieren geselecteerd die geen VAP geïmplanteerd krijgen. Zij zullen bloed doneren middels een venapunctie onder sedatie.

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.

NVT

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Het verkrijgen van bloed van makaken
2	

3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Het verkrijgen van bloed van makaken

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het doel van de dierproef die in deze bijlage wordt beschreven is het verkrijgen van bloed van makaken ten behoeve van *in vitro* onderzoek naar levensbedreigende infectieziekten. Het bloed kan op 2 manieren verkregen worden:

- van dieren die met als doel regelmatig bloedafnames zonder sedatie te kunnen ondergaan, daarvoor een Vascular Access Port (VAP) geïnstalleerd krijgen (1, 2), of
- van dieren waarvan incidenteel bloed zal worden afgenomen onder sedatie, omdat die dieren bepaalde genetische, fysiologische of immunologische kenmerken hebben die noodzakelijk zijn voor het onderzoek aan specifieke infectieziekten en/of geneesmiddelen. Dit is bijvoorbeeld nodig om dieren te selecteren voor latere *in vivo* studies waarmee de beste resultaten verkregen kunnen worden.

Het voordeel van een VAP is dat van dieren regelmatig wat bloed afgenomen kan worden zonder dat de dieren hiervoor verdoofd hoeven te worden. Bovendien voorkomt de VAP dat er steeds een ader aangeprikt moet worden. Uit de literatuur en gegevens van collega's in de VS is bekend dat deze VAPs in makaken gedurende meerdere jaren optimaal bruikbaar blijven zonder problemen te veroorzaken.

In beide gevallen zal de dierenarts in overleg met de koloniemanager dieren selecteren die hiervoor kunnen worden gebruikt.

Voorafgaand aan de implantatie van de VAP, wordt een aantal dieren getraind om mee te werken aan het vrijwillig presenteren van het been. Training gebeurt door middel van Positive Reinforcement Training (PRT). Uit de dieren met gebleken geschiktheid voor het meewerken aan de handeling worden de dieren geselecteerd waarbij de VAP wordt geïnstalleerd conform eerder uitgebreid beschreven en geaccepteerde methoden (1,2). Het slangetje van de VAP wordt in een vene gebracht en gefixeerd. De andere kant, die bestaat uit een kamertje met een doorsteekbare membraan, wordt onderhuids aangebracht op een plaats die dunbehaard is. De installatie van de VAP gebeurt onder anesthesie en postoperatieve analgesie wordt toegepast. Na een herstelperiode kan bloed worden afgenomen bij de dieren via de VAP. Daarbij wordt eerst de infuusvloeistof weggenomen die de vorige keer tot besluit is aangebracht, daarop volgt het bloedmonster en tenslotte wordt het systeem weer opgevuld met infuusvloeistof met daarin antistollingsmiddel. Al deze handelingen worden aseptisch uitgevoerd en het dier wordt telkens beloond voor de medewerking.

Dieren waarbij incidenteel bloed wordt afgenomen, worden gebloed middels een venapunctie onder sedatie. In beide gevallen worden de apen niet gedood en blijven in de kolonie.

Het bloed wordt gebruikt voor verschillende aspecten van het *in vitro* onderzoek, waaronder:

- *In vitro* assays die dierproeven kunnen vervangen of verfijnen of resulteren in vermindering van het benodigde aantal dieren voor *in vivo* studies.
- Inzicht in de werking van immunologische mechanismen in NHP *in vitro*
- Vaststellen van de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe teststoffen in NHP en hoe deze zich verhoudt tot de werkzaamheid waardoor gerichter besloten kan worden of en hoe *in vivo* studies opgezet moeten worden.
- Het beter begrijpen van effecten die gevonden worden in *in vivo* experimenten (16).
- Voor het onderhouden van kweken van malariaparasieten (of andere relevante pathogenen) die gebruikt worden voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en onderzoek naar nieuwe vaccins en antimalariamiddelen voordat deze in relevante apenmodellen verder onderzocht worden.
- Het testen van de geschiktheid van individuele dieren voor de beoogde studie.

Referenties

- [1] Graham ML, Rieke EF, Dunning M, Mutch LA, Craig AM, Zolondek EK, et al. A novel alternative placement site and technique for totally implantable vascular access ports in non-human primates. *J Med Primatol.* 2009;38(3):204.
- [2] Mutch LA, Klinker ST, Janecek JJ, Niewinski MN, Lee RMZ, Graham ML. Long-Term Management of Vascular Access Ports in Nonhuman Primates Used in Preclinical Efficacy and Tolerability Studies. *J Invest Surg.* 2018:1.

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.

- Installatie van de VAP is eenmalig. De duur van de periode waarin een VAP gebruikt kan worden lijkt onbegrensd (1, 2). Echter, mocht of de VAP niet meer werken, of een dier is niet langer geschikt om bloed te doneren, dan kan de VAP probleemloos verwijderd worden. Het dier blijft dan in de kolonie.
- **Dieren waarbij een VAP geïnstalleerd wordt kan afhankelijk van de onderzoeksvragen meerdere keren per maand bloed afgenomen worden. De dieren blijven in de kolonie.**
- Dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen eenmalig of enkele keren (max. 4) per jaar bloedafnames ondergaan. Tijdens de recovery van de sedatie zullen de makaken worden gemonitord. De dieren blijven in de kolonie.

- In alle gevallen (met VAP of onder sedatie) zal de totale hoeveelheid afgenomen bloed het maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.

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

Voor inzicht in de werking van immunologische processen in vergelijking met literatuur of humaan *in vitro* werk, zal op basis van een inschatting van de spreiding tussen de dieren van het te onderzoeken immunologische fenomeen worden bepaald van hoeveel dieren bloed nodig is om een goed beeld te krijgen van het respectievelijke fenomeen. De ervaring leert dan dit, afhankelijk van de exacte vraagstelling, dit maximaal 5 dieren betreft, afhankelijk van de infectieziekte en exacte onderzoeksvraag. Voor het aanhouden van kweken van bijv. malariaparasieten is per afname bloed van 1 dier voldoende, voor het karakteriseren van kruisreactiviteit of effectiviteit van nieuwe stoffen kunnen maximaal 5 dieren nodig zijn om mogelijke variatie aan te kunnen tonen.

Het aantal dieren dat gebruikt wordt om bloed van af te nemen is lager is dan het aantal benodigde bloedafnames voor *in vitro* studies, omdat per dier bloed afgenomen kan worden om meerdere *in vitro* bepalingen uit te voeren en verschillende processen tegelijk mee te kunnen onderzoeken.

De hoeveelheid af te nemen bloed is afhankelijk van de uit te voeren testen en zal steeds onderbouwd worden. De hoeveelheid zal in ieder geval niet het maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.

B. De dieren

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

Voor dit project zullen volwassen resusapen (*Macaca mulatta*) en Java-apen (*Macaca fascicularis*) van beide geslachten worden gebruikt. Beide soorten makaken worden in het onderzoeksinstituut gebruikt voor *in vivo* studies en materialen voor *in vitro* testen zijn daarom ook van beide soorten nodig.

Alle dieren zullen afkomstig zijn uit de eigen fok-kolonie.

Voor de VAP wordt er van uit gegaan dat de dieren gedurende langere tijd in studie zullen zijn, zoals beschreven onder A, en zijn er gedurende de looptijd van de vergunning relatief weinig dieren nodig. Het aantal aanvragen naar dieren met speciale kenmerken is in het verleden gemiddeld rond de 10-20 dieren per jaar geweest, met name resusapen. Gebaseerd op deze eerdere ervaring en verwachtingen zullen in de periode van 5 jaar maximaal 25 resusapen en 15 Java apen een VAP krijgen terwijl voor incidentele bloedingen wordt verwacht dat maximaal 75 resusapen en 35 Java apen nodig zullen zijn. Alle bloedafnames worden vooraf gemeld aan de IvD.

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.

Gezien de lange levensduur van deze apensoorten is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien er sprake is van hergebruik, zal dit plaatsvinden binnen de wettelijke kaders zoals beschreven in art. 1° van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting.

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging

Voor de *in vitro* testen is bloed van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor studies in apenmodellen en die leiden tot verfijning van het model alsmede tot vermindering van het aantal benodigde dieren, het kweken van (aap-specifieke) pathogenen of het verkrijgen van *in vitro* gegevens waardoor bijvoorbeeld de *in vivo* verkregen data beter begrepen kunnen worden. Omdat dit specifieke apenmodellen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens.

Vermindering

Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de individuele parameters onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. In zo ver mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed tot het minimum beperkt worden. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde bloeddonoren zo klein mogelijk worden gehouden.

Verfijning

Om stress waar mogelijk te vermijden zijn de dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening. De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd. Het ongerief van het afnemen van bloed wordt voornamelijk veroorzaakt door het ontwaken uit de sedatie. Door het gebruik van een VAP in zeer goed getrainde dieren, wordt dit ongerief voor een zeer groot deel beperkt. De dieren worden telkens beloond (positive reinforcement).

Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de veterinaire en de diertrainer/gedragsdeskundige hiervan op de hoogte gesteld en zullen passende maatregelen genomen worden.

De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa.

Zowel bij PRT als bij welzijnsobservaties wordt ook in de vorm van interactie en het aanbieden van verrijking (food en non-food) een zo optimaal mogelijk welzijn van de proefdieren nagestreefd.

Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Ook wordt ernaar gestreefd om indien geen volbloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte bloedcellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te gebruiken.

De dieren blijven zo veel mogelijk gehuisvest in groepskooien met vrij toegang tot binnen- en buitenverblijf in de kolonie.

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.

invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening.

De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd.

Bij implantatie van de VAP wordt postoperatieve analgesie gegeven.

Er worden geen nadelige milieueffecten verwacht.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

NVT

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Preventieve postoperatieve pijnbestrijding wordt standaard toegepast na implantatie van de VAP. De dieren zullen goed worden geobserveerd. Indien er signalen zijn dat een dier na de standaardperiode niet vrij is van pijn, wordt de periode waarin pijnbestrijding wordt gegeven verlengd. Mochten dieren onverwacht negatief reageren op de VAP (bijv. zelfbijten, krabben) of als er ontstekingen optreden dan zal in overleg met de dierenarts worden besloten de VAP te verwijderen en wordt het dier uit studie genomen, maar wel in de kolonie blijven.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- 1) Ongerief door het ontwaken uit sedatie.
- 2) Infecties bij implantatie of gebruik van de VAP.

3) Wanneer in het afgenomen bloed afwijkingen worden waargenomen wordt de diagnostiek uitgebreid met oog op de gezondheid van het dier.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ontwakken uit sedatie kan een gevoel van desoriëntatie geven.
Bij een implantaat kan een eventuele lokale infectie chronisch worden en de diergezondheid aantasten.

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

- 1) Eventuele bijverschijnselen na sedatie kunnen niet worden geantagoneerd. Door de dieren gebaseerd op lichaamsgewicht te sederen wordt de hoeveelheid gebruikte sedatie middel zo laag mogelijk gehouden. De dieren worden 16-18 uur voor aanvang van de procedure nuchter gehouden om te voorkomen dat ze overgeven en aspireren na sedatie.
- 2) Eventuele infecties zullen worden behandeld met antibiotica en, als dat onvoldoende effect heeft, wordt de VAP verwijderd. In het algemeen verdwijnt dan de ontsteking.

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.

Dergelijke omstandigheden worden niet voorzien maar bij problemen met diergezondheid of dierenwelzijn die voortduren wordt het betreffende dier uit de proef genomen. Het dier wordt dan uit proef genomen en, afhankelijk van het advies van de dierenarts wordt het dier behandeld en wordt indien nodig een eventuele VAP verwijderd. Het dier wordt onder observatie gehouden totdat de situatie is genormaliseerd. Alleen als de dierenarts verwacht dat gezondheid of welzijn niet zullen herstellen wordt het dier om welzijnsredenen gedood.

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

nvt

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.

100% licht

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.

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

Van: [redacted]
Aan: [redacted]
Onderwerp: Toewijzing AVD [redacted]
Datum: dinsdag 30 juli 2019 17:05:30
Bijlagen: [image001.png](#)

22

1^e [redacted]
2^e [redacted]

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 30 juli 2019 16:16
Aan: Info-zbo ; [redacted]
Onderwerp: DEC-advies AVD [redacted]
Hoi [redacted]
Er is een nieuw DEC-advies binnen
Groeten [redacted]

21

Van: Info-zbo
Verzonden: dinsdag 30 juli 2019 16:16
Aan: [redacted] > ; info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: RE: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted]
Beste [redacted]
De stukken en het advies zijn in goede orde ontvangen. Hartelijk dank hiervoor.
Groeten [redacted]

20

Van: [redacted]
Verzonden: dinsdag 30 juli 2019 14:10
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD [redacted]
Geachte leden van de CCD,
Hierbij zend ik u het advies van de [redacted] betreffende aanvraag projectvergunning AVD [redacted]. Tevens zijn bijgesloten die onderdelen van de aanvraag die naar aanleiding van de vragen van de DEC gewijzigd zijn en waar dit advies dus betrekking op heeft.
Vriendelijke groeten,

15

[redacted]
NB. Het is niet gelukt om de documenten met Fileseclore te coderen. De inlognaam ([redacted]) die ik altijd gebruikte werd door het programma geweigerd.



[redacted]
[redacted]
[redacted] [www](#) [redacted]

[redacted]



Advies aan CCD

Datum 06 augustus 2019

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD **20198384**

Instelling: **Biomedical Primate Research Centre**

Onderzoeker: **Prof. J. Langermans**

Project: Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten

Aanvraagnummer: AVD **20198384**

Betreft: Nieuwe aanvraag

Categorieën: Fundamenteel onderzoek
Translatieel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces



De aanvrager is de volgende vragen gesteld:

- In 3.1 van de NTS beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk in vitro testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?

- U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch inplanten van katheters of biomedische voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezenders, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?

Wanneer de reactie van de aanvrager is ontvangen zal deze aan de DEC worden gestuurd. Wanneer de aanvrager het ongerief heeft aangepast naar matig, zal de DEC worden gevraagd of haar ethische afweging hierdoor verandert.

Wanneer de aanvrager bij zijn standpunt van licht ongerief blijft, zal de

Overzicht van opmerkingen bij AdviesNotaCCD_1 (met annotaties) (6-8-2019).pdf

Pagina: 1

Auteur: Onderwerp: Notitie Datum: 8-8-2019 13:04:46
is dit

	DEC gevraagd worden waarom zij, in afwijking van wat in de EU-richtlijn staat, tot de ongeriefscategorie "licht" zijn gekomen.			
Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		100	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten
	Java-apen (Macaca fascicularis)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

Er wordt gebruik gemaakt van niet-humane primaten. De noodzaak hiervoor is voldoende beschreven.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Rhesusapen (Macaca mulatta): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Java-apen (Macaca fascicularis): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft onderzoek met niet-humane primaten.

2 DEC advies

DEC-advies	<p>De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld over o.a. : de doelen waarvoor bloed wordt gebruikt en de samenhang van deze doelen, gebruik van humaan bloed als alternatief, nadere onderbouwing voor aantal dieren waarbij voor het plaatsen van een VAP voor bloedafname wordt gekozen versus het aantal dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats moet vinden, waarom bij dieren met een VAP niet vaker bloedafname kan plaats vinden, aangezien dit met relatief minder stress gepaard gaat dan bij bloedafname onder sedatie.</p> <p>- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag</p> <p>Citaat C4 (doelstelling): De uiteindelijke doelen zijn: preventie en behandeling van ernstige of levensbedreigende infectieziekten bij de mens, het vergroten van wetenschappelijke kennis omtrent voor de mens</p>
-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

belangrijke ziekten, verfijning van lopende apenmodellen en vermindering van het gebruik van NHP in in vivo experimenten.

Citaat C9 (bijzondere categorieën): Het experiment wordt uitgevoerd met niet-humane primaten, namelijk Java apen (*Macaca fascicularis*) en resus apen (*Macaca mulatta*). Onderzoek naar voor de mens bedreigende infectieziekten wordt in vivo in deze diersoorten uitgevoerd, vergelijking tussen in vivo en in vitro experimenten vindt logischerwijs plaats met dezelfde diersoort.

In principe kunnen dieren gebruikt worden die al eerder in een andere studie zijn gebruikt, mits de voorafgaande experimenten niet interfereren met de huidige vraagstelling. Dieren die in het kader van deze aanvraag worden gebruikt kunnen daarna ofwel in ditzelfde project, danwel in een ander project worden ingezet. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

Citaat C11: Het ongerief is op basis van ervaring met bloedafname correct als licht ingeschat. Installatie van de VAP vindt operatief plaats. De aanleg is eenmalig en vindt onder sedatie plaats met preventieve postoperatieve pijnbestrijding. Ook zijn mogelijke problemen met de VAP voldoende in kaart gebracht en maatregelen voorzien. Op basis van ervaring in andere instituten met het aanbrengen van de VAP in NHP en ervaringen in de mens is het ongerief terecht als licht ingeschat. Er is sprake van structureel hergebruik, waarbij elke keer gering ongerief wordt geanticipeerd. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal beperkt worden tot maximaal 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding). De dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen tot maximaal 4 keer per jaar een bloedafname ondergaan. Het bereiken van humane eindpunten is niet te verwachten en deze zijn daarom niet geïndiceerd. De dieren die gebruikt zullen worden zijn speciaal voor gebruik in biomedisch onderzoek gefokt en zijn in sociaal compatibele groepen gehuisvest. De dieren blijven in hun eigen groep. Het gebruik voor deze dierproeven stelt geen nadere eisen of beperkingen aan de huisvesting.

Citaat C14 (vervanging): De in dit project aangevraagde bloedafnames dienen ter verfijning en vermindering van dierproeven en vormen als zodanig een alternatief. Er wordt optimaal gebruik gemaakt van het bloed door bloedafnames voor verschillende onderzoeksvragen te combineren. Het bloed is nodig voor het opzetten en uitvoeren van in vitro testen in het kader van in vivo studies in apenmodellen voor ernstige infectieziekten bij de mens. Voor het optimaliseren van de apenmodellen kan alleen bloed van apen gebruikt worden.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Rechtvaardigt het afnemen van bloed van niet-humane primaten voor gebruik in in vitro testen ten behoeve van biomedisch onderzoek het ongerief dat de dieren wordt aangedaan? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval essentieel?

2. De waarden die voor de samenleving van belang zijn, zijn nieuwe kennis over ernstige infectieziekten (bijvoorbeeld betere diagnostiek, inzichten in pathogenese, nieuwe behandelmethodes en vaccins) en het beperken van het gebruik van apen als proefdier. De bloedafnames die in deze aanvraag zijn beschreven worden uitgevoerd ten behoeve van in vitro assays in de context van biomedisch wetenschappelijk onderzoek in NHP. Dit onderzoek betreft ernstige ziekten bij de mens, zoals AIDS, knokkelkoorts, tuberculose, malaria in NHP proefdiermodellen. De uitkomsten van in vitro assays kunnen bijdragen aan onderzoek dat leidt tot een beter begrip van de pathogenese en het ontwikkelen van nieuwe preventieve of therapeutische interventies tegen deze ziekten en zijn daarmee van aanzienlijk belang. Daarnaast wordt concreet invulling gegeven aan de 3Vs: rechtstreeks aan vermindering en verfijning van dierproeven en potentieel aan vervanging door de ontwikkeling van in vitro methoden die een bredere toepassing kunnen vinden.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding. Ze zullen hierdoor enig ongemak door sedatie en bloedafnames ondervinden. Bij een aantal dieren wordt een VAP ingebracht. Hier is een kleine operatie voor nodig, maar vervolgens kan van hetzelfde dier zonder sedatie diverse keren bloed worden afgenomen. Het ongerief van zowel de dieren die een VAP krijgen als de dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats vindt wordt ingeschat als "licht". De dieren kunnen in hun eigen groep gehuisvest blijven. Er is geen fysieke, gedragsmatige of mentale aantasting te verwachten waardoor het zelfstandig kunnen functioneren van de dieren zou kunnen worden beïnvloed of hun integriteit wordt aangetast. De dieren ondervinden licht nadeel van de experimenten. De uitkomsten van de in vitro experimenten kunnen aanzienlijk bijdragen aan verfijning en uiteindelijk tevens aan vermindering van in vivo experimenten, dit is van belang voor proefdieren (dit kunnen andere dieren zijn dan de dieren in deze aanvraag).

De waarden voor het onderzoeksveld zijn het verkrijgen van meer kennis omtrent pathogenese almede werkingsmechanisme van preventieve of

therapeutische behandelingen tegen ernstige en levensbedreigende infectieziekten bij de mens. Daarmee is dit onderzoek informatief en van belang.

3. De DEC concludeert dat het nadeel dat de betrokken proefdieren ondervinden te verantwoorden is ten opzichte van het belang voor zowel de samenleving, de onderzoekers, alsmede de proefdieren (m.n. andere individuen).

Het gebruik van apen is nog steeds nodig voor onderzoek aan voor de mens zeer ernstige infectieziekten. Echter, door toepassing van goede informatieve in vitro assays, waarbij gebruik gemaakt wordt van ex vivo apen materiaal, kunnen in vivo experimenten met apen tot een minimum beperkt worden met een zo groot mogelijke kans op relevante uitkomsten (vermindering en verfijning). De in dit project aangevraagde bloedsamples zullen worden gebruikt voor het opzetten en uitvoeren van diverse assays binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige ziekten bij de mens. Dergelijke assays kunnen in de toekomst ook andere toepassingen vinden, bijvoorbeeld bij andere vormen van wetenschappelijk onderzoek of in de diagnostiek.

De expertise voor het verrichten van deze experimenten is beschikbaar binnen de instelling en bij de betrokken onderzoekers. De vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek zijn ruimschoots aanwezig. Er is ruime ervaring in het afnemen van bloed bij NHP en het uitvoeren van in vitro assays met het bloed. Ook de techniek voor het aanbrengen van een VAP is aanwezig en er is ruime ervaring met positive reinforcement training, nodig voor vrijwillig aanbieden van het been waarin de VAP is aangebracht. De keuze voor de diersoorten sluit aan bij de binnen het instituut gebruikte proefdiermodellen, waarvoor diverse projectvergunningen zijn afgegeven. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in biomedisch onderzoek en worden sociaal gehuisvest. De uit te voeren in vitro assays dragen bij aan de 3V-principes. Het nadeel voor de dieren is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Er is veel ervaring met het opzetten en toepassen van op bloed gebaseerde in vitro technieken voor karakteriseren van teststoffen en analyseren van responsen. Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt.

Het DEC advies is Positief

	Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
--	----------------------------------------------------

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies	
-----------------------------	--

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C-vragen.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling	
---------------------	--

Doelstelling	
--------------	--

Citaat: Het hoofddoel van dit project is het verkrijgen van bloed van gezonde apen om daarmee in vitro testen op te zetten, met name als vooronderzoek voor het opzetten/uitvoeren van apenmodellen ten behoeve van voorkoming of genezing van ernstige en levensbedreigende infectieziekten. De onderzoeksdoelen betreffen: 1) ondersteuning en verfijning van in vivo studies en vermindering van het aantal dieren dat nodig is voor deze studies; 2) Het opzetten en uitvoeren van in vitro studies om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en 3) specifieke parasietkweken aan te houden. Alle studies hebben betrekking op het beantwoorden van wetenschappelijk vragen met betrekking tot mechanismen en bestrijding van infectieziekten van de mens.

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>Citaat: In het onderzoek naar levensbedreigende en ernstige infectieziekten zijn voor specifieke vragen in vivo studies in NHP nodig. Om deze studies zo optimaal mogelijk uit te kunnen voeren met zo min mogelijk dieren worden zo veel mogelijk vooraf in vitro studies uitgevoerd. In vitro studies worden ook gedaan om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en mechanismen te ontrafelen. Ook zijn deze studies soms nodig om specifieke pathogenen die nodig zijn voor het onderzoek in kweek te houden. Omdat de assays als vooronderzoek voor NHP modellen worden gebruikt of het verklaren van resultaten in deze modellen zijn hiervoor het bloed of bloedproducten van NHP nodig. Het directe wetenschappelijk belang van deze vergunningaanvraag is opzetten en/of uitvoeren van deze in vitro assays waarmee wetenschappelijke vragen met betrekking tot het biomedisch onderzoek kunnen worden beantwoord. Het uiteindelijke wetenschappelijk belang is het begrijpen en ontrafelen van mechanismen van voor de mens levensbedreigende infectieziekten met een zo minimaal en optimaal mogelijk gebruik van apen waarbij interventies ontwikkeld kunnen worden ter voorkoming en/of behandeling van deze ziekten. De resultaten zullen worden gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. Omdat de in vitro testen uitgevoerd worden in het kader van NHP studies is het bloed van NHP essentieel en kan dit niet vervangen worden door humaan bloed of bloed van andere diersoorten.</p> <p>Opzetten en/of toepassen van in vitro testen voor ziekten bij de mens draagt bij aan de breed gedragen maatschappelijke ideeën over verfijning en reductie van in vivo onderzoek bij niet-humane primaten. De verzamelde kennis zal bijdragen aan het verder ontwikkelen van deze testen. Daarnaast levert de kennis uit deze testen potentieel een bijdrage aan het bestrijden van deze ziekten.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<div style="border: 1px solid red; height: 15px; width: 100%;"></div>
Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	<p>Citaat uit DEC advies: ...De onderzoekers betrokken bij deze projecten hebben veel ervaring met het opzetten en toepassen van diverse in vitro technieken gebaseerd op gebruik van bloed van niet-humane primaten, zoals blijkt uit de reeds verleende projectvergunningen en de geciteerde literatuur. Ook is op het instituut voldoende ervaring aanwezig voor het verrichten van de benodigde operatieve ingreep voor het plaatsen van de VAP.</p> <p>Het secretariaat heeft <div style="border: 1px solid red; display: inline-block; width: 200px; height: 15px;"></div></p> <div style="border: 1px solid red; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>

3V's

Vervanging	
	3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor de in vitro testen is bloed van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor studies in apenmodellen en die leiden tot verfijning van het model alsmede tot vermindering van het aantal benodigde dieren, het kweken van (aap-specifieke) pathogenen of het verkrijgen van in vitro gegevens waardoor bijvoorbeeld de in vivo verkregen data beter begrepen kunnen worden. Omdat dit specifieke apenmodellen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens.
Verminderen	
	3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de individuele parameters onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. In zo ver mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed tot het minimum beperkt worden. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde bloeddonoren zo klein mogelijk worden gehouden.

Verfijnen	
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Om stress waar mogelijk te vermijden zijn de dieren zijn getraind om in de thuishok zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening. De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd</p> <p>Het ongerief van het afnemen van bloed wordt voornamelijk veroorzaakt door het ontwaken uit de sedatie. Door het gebruik van een VAP in zeer goed getrainde dieren, wordt dit ongerief voor een zeer groot deel beperkt. De dieren worden telkens beloond (positive reinforcement). Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de veterinaire en de diertrainer/gedragsdeskundige hiervan op de hoogte gesteld en zullen passende maatregelen genomen worden.</p> <p>De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa. Zowel bij PRT als bij welzijnsobservaties wordt ook in de vorm van interactie en het aanbieden van verrijking (food en non-food) een zo optimaal mogelijk welzijn van de proefdieren nagestreefd.</p> <p>Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Ook wordt ernaar gestreefd om indien geen volbloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte bloedcellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te gebruiken.</p> <p>De dieren blijven zo veel mogelijk gehuisvest in groepskooien met vrij toegang tot binnen- en buitenverblijf in de kolonie.</p>

3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken:

Hergebruik Er is sprake van hergebruik van dieren.

3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Gezien de lange levensduur van deze apensoorten is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien er sprake is van hergebruik, zal dit plaatsvinden binnen de wettelijke kaders zoals beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting.

Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	Nee	

Naam proef		
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	HEP: Worden niet verwacht	
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerief: 100,0% Licht	
Java-apen (Macaca fascicularis)	Ongerief: 100,0% Licht	

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch inplanten van katheters als matig ingeschaald.

5 Samenvatting

Deze aanvraag bevat voldoende informatie over de doelstelling het belang en de 3V's om tot een besluit te komen. Het DEC advies kan hieraan ten grondslag liggen.

Er wordt gebruik van maakt van niet-humane primaten. De noodzaak hiertoe wordt voldoende beschreven.

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch inplanten van katheters als matig ingeschaald. De aanvrager en de DEC is gevraagd waarom zij, in afwijking van de EU-richtlijn, het ongerief als licht inschatten. De DEC wordt daarnaast gevraagd of een aanpassing van het ongerief voor de dieren waarbij operatief een VAP geplaatst wordt naar matig, zou leiden tot een andere ethische afweging.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat volgt het DEC-advies.

Het Secretariaat adviseert dit project toe te wijzen.

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 oktober 2019 tot en met 30 september 2024.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

Auteur: [redacted] Onderwerp: Notitie Datum: 8-8-2019 13:08:11
gezien de [redacted]

[redacted]

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD

Bijlagen

1

Datum

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

CONCEPT

Geachte

Op 3 juli 2019 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD . Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 oktober 2019 tot en met 30 september 2024.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Procedure

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de Dierexperimentencommissie (DEC) . Dit advies is ontvangen op 30 juli 2019. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Het advies van de DEC is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Datum:
Aanvraagnummer:
AVD

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d van de wet. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

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 93118, 2509 AC 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).

Datum:**Aanvraagnummer:**AVD

Centrale Commissie Dierproeven
namens deze:

drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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



CONCEPT

Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 oktober 2019 tot en met 30 september 2024, voor het project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD , volgens advies van Dierexperimentencommissie

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Afdelingshoofd.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 3 juli 2019
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 30 juli 2019;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken, zoals ontvangen op 30 juli 2019;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 30 juli 2019;
 - d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 30 juli 2019.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken			
	Rhesusapen (Macaca mulatta)	100	100,0% Licht
	Java-apen (Macaca fascicularis)	50	100,0% Licht

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken

Aanvraagnummer:

AVD

of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD

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:

AVD

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.

Levensloofdossier

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloofdossier bijgehouden worden.

Niet-menselijke primaten

De Minister heeft een ontheffing verleend volgens artikel 10e lid 7, die het gebruik van niet-menselijke primaten toestaat voor een periode van maximaal vijf jaar.

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige

Aanvraagnummer:

AVD

mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden.



Advies aan CCD

B

Datum 09 augustus 2019

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD Instelling: Onderzoeker:

Project: Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten

Aanvraagnummer: AVD

Betreft: Nieuwe aanvraag

Categorieën: Fundamenteel onderzoek
Translationeel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces	<p>Deze aanvraag beschrijft een onderdeel van een vergunningaanvraag AVD <input type="text"/> die eerder, na verzenden van een voorgenomen afwijzing, is ingetrokken.</p> <p>De aanvrager is de volgende vragen gesteld:</p> <ul style="list-style-type: none">- In 3.1 van de NTS beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk in vitro testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?- U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch inplanten van katheters of biomedische voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezenders, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?- Interpreteren wij het correct dat het bloed wat u afneemt in
---------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

onderliggend project enkel gebruikt wordt voor onderzoek naar ziektebeelden waarvoor reeds een CCD-vergunning aanwezig is om in vivo onderzoek te doen? Zijn er nog andere ziektebeelden dan reeds vergunde ziektebeelden waaraan u onderzoek wilt doen in onderliggende aanvraag? Indien er nog andere ziektebeelden onderzocht zullen worden, dan wordt u verzocht te onderbouwen waarom het noodzakelijk is hiervoor apen te gebruiken.

Wanneer de reactie van de aanvrager is ontvangen zal deze aan de DEC worden gestuurd. Wanneer de aanvrager het ongerief heeft aangepast naar matig, zal de DEC worden gevraagd of haar ethische afweging hierdoor verandert.

Wanneer de aanvrager bij zijn standpunt van licht ongerief blijft, zal de DEC gevraagd worden waarom zij, in afwijking van wat in de EU-richtlijn staat, tot de ongeriefsclassificatie "licht" zijn gekomen.

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		100	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten
	Java-apen (Macaca fascicularis)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

Er wordt gebruik gemaakt van niet-humane primaten. De noodzaak hiervoor is voldoende beschreven.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Rhesusapen (Macaca mulatta): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Java-apen (Macaca fascicularis): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft onderzoek met niet-humane primaten.

2 DEC advies

DEC-advies

De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld over o.a. : de doelen waarvoor bloed wordt gebruikt en de samenhang van deze doelen, gebruik van humaan bloed als alternatief, nadere onderbouwing voor aantal dieren waarbij voor het plaatsen van een VAP voor bloedafname wordt gekozen versus het aantal dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats moet vinden, waarom bij dieren met een VAP niet vaker bloedafname kan plaats vinden, aangezien dit met relatief minder stress gepaard gaat dan bij bloedafname onder sedatie.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

Citaat C4 (doelstelling): De uiteindelijke doelen zijn: preventie en behandeling van ernstige of levensbedreigende infectieziekten bij de mens, het vergroten van wetenschappelijke kennis omtrent voor de mens belangrijke ziekten, verfijning van lopende apenmodellen en vermindering van het gebruik van NHP in in vivo experimenten.

Citaat C9 (bijzondere categorieën): Het experiment wordt uitgevoerd met niet-humane primaten, namelijk Java apen (*Macaca fascicularis*) en resus apen (*Macaca mulatta*). Onderzoek naar voor de mens bedreigende infectieziekten wordt in vivo in deze diersoorten uitgevoerd, vergelijking tussen in vivo en in vitro experimenten vindt logischerwijs plaats met dezelfde diersoort.

In principe kunnen dieren gebruikt worden die al eerder in een andere studie zijn gebruikt, mits de voorafgaande experimenten niet interfereren met de huidige vraagstelling. Dieren die in het kader van deze aanvraag worden gebruikt kunnen daarna ofwel in ditzelfde project, danwel in een ander project worden ingezet. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

Citaat C11: Het ongerief is op basis van ervaring met bloedafname correct als licht ingeschat. Installatie van de VAP vindt operatief plaats. De aanleg is eenmalig en vindt onder sedatie plaats met preventieve postoperatieve pijnbestrijding. Ook zijn mogelijke problemen met de VAP voldoende in kaart gebracht en maatregelen voorzien. Op basis van ervaring in andere instituten met het aanbrengen van de VAP in NHP en ervaringen in de mens is het ongerief terecht als licht ingeschat. Er is sprake van structureel hergebruik, waarbij elke keer gering ongerief wordt geanticipeerd. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal beperkt worden tot maximaal 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding). De dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen tot maximaal 4 keer per jaar een bloedafname ondergaan. Het bereiken van humane eindpunten is niet te verwachten en deze zijn

daarom niet geïndiceerd. De dieren die gebruikt zullen worden zijn speciaal voor gebruik in biomedisch onderzoek gefokt en zijn in sociaal compatibele groepen gehuisvest. De dieren blijven in hun eigen groep. Het gebruik voor deze dierproeven stelt geen nadere eisen of beperkingen aan de huisvesting.

Citaat C14 (vervanging): De in dit project aangevraagde bloedafnames dienen ter verfijning en vermindering van dierproeven en vormen als zodanig een alternatief. Er wordt optimaal gebruik gemaakt van het bloed door bloedafnames voor verschillende onderzoeksvragen te combineren. Het bloed is nodig voor het opzetten en uitvoeren van in vitro testen in het kader van in vivo studies in apenmodellen voor ernstige infectieziekten bij de mens. Voor het optimaliseren van de apenmodellen kan alleen bloed van apen gebruikt worden.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Rechtvaardigt het afnemen van bloed van niet-humane primaten voor gebruik in in vitro testen ten behoeve van biomedisch onderzoek het ongerief dat de dieren wordt aangedaan? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval essentieel?

2. De waarden die voor de samenleving van belang zijn, zijn nieuwe kennis over ernstige infectieziekten (bijvoorbeeld betere diagnostiek, inzichten in pathogenese, nieuwe behandelmethodes en vaccins) en het beperken van het gebruik van apen als proefdier. De bloedafnames die in deze aanvraag zijn beschreven worden uitgevoerd ten behoeve van in vitro assays in de context van biomedisch wetenschappelijk onderzoek in NHP. Dit onderzoek betreft ernstige ziekten bij de mens, zoals AIDS, knokkelkoorts, tuberculose, malaria in NHP proefdiermodellen. De uitkomsten van in vitro assays kunnen bijdragen aan onderzoek dat leidt tot een beter begrip van de pathogenese en het ontwikkelen van nieuwe preventieve of therapeutische interventies tegen deze ziekten en zijn daarmee van aanzienlijk belang. Daarnaast wordt concreet invulling gegeven aan de 3Vs: rechtstreeks aan vermindering en verfijning van dierproeven en potentieel aan vervanging door de ontwikkeling van in vitro methoden die een bredere toepassing kunnen vinden.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding. Ze zullen hierdoor enig ongemak door sedatie en bloedafnames ondervinden. Bij een aantal dieren wordt een VAP ingebracht. Hier is een kleine operatie voor nodig, maar vervolgens kan van hetzelfde dier

zonder sedatie diverse keren bloed worden afgenomen. Het ongerief van zowel de dieren die een VAP krijgen als de dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats vindt wordt ingeschat als "licht". De dieren kunnen in hun eigen groep gehuisvest blijven. Er is geen fysieke, gedragsmatige of mentale aantasting te verwachten waardoor het zelfstandig kunnen functioneren van de dieren zou kunnen worden beïnvloed of hun integriteit wordt aangetast. De dieren ondervinden licht nadeel van de experimenten. De uitkomsten van de in vitro experimenten kunnen aanzienlijk bijdragen aan verfijning en uiteindelijk tevens aan vermindering van in vivo experimenten, dit is van belang voor proefdieren (dit kunnen andere dieren zijn dan de dieren in deze aanvraag).

De waarden voor het onderzoeksveld zijn het verkrijgen van meer kennis omtrent pathogenese alsmede werkingsmechanisme van preventieve of therapeutische behandelingen tegen ernstige en levensbedreigende infectieziekten bij de mens. Daarmee is dit onderzoek informatief en van belang.

3. De DEC concludeert dat het nadeel dat de betrokken proefdieren ondervinden te verantwoorden is ten opzichte van het belang voor zowel de samenleving, de onderzoekers, alsmede de proefdieren (m.n. andere individuen).

Het gebruik van apen is nog steeds nodig voor onderzoek aan voor de mens zeer ernstige infectieziekten. Echter, door toepassing van goede informatieve in vitro assays, waarbij gebruik gemaakt wordt van ex vivo apen materiaal, kunnen in vivo experimenten met apen tot een minimum beperkt worden met een zo groot mogelijke kans op relevante uitkomsten (vermindering en verfijning). De in dit project aangevraagde bloedsamples zullen worden gebruikt voor het opzetten en uitvoeren van diverse assays binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige ziekten bij de mens. Dergelijke assays kunnen in de toekomst ook andere toepassingen vinden, bijvoorbeeld bij andere vormen van wetenschappelijk onderzoek of in de diagnostiek.

De expertise voor het verrichten van deze experimenten is beschikbaar binnen de instelling en bij de betrokken onderzoekers. De vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek zijn ruimschoots aanwezig. Er is ruime ervaring in het afnemen van bloed bij NHP en het uitvoeren van in vitro assays met het bloed. Ook de techniek voor het aanbrengen van een VAP is aanwezig en er is ruime ervaring met positive reinforcement training, nodig voor vrijwillig aanbieden van het been waarin de VAP is aangebracht. De keuze voor de diersoorten sluit aan bij

de binnen het instituut gebruikte proefdiermodellen, waarvoor diverse projectvergunningen zijn afgegeven. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in biomedisch onderzoek en worden sociaal gehuisvest. De uit te voeren in vitro assays dragen bij aan de 3V-principes. Het nadeel voor de dieren is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Er is veel ervaring met het opzetten en toepassen van op bloed gebaseerde in vitro technieken voor karakteriseren van teststoffen en analyseren van responsen. Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt.

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C-vragen.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling

Doelstelling

Citaat: Het hoofddoel van dit project is het verkrijgen van bloed van gezonde apen om daarmee in vitro testen op te zetten, met name als vooronderzoek voor het opzetten/uitvoeren van apenmodellen ten behoeve van voorkoming of genezing van ernstige en levensbedreigende infectieziekten. De onderzoeksdoelen betreffen: 1) ondersteuning en verfijning van in vivo studies en vermindering van het aantal dieren dat nodig is voor deze studies; 2) Het opzetten en uitvoeren van in vitro studies om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en 3) specifieke parasietkweken aan te houden. Alle studies hebben betrekking op het beantwoorden van wetenschappelijk vragen met betrekking tot mechanismen en bestrijding van infectieziekten van de mens.

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>Citaat: In het onderzoek naar levensbedreigende en ernstige infectieziekten zijn voor specifieke vragen in vivo studies in NHP nodig. Om deze studies zo optimaal mogelijk uit te kunnen voeren met zo min mogelijk dieren worden zo veel mogelijk vooraf in vitro studies uitgevoerd. In vitro studies worden ook gedaan om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en mechanismen te ontrafelen. Ook zijn deze studies soms nodig om specifieke pathogenen die nodig zijn voor het onderzoek in kweek te houden. Omdat de assays als vooronderzoek voor NHP modellen worden gebruikt of het verklaren van resultaten in deze modellen zijn hiervoor het bloed of bloedproducten van NHP nodig. Het directe wetenschappelijk belang van deze vergunningaanvraag is opzetten en/of uitvoeren van deze in vitro assays waarmee wetenschappelijke vragen met betrekking tot het biomedisch onderzoek kunnen worden beantwoord. Het uiteindelijke wetenschappelijk belang is het begrijpen en ontrafelen van mechanismen van voor de mens levensbedreigende infectieziekten met een zo minimaal en optimaal mogelijk gebruik van apen waarbij interventies ontwikkeld kunnen worden ter voorkoming en/of behandeling van deze ziekten. De resultaten zullen worden gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. Omdat de in vitro testen uitgevoerd worden in het kader van NHP studies is het bloed van NHP essentieel en kan dit niet vervangen worden door humaan bloed of bloed van andere diersoorten.</p> <p>Opzetten en/of toepassen van in vitro testen voor ziekten bij de mens draagt bij aan de breed gedragen maatschappelijke ideeën over verfijning en reductie van in vivo onderzoek bij niet-humane primaten. De verzamelde kennis zal bijdragen aan het verder ontwikkelen van deze testen. Daarnaast levert de kennis uit deze testen potentieel een bijdrage aan het bestrijden van deze ziekten.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<div style="border: 1px solid red; height: 15px; width: 100%;"></div>
Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	<p>Citaat uit DEC advies: ...De onderzoekers betrokken bij deze projecten hebben veel ervaring met het opzetten en toepassen van diverse in vitro technieken gebaseerd op gebruik van bloed van niet-humane primaten, zoals blijkt uit de reeds verleende projectvergunningen en de geciteerde literatuur. Ook is op het instituut voldoende ervaring aanwezig voor het verrichten van de benodigde operatieve ingreep voor het plaatsen van de VAP.</p> <p>Het secretariaat heeft <div style="border: 1px solid red; display: inline-block; width: 300px; height: 15px;"></div></p> <div style="border: 1px solid red; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>

3V's

Vervanging	
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor de in vitro testen is bloed van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor studies in apenmodellen en die leiden tot verfijning van het model alsmede tot vermindering van het aantal benodigde dieren, het kweken van (aap-specifieke) pathogenen of het verkrijgen van in vitro gegevens waardoor bijvoorbeeld de in vivo verkregen data beter begrepen kunnen worden. Omdat dit specifieke apenmodellen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens.</p>
Verminderen	
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de individuele parameters onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. In zo ver mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed tot het minimum beperkt worden. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde bloeddonoren zo klein mogelijk worden gehouden.</p>

Verfijnen		
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Om stress waar mogelijk te vermijden zijn de dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening. De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd Het ongerief van het afnemen van bloed wordt voornamelijk veroorzaakt door het ontwaken uit de sedatie. Door het gebruik van een VAP in zeer goed getrainde dieren, wordt dit ongerief voor een zeer groot deel beperkt. De dieren worden telkens beloond (positive reinforcement).</p> <p>Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de veterinaire en de diertrainer/gedragsdeskundige hiervan op de hoogte gesteld en zullen passende maatregelen genomen worden.</p> <p>De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa. Zowel bij PRT als bij welzijnsobservaties wordt ook in de vorm van interactie en het aanbieden van verrijking (food en non-food) een zo optimaal mogelijk welzijn van de proefdieren nagestreefd.</p> <p>Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Ook wordt ernaar gestreefd om indien geen volbloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte bloedcellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te gebruiken.</p> <p>De dieren blijven zo veel mogelijk gehuisvest in groepskooien met vrij toegang tot binnen- en buitenverblijf in de kolonie.</p>	
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: <input type="text"/>		
Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.	
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Gezien de lange levensduur van deze apensoorten is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien er sprake is van hergebruik, zal dit plaatsvinden binnen de wettelijke kaders zoals beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting.		
Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	Nee	

Naam proef		
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	HEP: Worden niet verwacht	
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerief: 100,0% Licht	
Java-apen (Macaca fascicularis)	Ongerief: 100,0% Licht	

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch inplanten van katheters als matig ingeschaald.

5 Samenvatting

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch inplanten van katheters als matig ingeschaald. De aanvrager en de DEC is gevraagd waarom zij, in afwijking van de EU-richtlijn, het ongerief als licht inschatten. De DEC wordt daarnaast gevraagd of een aanpassing van het ongerief voor de dieren waarbij operatief een VAP geplaatst wordt naar matig, zou leiden tot een andere ethische afweging.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat

Het Secretariaat

Voorstel is om

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: Info-zbo
Aan: [redacted]
Onderwerp: Vervolg aanvraag AVD [redacted]
Datum: donderdag 15 augustus 2019 12:03:03

Geachte [redacted]

Op 3 juli 2019 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD [redacted]. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

In 3.1 beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk in vitro testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?

Onduidelijkheden

- U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch implanten van katheters of biomedische voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezenders, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?

- Interpreteren wij het correct dat het bloed wat u afneemt in onderliggend project enkel gebruikt wordt voor onderzoek naar ziektebeelden waarvoor reeds een CCD-vergunning aanwezig is om in vivo onderzoek te doen? Zijn er nog andere ziektebeelden dan reeds vergunde ziektebeelden waaraan u onderzoek wilt doen in onderliggende aanvraag? Indien er nog andere ziektebeelden onderzocht zullen worden, dan wordt u verzocht te onderbouwen waarom het noodzakelijk is hiervoor apen te gebruiken.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP.

Wanneer een beslissing

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

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op www.centralecommissiedierproeven.nl. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD

Bijlagen

2

Datum 15 augustus 2019
Betreft Aanvulling aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Op 3 juli 2019 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD . In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Niet technische samenvatting

In 3.1 beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk in vitro testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?

Onduidelijkheden

- U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch inplanten van katheters of biomedische

voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezendes, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?

Datum:
15 augustus 2019
Aanvraagnummer:
AVD

- Interpreteren wij het correct dat het bloed wat u afneemt in onderliggend project enkel gebruikt wordt voor onderzoek naar ziektebeelden waarvoor reeds een CCD-vergunning aanwezig is om in vivo onderzoek te doen? Zijn er nog andere ziektebeelden dan reeds vergunde ziektebeelden waaraan u onderzoek wilt doen in onderliggende aanvraag? Indien er nog andere ziektebeelden onderzocht zullen worden, dan wordt u verzocht te onderbouwen waarom het noodzakelijk is hiervoor open te gebruiken. Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. 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
drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Melding bijlagen
- Niet technische samenvatting



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:

Adres:

.....

Postcode en plaats:

.....

Aanvraagnummer:

AVD

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:

15 augustus 2019

Aanvraagnummer:

AVD

3 Ondertekening

Naam:

Datum: - -

Handtekening:

Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93118

2509 AC Den Haag

Van: [redacted]
Aan: [Info-zbo](#)
Onderwerp: Re: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag AVD [redacted]
Datum: dinsdag 20 augustus 2019 16:25:05
Bijlagen: [image001.png](#)

Geachte CCD,

Naar aanleiding van uw verzoek om aanvullende informatie betreffende projectvergunning AVD [redacted] (datum 15 augustus 2019) heeft de [redacted] nader gekeken naar de classificatie van het ongerief en de gevolgen voor de ethische afweging.

Bij de beoordeling van deze aanvraag heeft de DEC specifiek gekeken naar de handelingen die de dieren ondergaan en daarop haar ethische afweging gebaseerd. Alhoewel het ongerief van de ingreep voor het plaatsen van een verblijfscatheter volgens de criteria in de EU richtlijn als "matig" geclassificeerd moet worden is de ingreep als zodanig in het oorspronkelijke oordeel meegewogen. De commissie meent dat het toepassen van de catheter geheel in lijn is met verantwoord diergebruik en in andere opzichten tot verfijning leidt. De DEC had echter wel de classificatie beter kunnen toepassen en de afweging beter kunnen toelichten. De ethische afweging blijft daarmee ongewijzigd en is bij deze op dit punt nader toegelicht. De DEC is van mening dat het nadeel dat de betrokken proefdieren ondervinden te verantwoorden is ten opzichte van het belang voor de samenleving en de onderzoekers. Daarnaast draagt dit onderzoek bij aan vermindering en verfijning van dierproeven uitgevoerd binnen het kader van andere projectvergunningen.

Vriendelijke groeten,

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] [www.](#) [redacted]

Van: Info-zbo

Datum: donderdag 15 augustus 2019 om 12:19

Aan: DEC

Onderwerp: Verzoek aanvullende informatie projectvergunningaanvraag

AVD [redacted]

Geachte [redacted]

30

Op 03-07-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten' met aanvraagnummer AVD [redacted]

Onderstaande vragen hebben wij nog gesteld aan de aanvrager:

- In 3.1 beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk in vitro testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?

- U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch inplanten van katheters of biomedische voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezenders, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?

- Interpreteren wij het correct dat het bloed wat u afneemt in onderliggend project enkel gebruikt wordt voor onderzoek naar ziektebeelden waarvoor reeds een CCD-vergunning aanwezig is om in vivo onderzoek te doen? Zijn er nog andere ziektebeelden dan reeds vergunde ziektebeelden waaraan u onderzoek wilt doen in onderliggende aanvraag? Indien er nog andere ziektebeelden onderzocht zullen worden, dan wordt u verzocht te onderbouwen waarom het noodzakelijk is hiervoor apen te gebruiken.

Wij zouden graag van u een reactie ontvangen over tenminste de tweede vraag (ongerief). Daarnaast willen we graag van u weten of, wanneer de aanvrager de ongeriefsclassificatie aanpast naar matig, uw ethische afweging hierdoor zou veranderen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven



www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you

are requested to inform the sender and delete the message.
The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



Aanvullend DEC advies ontvangen per e-mail d.d. 20 augustus 2019

Geachte CCD,

Naar aanleiding van uw verzoek om aanvullende informatie betreffende projectvergunning AVD [] (datum 15 augustus 2019) heeft de [] nader gekeken naar de classificatie van het ongerief en de gevolgen voor de ethische afweging.

Bij de beoordeling van deze aanvraag heeft de DEC specifiek gekeken naar de handelingen die de dieren ondergaan en daarop haar ethische afweging gebaseerd. Alhoewel het ongerief van de ingreep voor het plaatsen van een verblijfcatheter volgens de criteria in de EU richtlijn als "matig" geclassificeerd moet worden is de ingreep als zodanig in het oorspronkelijke oordeel meegewogen. De commissie meent dat het toepassen van de catheter geheel in lijn is met verantwoord diergebruik en in andere opzichten tot verfijning leidt. De DEC had echter wel de classificatie beter kunnen toepassen en de afweging beter kunnen toelichten. De ethische afweging blijft daarmee ongewijzigd en is bij deze op dit punt nader toegelicht. De DEC is van mening dat het nadeel dat de betrokken proefdieren ondervinden te verantwoorden is ten opzichte van het belang voor de samenleving en de onderzoekers. Daarnaast draagt dit onderzoek bij aan vermindering en verfijning van dierproeven uitgevoerd binnen het kader van andere projectvergunningen.

Vriendelijke groeten,



Betreft vergunningaanvraag AVD [REDACTED]

Titel: "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor *in vitro* onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten"

Geachte mevrouw [REDACTED]

Bijgevoegd vind u onze antwoorden met betrekking tot de aanvullende vragen van de CCD over aanvraag AVD [REDACTED]. De vragen van de CCD zijn in italic.

*NTS: In 3.1 beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk *in vitro* testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?*

Dit is inderdaad onduidelijk verwoord. Deze zin is aangepast in: Om dit onderzoek zo optimaal mogelijk (Verfijning) uit te voeren met zo min mogelijk dieren (Vermindering) worden zo veel mogelijk *in vitro* testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen voordat eventuele verdere studies in dieren gedaan worden. Naar aanleiding van de vragen is een aangepaste versie van de NTS en een aangepaste versie "bijlage dierproeven" (ivm "matig ongerief VAP dieren") bijgevoegd.

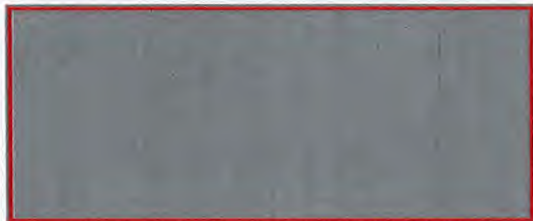
U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch inplanten van katheters of biomedische voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezendes, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?

Excuses hiervoor. Ik ben het met u eens dat de dieren een chirurgische ingreep ondergaan ten behoeve van het implanteren van de VAP. Dit is inderdaad in de classificatie van de EU richtlijn "matig ongerief". Daarom is de ongerief classificatie voor deze projectaanvraag voor de 40 dieren die een VAP geplaatst krijgen aangepast naar "matig".

*Interpreteren wij het correct dat het bloed wat u afneemt in onderliggend project enkel gebruikt wordt voor onderzoek naar ziektebeelden waarvoor reeds een CCD-vergunning aanwezig is om *in vivo* onderzoek te doen? Zijn er nog andere ziektebeelden dan reeds vergunde ziektebeelden waaraan u onderzoek wilt doen in onderliggende aanvraag? Indien er nog andere ziektebeelden onderzocht zullen worden, dan wordt u verzocht te onderbouwen waarom het noodzakelijk is hiervoor open te gebruiken.*

Met het bloed verkregen onder deze projectaanvraag wordt onderzoek gedaan naar ernstige infectieziekten. Dit kunnen infectieziekten betreffen waar al een vergunning voor is verkregen voor *in vivo* onderzoek. Het verkregen bloed kan ook gebruikt worden voor onderzoek naar ernstige infectieziekten waar we op dat moment nog geen *in vivo* studies naar doen, zoals Chikungunya of Crimean-Congo virus. Dit kunnen nieuwe, opkomende infectieziekten zijn of infectieziekten waarbij nieuwe middelen/vaccins ontwikkeld moeten worden. Met behulp van dit afgenomen bloed kunnen *in vitro* vragen worden beantwoord waarmee bruikbaarheid, haalbaarheid en opzet voor *in vivo* vervolgstudies kunnen worden bepaald evenals karakteristieken van de ziekteverwekker cq. geneesmiddel. Met deze gegevens kan op wetenschappelijke gronden besloten worden of en hoe verdere *in vivo*

studies opgezet moeten worden met zo min mogelijk dieren. Mogelijk vallen door deze studies al stoffen of modellen af, of vinden er geen vervolg *in vivo* studies plaats (dus ook geen verdere aanvraag projectvergunning nodig). We kunnen niet op voorhand aangeven welke ziekteverwekkers dit zullen zijn, maar het zullen in alle gevallen ernstige infectieziekten zijn waarbij ontwikkeling van nieuwe kennis en/of therapie nodig is. Alle bloedafnames worden voorgelegd aan de IvD. Deze zal vast stellen of de ernst van de infectieziekten en de vraagstelling zodanig zijn dat bloedafname bij een gezond dier valt binnen de projectvergunning.





Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) In vitro onderzoek, verfijning, niet-humane primaten, immunologie, infectieziekten

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Ieder jaar sterven nog miljoenen mensen door infectieziekten zoals aids, infectieuze diarree, malaria, tuberculose en infecties van de lage luchtwegen. Er is dus nog steeds een grote behoefte aan betere vaccinaties en behandelingen. Als er geen geschikte proefdier vrije methodes zijn voor de ontwikkeling van nieuwe vaccinaties en medicijnen, worden hiervoor dierproeven uitgevoerd. Als laatste stap voor introductie bij de mens zijn daarbij soms dierproeven in apen nodig. Om dit onderzoek zo optimaal mogelijk (Verfijning) uit te voeren met zo min mogelijk dieren (Vermindering) worden zo veel mogelijk *in vitro* testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens eventuele verdere studies in dieren gedaan worden. Met dit bloed kunnen een aantal aspecten van de interactie tussen de ziekteverwekker en de gastheer worden onderzocht alsmede de werkzaamheid van nieuwe

teststoffen in het bloed. Ook kunnen de resultaten van het *in vitro* onderzoek worden vergeleken met de resultaten verkregen uit (andere) *in vivo* studies. Met deze kennis kunnen we de dierproeven op een betere manier uitvoeren, waardoor mogelijk minder dieren nodig zijn en de resultaten van nog grotere betekenis zijn voor de mens.

Vaak kan van een dier bloed voor meerdere *in vitro* testen worden afgenomen waardoor het aantal benodigde dieren verminderd wordt. Daarom zal bij een deel van de dieren een katheter in de bloedbaan worden geïnstalleerd met daaraan een onderhuids kamertje waaruit eenvoudig bloed kan worden afgenomen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Door het opzetten van adequate *in vitro* testen kan zo veel mogelijk voorkomen worden dat onwerkzame of onveilige teststoffen in apen getest worden. Verder zijn de gegevens uit *in vitro* testen belangrijk voor het zo optimaal mogelijk opzetten, verfijnen of voorbereiden van dierproeven en het begrijpen van de interactie tussen ziekteverwekker en gastheer en leveren mogelijk op den duur een belangrijke bijdrage aan vervanging van de *in vivo* experimenten. De testen dragen bij aan onze kennis omtrent levensbedreigende infectieziekten en het ontwikkelen van nieuwe vaccinaties en therapieën. De resultaten worden gepubliceerd waardoor wetenschappers elders hierop kunnen voortbouwen.

De *in vitro* proeven passen in de maatschappelijke opvattingen over reductie van *in vivo* onderzoek met apen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 100 resusapen en 50 Java apen

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren die geen katheter hebben ondergaan een lichte verdoving voor het verkrijgen van het bloed. Het ontwaken uit de verdoving kan een gevoel van desoriëntatie geven.

De implantatie van de katheter gebeurt operatief onder narcose maar er kan daarna sprake zijn van pijn en daarom worden pijnstillers toegepast.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

40 dieren matig, 110 dieren licht

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren blijven in leven

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Het bloed wordt gebruikt om methoden op te zetten of *in vitro* testen uit te voeren met als uiteindelijk doel het verfijnen, verminderen en vervangen van dierproeven met apen. Het opzetten van de *in vitro* testen gebeurt met

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

materiaal van apen in verband met de vertaling van de resultaten naar de apenmodellen.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de te meten responsen onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. Waar mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed zo gering mogelijk zijn. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde dieren verminderd worden.

4.3 Verfijning

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

Er zijn momenteel verschillende testen in ontwikkeling die het aantal proeven in apen kunnen beperken en die er in de toekomst mogelijk toe kunnen leiden dat er voor de betreffende vraagstelling minder of geen proeven meer gedaan hoeven te worden in apen. Om deze testen te kunnen opzetten en verder te ontwikkelen is op dit moment bloed van apen nodig. Door het toepassen van een katheter met onderhuids afnamekamertje (VAP) in combinatie met het trainen van dieren kan regelmatig een kleine hoeveelheid bloed afgenomen worden zonder sedatie en stress.

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

De dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan biotechnische handelingen zoals het geven van een verdovingsmiddel via injectie in de dijbeenspieren.

Na het operatief inbrengen van de katheter (onder narcose) krijgen de dieren preventief pijnstilling. Bij toepassing van de katheter kunnen de dieren sociaal gehuisvest blijven (het afnamekamertje bevindt zich onderhuids) en kan bloed worden afgenomen zonder sedatie. De dieren worden getraind om hieraan mee te werken en telkens beloond.

Tijdens de studie zullen de dieren worden gemonitord. Mochten er na de studie veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan wordt de veterinaire en gedragsdeskundige hiervan direct op de hoogte gesteld en zullen de benodigde actie ondernomen worden.

Door het gebruik van micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk (bloed)volume zullen de afname hoeveelheden zo klein mogelijk zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



Bijlage

Beschrijving dierproeven

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

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.

g

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Het verkrijgen van bloed van makaken

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het doel van de dierproef die in deze bijlage wordt beschreven is het verkrijgen van bloed van makaken ten behoeve van *in vitro* onderzoek naar levensbedreigende infectieziekten. Het bloed kan op 2 manieren verkregen worden:

- van dieren die met als doel regelmatig bloedafnames zonder sedatie te kunnen ondergaan, daarvoor een Vascular Access Port (VAP) geïnstalleerd krijgen (1, 2), of
- van dieren waarvan incidenteel bloed zal worden afgenomen onder sedatie, omdat die dieren bepaalde genetische, fysiologische of immunologische kenmerken hebben die noodzakelijk zijn voor het onderzoek aan specifieke infectieziekten en/of geneesmiddelen. Dit is bijvoorbeeld nodig om dieren te selecteren voor latere *in vivo* studies waarmee de beste resultaten verkregen kunnen worden.

Het voordeel van een VAP is dat van dieren regelmatig wat bloed afgenomen kan worden zonder dat de dieren hiervoor verdoofd hoeven te worden. Bovendien voorkomt de VAP dat er steeds een ader aangeprikt moet worden. Uit de literatuur en gegevens van collega's in de VS is bekend dat deze VAPs in makaken gedurende meerdere jaren optimaal bruikbaar blijven zonder problemen te veroorzaken.

In beide gevallen zal de dierenarts in overleg met de koloniemanager dieren selecteren die hiervoor kunnen worden gebruikt.

Voorafgaand aan de implantatie van de VAP, wordt een aantal dieren getraind om mee te werken aan het vrijwillig presenteren van het been. Training gebeurt door middel van Positive Reinforcement Training (PRT). Uit de dieren met gebleken geschiktheid voor het meewerken aan de handeling worden de dieren geselecteerd waarbij de VAP wordt geïnstalleerd conform eerder uitgebreid beschreven en geaccepteerde methoden (1,2). Het slangetje van de VAP wordt in een vene gebracht en gefixeerd. De andere kant, die bestaat uit een kamertje met een doorsteekbare membraan, wordt onderhuids aangebracht op een plaats die dunbehaard is. De installatie van de VAP gebeurt onder anesthesie en postoperatieve analgesie wordt toegepast. Na een herstelperiode kan bloed worden afgenomen bij de dieren via de VAP. Daarbij wordt eerst de infuusvloeistof weggenomen die de vorige keer tot besluit is aangebracht, daarop volgt het bloedmonster en tenslotte wordt het systeem weer opgevuld met infuusvloeistof met daarin antistollingsmiddel. Al deze handelingen worden aseptisch uitgevoerd en het dier wordt telkens beloond voor de medewerking.

Dieren waarbij incidenteel bloed wordt afgenomen, worden gebloed middels een venapunctie onder sedatie. In beide gevallen worden de apen niet gedood en blijven in de kolonie.

Het bloed wordt gebruikt voor verschillende aspecten van het *in vitro* onderzoek, waaronder:

- *In vitro* assays die dierproeven kunnen vervangen of verfijnen of resulteren in vermindering van het benodigde aantal dieren voor *in vivo* studies.
- Inzicht in de werking van immunologische mechanismen in NHP *in vitro*
- Vaststellen van de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe teststoffen in NHP en hoe deze zich verhoudt tot de werkzaamheid waardoor gericht besloten kan worden of en hoe *in vivo* studies opgezet moeten worden.
- Het beter begrijpen van effecten die gevonden worden in *in vivo* experimenten (16).
- Voor het onderhouden van kweken van malariaparasieten (of andere relevante pathogenen) die gebruikt worden voor fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en onderzoek naar nieuwe vaccins en antimalariamiddelen voordat deze in relevante apenmodellen verder onderzocht worden.
- Het testen van de geschiktheid van individuele dieren voor de beoogde studie.

Referenties

- [1] Graham ML, Rieke EF, Dunning M, Mutch LA, Craig AM, Zolondek EK, et al. A novel alternative placement site and technique for totally implantable vascular access ports in non-human primates. *J Med Primatol.* 2009;38(3):204.
- [2] Mutch LA, Klinker ST, Janecek JJ, Niewinski MN, Lee RMZ, Graham ML. Long-Term Management of Vascular Access Ports in Nonhuman Primates Used in Preclinical Efficacy and Tolerability Studies. *J Invest Surg.* 2018:1.

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.

- Installatie van de VAP is eenmalig. De duur van de periode waarin een VAP gebruikt kan worden lijkt onbegrensd (1, 2). Echter, mocht of de VAP niet meer werken, of een dier is niet langer geschikt om bloed te doneren, dan kan de VAP probleemloos verwijderd worden. Het dier blijft dan in de kolonie.
- Dieren waarbij een VAP geïnstalleerd wordt kan afhankelijk van de onderzoeksvragen meerdere keren per maand bloed afgenomen worden. De dieren blijven in de kolonie.
- Dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen eenmalig of enkele keren (max. 4) per jaar bloedafnames ondergaan. Tijdens de recovery van de sedatie zullen de makaken worden gemonitord. De dieren blijven in de kolonie.

- In alle gevallen (met VAP of onder sedatie) zal de totale hoeveelheid afgenomen bloed het maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.

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

Voor inzicht in de werking van immunologische processen in vergelijking met literatuur of humaan *in vitro* werk, zal op basis van een inschatting van de spreiding tussen de dieren van het te onderzoeken immunologische fenomeen worden bepaald van hoeveel dieren bloed nodig is om een goed beeld te krijgen van het respectievelijke fenomeen. De ervaring leert dan dit, afhankelijk van de exacte vraagstelling, dit maximaal 5 dieren betreft, afhankelijk van de infectieziekte en exacte onderzoeksvraag. Voor het aanhouden van kweken van bijv. malariaparasieten is per afname bloed van 1 dier voldoende, voor het karakteriseren van kruisreactiviteit of effectiviteit van nieuwe stoffen kunnen maximaal 5 dieren nodig zijn om mogelijke variatie aan te kunnen tonen.

Het aantal dieren dat gebruikt wordt om bloed van af te nemen is lager is dan het aantal benodigde bloedafnames voor *in vitro* studies, omdat per dier bloed afgenomen kan worden om meerdere *in vitro* bepalingen uit te voeren en verschillende processen tegelijk mee te kunnen onderzoeken.

De hoeveelheid af te nemen bloed is afhankelijk van de uit te voeren testen en zal steeds onderbouwd worden. De hoeveelheid zal in ieder geval niet het maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.

B. De dieren

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

Voor dit project zullen volwassen resusapen (*Macaca mulatta*) en Java-apen (*Macaca fascicularis*) van beide geslachten worden gebruikt. Beide soorten makaken worden in het onderzoeksinstituut gebruikt voor *in vivo* studies en materialen voor *in vitro* testen zijn daarom ook van beide soorten nodig.

Alle dieren zullen afkomstig zijn uit de eigen fok-kolonie.

Voor de VAP wordt er van uit gegaan dat de dieren gedurende langere tijd in studie zullen zijn, zoals beschreven onder A, en zijn er gedurende de looptijd van de vergunning relatief weinig dieren nodig. Het aantal aanvragen naar dieren met speciale kenmerken is in het verleden gemiddeld rond de 10-20 dieren per jaar geweest, met name resusapen. Gebaseerd op deze eerdere ervaring en verwachtingen zullen in de periode van 5 jaar maximaal 25 resusapen en 15 Java apen een VAP krijgen terwijl voor incidentele bloedingen wordt verwacht dat maximaal 75 resusapen en 35 Java apen nodig zullen zijn. Alle bloedafnames worden vooraf gemeld aan de IvD.

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.

Gezien de lange levensduur van deze apensoorten is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien er sprake is van hergebruik, zal dit plaatsvinden binnen de wettelijke kaders zoals beschreven in art. 1^e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting.

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

Nee

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

D. Vervanging, vermindering en verfijning

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

Vervanging

Voor de *in vitro* testen is bloed van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor studies in apenmodellen en die leiden tot verfijning van het model alsmede tot vermindering van het aantal benodigde dieren, het kweken van (aap-specifieke) pathogenen of het verkrijgen van *in vitro* gegevens waardoor bijvoorbeeld de *in vivo* verkregen data beter begrepen kunnen worden.

Omdat dit specifieke apenmodellen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens.

Vermindering

Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de individuele parameters onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. In zo ver mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed tot het minimum beperkt worden. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde bloeddonoren zo klein mogelijk worden gehouden.

Verfijning

Om stress waar mogelijk te vermijden zijn de dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening. De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd. Het ongerief van het afnemen van bloed wordt voornamelijk veroorzaakt door het ontwaken uit de sedatie. Door het gebruik van een VAP in zeer goed getrainde dieren, wordt dit ongerief voor een zeer groot deel beperkt. De dieren worden telkens beloond (positive reinforcement).

Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de veterinaire en de diertrainer/gedragsdeskundige hiervan op de hoogte gesteld en zullen passende maatregelen genomen worden.

De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa.

Zowel bij PRT als bij welzijnsobservaties wordt ook in de vorm van interactie en het aanbieden van verrijking (food en non-food) een zo optimaal mogelijk welzijn van de proefdieren nagestreefd.

Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Ook wordt ernaar gestreefd om indien geen volbloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte bloedcellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te gebruiken.

De dieren blijven zo veel mogelijk gehuisvest in groepskooien met vrij toegang tot binnen- en buitenverblijf in de kolonie.

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.

invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening.

De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd.

Bij implantatie van de VAP wordt postoperatieve analgesie gegeven.

Er worden geen nadelige milieueffecten verwacht.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

NVT

Huisvesting en verzorging

F. Huisvesting en verzorging

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

Nee

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

G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest

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

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

Preventieve postoperatieve pijnbestrijding wordt standaard toegepast na implantatie van de VAP. De dieren zullen goed worden geobserveerd. Indien er signalen zijn dat een dier na de standaardperiode niet vrij is van pijn, wordt de periode waarin pijnbestrijding wordt gegeven verlengd. Mochten dieren onverwacht negatief reageren op de VAP (bijv. zelfbijten, krabben) of als er ontstekingen optreden dan zal in overleg met de dierenarts worden besloten de VAP te verwijderen en wordt het dier uit studie genomen, maar wel in de kolonie blijven.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- 1) Kleine operatie onder sedatie; ontwaken uit sedatie.
- 2) Infecties bij implantatie of gebruik van de VAP.

3) Wanneer in het afgenomen bloed afwijkingen worden waargenomen wordt de diagnostiek uitgebreid met oog op de gezondheid van het dier.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ontwaken uit sedatie kan een gevoel van desoriëntatie geven.
Bij een implantaat kan een eventuele lokale infectie chronisch worden en de diergezondheid aantasten.

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

- 1) Eventuele bijverschijnselen na sedatie kunnen niet worden geantagoneerd. Door de dieren gebaseerd op lichaamsgewicht te sederen wordt de hoeveelheid gebruikte sedatie middel zo laag mogelijk gehouden. De dieren worden 16-18 uur voor aanvang van de procedure nuchter gehouden om te voorkomen dat ze overgeven en aspireren na sedatie.
- 2) Eventuele infecties zullen worden behandeld met antibiotica en, als dat onvoldoende effect heeft, wordt de VAP verwijderd. In het algemeen verdwijnt dan de ontsteking.

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.

Dergelijke omstandigheden worden niet voorzien maar bij problemen met diergezondheid of dierenwelzijn die voortduren wordt het betreffende dier uit de proef genomen. Het dier wordt dan uit proef genomen en, afhankelijk van het advies van de dierenarts wordt het dier behandeld en wordt indien nodig een eventuele VAP verwijderd. Het dier wordt onder observatie gehouden totdat de situatie is genormaliseerd. Alleen als de dierenarts verwacht dat gezondheid of welzijn niet zullen herstellen wordt het dier om welzijnsredenen gedood.

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

nvt

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.

40 dieren matig ongerief ivm operatie voor VAP; 110 dieren licht ongerief

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.

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

Van: [redacted]
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: AVD [redacted] antwoord aanvullende vragen CCD
Datum: donderdag 22 augustus 2019 13:15:45

Hoi [redacted]

Het laatste antwoord is [redacted]

[redacted]
Ik vind het [redacted]

Groet,

[redacted]

-----Oorspronkelijk bericht-----

Van: [redacted]
Verzonden: donderdag 22 augustus 2019 11:41
Aan: [redacted]
Onderwerp: AVD [redacted] antwoord aanvullende vragen CCD

Hoi [redacted]
Zie bijgevoegd de antwoorden op de door ons gestelde vragen. Het gaat met name over de laatste vraag. Wat mij betreft [redacted]

Graag je reactie z.s.m. zodat hij nog tijdig beschikt kan.

Groeten,

[redacted]



Advies aan CCD

B

Datum 23 augustus 2019

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD Instelling: Onderzoeker:

Project:

Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten

Aanvraagnummer:

AVD

Betreft:

Nieuwe aanvraag

Categorieën:

Fundamenteel onderzoek

Translatieel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces	
	<p>Deze aanvraag beschrijft een onderdeel van een vergunningaanvraag AVD <input type="text"/> die eerder, na verzenden van een voorgenomen afwijzing, is ingetrokken.</p> <p>De aanvrager is de volgende vragen gesteld:</p> <ul style="list-style-type: none">- In 3.1 van de NTS beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk in vitro testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?- U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch inplanten van katheters of biomedische voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezenders, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?- Interpreteren wij het correct dat het bloed wat u afneemt in

onderliggend project enkel gebruikt wordt voor onderzoek naar ziektebeelden waarvoor reeds een CCD-vergunning aanwezig is om in vivo onderzoek te doen? Zijn er nog andere ziektebeelden dan reeds vergunde ziektebeelden waaraan u onderzoek wilt doen in onderliggende aanvraag? Indien er nog andere ziektebeelden onderzocht zullen worden, dan wordt u verzocht te onderbouwen waarom het noodzakelijk is hiervoor apen te gebruiken.

Wanneer de reactie van de aanvrager is ontvangen zal deze aan de DEC worden gestuurd. Wanneer de aanvrager het ongerief heeft aangepast naar matig, zal de DEC worden gevraagd of haar ethische afweging hierdoor verandert.

Wanneer de aanvrager bij zijn standpunt van licht ongerief blijft, zal de DEC gevraagd worden waarom zij, in afwijking van wat in de EU-richtlijn staat, tot de ongeriefsclassificatie "licht" zijn gekomen.

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		100	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten
	Java-apen (Macaca fascicularis)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

Er wordt gebruik gemaakt van niet-humane primaten. De noodzaak hiervoor is voldoende beschreven.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Rhesusapen (Macaca mulatta): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Java-apen (Macaca fascicularis): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft onderzoek met niet-humane primaten.

2 DEC advies

DEC-advies

De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld over o.a. : de doelen waarvoor bloed wordt gebruikt en de samenhang van deze doelen, gebruik van humaan bloed als alternatief, nadere onderbouwing voor aantal dieren waarbij voor het plaatsen van een VAP voor bloedafname wordt gekozen versus het aantal dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats moet vinden, waarom bij dieren met een VAP niet vaker bloedafname kan plaats vinden, aangezien dit met relatief minder stress gepaard gaat dan bij bloedafname onder sedatie.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

Citaat C4 (doelstelling): De uiteindelijke doelen zijn: preventie en behandeling van ernstige of levensbedreigende infectieziekten bij de mens, het vergroten van wetenschappelijke kennis omtrent voor de mens belangrijke ziekten, verfijning van lopende apenmodellen en vermindering van het gebruik van NHP in in vivo experimenten.

Citaat C9 (bijzondere categorieën): Het experiment wordt uitgevoerd met niet-humane primaten, namelijk Java apen (*Macaca fascicularis*) en resus apen (*Macaca mulatta*). Onderzoek naar voor de mens bedreigende infectieziekten wordt in vivo in deze diersoorten uitgevoerd, vergelijking tussen in vivo en in vitro experimenten vindt logischerwijs plaats met dezelfde diersoort.

In principe kunnen dieren gebruikt worden die al eerder in een andere studie zijn gebruikt, mits de voorafgaande experimenten niet interfereren met de huidige vraagstelling. Dieren die in het kader van deze aanvraag worden gebruikt kunnen daarna ofwel in ditzelfde project, danwel in een ander project worden ingezet. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

Citaat C11: Het ongerief is op basis van ervaring met bloedafname correct als licht ingeschat. Installatie van de VAP vindt operatief plaats. De aanleg is eenmalig en vindt onder sedatie plaats met preventieve postoperatieve pijnbestrijding. Ook zijn mogelijke problemen met de VAP voldoende in kaart gebracht en maatregelen voorzien. Op basis van ervaring in andere instituten met het aanbrengen van de VAP in NHP en ervaringen in de mens is het ongerief terecht als licht ingeschat. Er is sprake van structureel hergebruik, waarbij elke keer gering ongerief wordt geanticipeerd. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal beperkt worden tot maximaal 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding). De dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen tot maximaal 4 keer per jaar een bloedafname ondergaan. Het bereiken van humane eindpunten is niet te verwachten en deze zijn

daarom niet geïndiceerd. De dieren die gebruikt zullen worden zijn speciaal voor gebruik in biomedisch onderzoek gefokt en zijn in sociaal compatibele groepen gehuisvest. De dieren blijven in hun eigen groep. Het gebruik voor deze dierproeven stelt geen nadere eisen of beperkingen aan de huisvesting.

Citaat C14 (vervanging): De in dit project aangevraagde bloedafnames dienen ter verfijning en vermindering van dierproeven en vormen als zodanig een alternatief. Er wordt optimaal gebruik gemaakt van het bloed door bloedafnames voor verschillende onderzoeksvragen te combineren. Het bloed is nodig voor het opzetten en uitvoeren van in vitro testen in het kader van in vivo studies in apenmodellen voor ernstige infectieziekten bij de mens. Voor het optimaliseren van de apenmodellen kan alleen bloed van apen gebruikt worden.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Rechtvaardigt het afnemen van bloed van niet-humane primaten voor gebruik in in vitro testen ten behoeve van biomedisch onderzoek het ongerief dat de dieren wordt aangedaan? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval essentieel?

2. De waarden die voor de samenleving van belang zijn, zijn nieuwe kennis over ernstige infectieziekten (bijvoorbeeld betere diagnostiek, inzichten in pathogenese, nieuwe behandelmethodes en vaccins) en het beperken van het gebruik van apen als proefdier. De bloedafnames die in deze aanvraag zijn beschreven worden uitgevoerd ten behoeve van in vitro assays in de context van biomedisch wetenschappelijk onderzoek in NHP. Dit onderzoek betreft ernstige ziekten bij de mens, zoals AIDS, knokkelkoorts, tuberculose, malaria in NHP proefdiermodellen. De uitkomsten van in vitro assays kunnen bijdragen aan onderzoek dat leidt tot een beter begrip van de pathogenese en het ontwikkelen van nieuwe preventieve of therapeutische interventies tegen deze ziekten en zijn daarmee van aanzienlijk belang. Daarnaast wordt concreet invulling gegeven aan de 3Vs: rechtstreeks aan vermindering en verfijning van dierproeven en potentieel aan vervanging door de ontwikkeling van in vitro methoden die een bredere toepassing kunnen vinden.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding. Ze zullen hierdoor enig ongemak door sedatie en bloedafnames ondervinden. Bij een aantal dieren wordt een VAP ingebracht. Hier is een kleine operatie voor nodig, maar vervolgens kan van hetzelfde dier

zonder sedatie diverse keren bloed worden afgenomen. Het ongerief van zowel de dieren die een VAP krijgen als de dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats vindt wordt ingeschat als "licht". De dieren kunnen in hun eigen groep gehuisvest blijven. Er is geen fysieke, gedragsmatige of mentale aantasting te verwachten waardoor het zelfstandig kunnen functioneren van de dieren zou kunnen worden beïnvloed of hun integriteit wordt aangetast. De dieren ondervinden licht nadeel van de experimenten. De uitkomsten van de in vitro experimenten kunnen aanzienlijk bijdragen aan verfijning en uiteindelijk tevens aan vermindering van in vivo experimenten, dit is van belang voor proefdieren (dit kunnen andere dieren zijn dan de dieren in deze aanvraag).

De waarden voor het onderzoeksveld zijn het verkrijgen van meer kennis omtrent pathogenese alsmede werkingsmechanisme van preventieve of therapeutische behandelingen tegen ernstige en levensbedreigende infectieziekten bij de mens. Daarmee is dit onderzoek informatief en van belang.

3. De DEC concludeert dat het nadeel dat de betrokken proefdieren ondervinden te verantwoorden is ten opzichte van het belang voor zowel de samenleving, de onderzoekers, alsmede de proefdieren (m.n. andere individuen).

Het gebruik van apen is nog steeds nodig voor onderzoek aan voor de mens zeer ernstige infectieziekten. Echter, door toepassing van goede informatieve in vitro assays, waarbij gebruik gemaakt wordt van ex vivo apen materiaal, kunnen in vivo experimenten met apen tot een minimum beperkt worden met een zo groot mogelijke kans op relevante uitkomsten (vermindering en verfijning). De in dit project aangevraagde bloedsamples zullen worden gebruikt voor het opzetten en uitvoeren van diverse assays binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige ziekten bij de mens. Dergelijke assays kunnen in de toekomst ook andere toepassingen vinden, bijvoorbeeld bij andere vormen van wetenschappelijk onderzoek of in de diagnostiek.

De expertise voor het verrichten van deze experimenten is beschikbaar binnen de instelling en bij de betrokken onderzoekers. De vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek zijn ruimschoots aanwezig. Er is ruime ervaring in het afnemen van bloed bij NHP en het uitvoeren van in vitro assays met het bloed. Ook de techniek voor het aanbrengen van een VAP is aanwezig en er is ruime ervaring met positieve reinforcement training, nodig voor vrijwillig aanbieden van het been waarin de VAP is aangebracht. De keuze voor de diersoorten sluit aan bij

de binnen het instituut gebruikte proefdiermodellen, waarvoor diverse projectvergunningen zijn afgegeven. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in biomedisch onderzoek en worden sociaal gehuisvest. De uit te voeren in vitro assays dragen bij aan de 3V-principes. Het nadeel voor de dieren is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Er is veel ervaring met het opzetten en toepassen van op bloed gebaseerde in vitro technieken voor karakteriseren van teststoffen en analyseren van responsen. Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt.

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C-vragen.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling

Doelstelling

Citaat: Het hoofddoel van dit project is het verkrijgen van bloed van gezonde apen om daarmee in vitro testen op te zetten, met name als vooronderzoek voor het opzetten/uitvoeren van apenmodellen ten behoeve van voorkoming of genezing van ernstige en levensbedreigende infectieziekten. De onderzoeksdoelen betreffen: 1) ondersteuning en verfijning van in vivo studies en vermindering van het aantal dieren dat nodig is voor deze studies; 2) Het opzetten en uitvoeren van in vitro studies om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en 3) specifieke parasietkweken aan te houden. Alle studies hebben betrekking op het beantwoorden van wetenschappelijk vragen met betrekking tot mechanismen en bestrijding van infectieziekten van de mens.

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>Citaat: In het onderzoek naar levensbedreigende en ernstige infectieziekten zijn voor specifieke vragen in vivo studies in NHP nodig. Om deze studies zo optimaal mogelijk uit te kunnen voeren met zo min mogelijk dieren worden zo veel mogelijk vooraf in vitro studies uitgevoerd. In vitro studies worden ook gedaan om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en mechanismen te ontrafelen. Ook zijn deze studies soms nodig om specifieke pathogenen die nodig zijn voor het onderzoek in kweek te houden. Omdat de assays als vooronderzoek voor NHP modellen worden gebruikt of het verklaren van resultaten in deze modellen zijn hiervoor het bloed of bloedproducten van NHP nodig. Het directe wetenschappelijk belang van deze vergunningaanvraag is opzetten en/of uitvoeren van deze in vitro assays waarmee wetenschappelijke vragen met betrekking tot het biomedisch onderzoek kunnen worden beantwoord. Het uiteindelijke wetenschappelijk belang is het begrijpen en ontrafelen van mechanismen van voor de mens levensbedreigende infectieziekten met een zo minimaal en optimaal mogelijk gebruik van apen waarbij interventies ontwikkeld kunnen worden ter voorkoming en/of behandeling van deze ziekten. De resultaten zullen worden gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. Omdat de in vitro testen uitgevoerd worden in het kader van NHP studies is het bloed van NHP essentieel en kan dit niet vervangen worden door humaan bloed of bloed van andere diersoorten.</p> <p>Opzetten en/of toepassen van in vitro testen voor ziekten bij de mens draagt bij aan de breed gedragen maatschappelijke ideeën over verfijning en reductie van in vivo onderzoek bij niet-humane primaten. De verzamelde kennis zal bijdragen aan het verder ontwikkelen van deze testen. Daarnaast levert de kennis uit deze testen potentieel een bijdrage aan het bestrijden van deze ziekten.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<div style="border: 1px solid red; height: 15px; width: 100%;"></div>
Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	<p>Citaat uit DEC advies: ...De onderzoekers betrokken bij deze projecten hebben veel ervaring met het opzetten en toepassen van diverse in vitro technieken gebaseerd op gebruik van bloed van niet-humane primaten, zoals blijkt uit de reeds verleende projectvergunningen en de geciteerde literatuur. Ook is op het instituut voldoende ervaring aanwezig voor het verrichten van de benodigde operatieve ingreep voor het plaatsen van de VAP.</p> <p>Het secretariaat heeft <div style="border: 1px solid red; display: inline-block; width: 200px; height: 15px;"></div></p> <div style="border: 1px solid red; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>

3V's

Vervanging	
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor de in vitro testen is bloed van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor studies in apenmodellen en die leiden tot verfijning van het model alsmede tot vermindering van het aantal benodigde dieren, het kweken van (aap-specifieke) pathogenen of het verkrijgen van in vitro gegevens waardoor bijvoorbeeld de in vivo verkregen data beter begrepen kunnen worden. Omdat dit specifieke apenmodellen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens.</p>
Verminderen	
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de individuele parameters onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. In zo ver mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed tot het minimum beperkt worden. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde bloeddonoren zo klein mogelijk worden gehouden.</p>

Verfijnen		
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Om stress waar mogelijk te vermijden zijn de dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening. De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd Het ongerief van het afnemen van bloed wordt voornamelijk veroorzaakt door het ontwaken uit de sedatie. Door het gebruik van een VAP in zeer goed getrainde dieren, wordt dit ongerief voor een zeer groot deel beperkt. De dieren worden telkens beloond (positive reinforcement).</p> <p>Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de veterinaire en de diertrainer/gedragsdeskundige hiervan op de hoogte gesteld en zullen passende maatregelen genomen worden.</p> <p>De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa. Zowel bij PRT als bij welzijnsobservaties wordt ook in de vorm van interactie en het aanbieden van verrijking (food en non-food) een zo optimaal mogelijk welzijn van de proefdieren nagestreefd.</p> <p>Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Ook wordt ernaar gestreefd om indien geen volbloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte bloedcellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te gebruiken.</p> <p>De dieren blijven zo veel mogelijk gehuisvest in groepskooien met vrij toegang tot binnen- en buitenverblijf in de kolonie.</p>	
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: <input type="text"/>		
Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.	
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Gezien de lange levensduur van deze apensoorten is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien er sprake is van hergebruik, zal dit plaatsvinden binnen de wettelijke kaders zoals beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting.		
Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	Nee	

Naam proef		
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	HEP: Worden niet verwacht	
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerief: 26,7% Matig 73,3% Licht	
Java-apen (Macaca fascicularis)	Ongerief: 26,7% Matig 73,3% Licht	

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch implanten van katheters als matig ingeschaald.

5 Samenvatting

Er wordt gebruik van maakt van niet-humane primaten. De noodzaak hiertoe wordt voldoende beschreven.

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch implanten van katheters als matig ingeschaald. De aanvrager en de DEC is gevraagd waarom zij, in afwijking van de EU-richtlijn, het ongerief als licht inschatten. De DEC wordt daarnaast gevraagd of een aanpassing van het ongerief voor de dieren waarbij operatief een VAP geplaatst wordt naar matig, zou leiden tot een andere ethische afweging.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat

Het Secretariaat

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 oktober 2019 tot en met 30 september 2024.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Bijzondere voorwaarden

Indien u onder deze vergunning onderzoek wilt uitvoeren naar ziektebeelden waarvoor op dat moment nog geen CCD-vergunning is afgegeven aan uw instelling, dient u een wetenschappelijke motivering te geven dat het doel van de dierproef niet kan worden bereikt door gebruikmaking van dieren behorende tot een andere soort dan een niet-menselijke primatensoort. Deze motivering dient herleidbaar te worden afgestemd met uw IvD alvorens te starten met deze experimenten.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

[redacted]

Van: [redacted]
Verzonden: woensdag 28 augustus 2019 13:54
Aan: [redacted]
Onderwerp: FW: Via e-mail verzenden: BeschikkingsBriefTOE_4
Bijlagen: BeschikkingsBriefTOE_4.pdf; BeschikkingsBriefTOE_4 (005)concept [redacted].docx

45

Ha [redacted]
Ook deze beschikking moet de deur uit morgen denk ik ([redacted])
Kunnen we deze donderdag bespreken?
Zie bijgaand mijn opmerkingen in de beschikking.
Groet [redacted]

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: [redacted]
Verzonden: maandag 26 augustus 2019 12:30
Aan: [redacted]
Onderwerp: FW: Via e-mail verzenden: BeschikkingsBriefTOE_4

43

Hoi [redacted]
g
Deze beschikking stuurde [redacted] vrijdag.
Wil jij deze lezen en kijken wat er evt. aan aanvulling nodig is mbt de voorwaarde? Ik begreep de voorwaarde niet helemaal.

Groet
[redacted]

-----Oorspronkelijk bericht-----
Van: [redacted]
Verzonden: vrijdag 23 augustus 2019 14:14
Aan: [redacted]
Onderwerp: Via e-mail verzenden: BeschikkingsBriefTOE_4

39

Hoi,
En nog een beschikking ter controle.

Mijn aanvragen leken [redacted]
[redacted]

44

Van: [redacted]
Aan: [Info-zbo](#)
Onderwerp: FW: Aanhouden AVD [redacted]
Datum: woensdag 28 augustus 2019 12:17:12
Bijlagen: [image002.png](#)
[image001.png](#)
[Betaling Centrale Cie Dierproeven 26-8-2019\[1\].pdf](#)

Beste Mevrouw [redacted]
Afgelopen maandag zijn de leges door [redacted] betaald. Bijgesloten vind u het afschrift daarvan.
Met vriendelijke groet,

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted] | [redacted] [www.](#) [redacted]

Van: [redacted]
Datum: vrijdag 23 augustus 2019 om 15:30
Aan: Info-zbo
Onderwerp: Re: Aanhouden AVD [redacted]

42

Beste mevrouw [redacted]
Mijn excuses, ik was te voorbarig. Ik heb inmiddels de factuur weer boven water. Deze kan maandag betaald gaan worden.
Met vriendelijke groet,

[redacted]

Van: [redacted]
Datum: vrijdag 23 augustus 2019 om 15:27
Aan: Info-zbo
Onderwerp: Re: Aanhouden AVD [redacted]

41

Beste [redacted]
Ik heb alles nagezocht, maar op een of andere manier heb ik geen factuur voor de leges. In eerste instantie heb ik een nummer doorgemaild gekregen via een minder reguliere route omdat er computerproblemen waren. Mogelijk is daarna de factuur verloren gegaan? Is het mogelijk een kopie te krijgen zodat ik deze kan laten betalen?
Met vriendelijke Groet,

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted] | [redacted] [www.](#) [redacted]

Van: Info-zbo
Datum: vrijdag 23 augustus 2019 om 14:17
Aan: [redacted]

40

Onderwerp: Aanhouden AVD [redacted]

Geachte [redacted]

Op 03-07-2019 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD [redacted]. De CCD heeft een besluit genomen over uw aanvraag.

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.

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de leges hebben ontvangen.

Mocht u vragen hebben, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

[redacted]

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.
The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



Losse betaling

Betalinginformatie			
Payment Type	SEPA-overboeking	Klantreferentie	
Bedrag overboeking	EUR 1.285,00	Systeemreferentie	
Uitvoerdatum	26-08-2019	GBI	
Categorie	Reguliere overboeking	GTI	
Status	Verwerkt	Reden betaling	
Zit in set		Omschrijving reden betaling	

Rekeninghouder debetrekking		Bank rekeninghouder debetrekking	
Naam		Naam	ABN AMRO BANK N.V.
Code	BIOMEDICAL	Adres	10, GUSTAV MAHLERLAAN
ID initiërende		Plaats	AMSTERDAM
Adres		Postcode	
Plaats		Land	NEDERLAND
Postcode		Swiftadres	ABNANL2A
Land	Nederland	Clearing systeem	
Rekening		Bank sorting code	
Is rekening ingezetene?	Ja		

Begunstigde		Bank begunstigde	
Status	Nieuw	Status	
Naam	Centrale Commissie Dierproeven	Swiftadres	INGBNL2A
Soort ID		Naam	ING BANK N.V.
Adres 1		Adres	BIJLMERPLEIN 888
Adres 2	Den Haag	Plaats	AMSTERDAM
		Postcode	1102 MG
Land	Nederland	Land	Nederland
Rekening	NL29INGB0705001512		
Is rekening ingezetene?	No		

Uiteindelijke debiteur		Uiteindelijke begunstigde	
Status	Nieuw		
Naam		Naam	
Soort ID		Soort ID	

Betalinginformatie	
Gestructureerde mededeling	
Omschrijving	AVD

Systeemreferentie 			
Gebruiker	Activiteit	Uitvoerdatum	Omschrijving
SYSTEM	Verwerkt	26-08-2019 10:43	PAYMENT IS ACCEPTED
SYSTEM	Geaccepteerd	26-08-2019 10:02	BATCH HAS BEEN SENT TO THE BACK OFFICE
SYSTEM	Bijwerken	26-08-2019 09:59	
SYSTEM	Geaccepteerd	26-08-2019 09:59	Ready for Processing
SYSTEM	Verzonden	26-08-2019 09:58	
	Aut. vrijgeven	26-08-2019 09:58	

Losse betaling

Systeemreferentie	Gebruiker	Activiteit	Uitvoerdatum	Omschrijving
<input type="text"/>	<input type="text"/>	Deels geautoriseerd	26-08-2019 09:52	
		Verzenden	26-08-2019 08:38	
		Bijwerken	26-08-2019 08:37	
		Maken	26-08-2019 08:36	

Van:
Aan:
Onderwerp: BeschikkingsBriefTOE_5.pdf
Datum: donderdag 29 augustus 2019 09:28:34
Bijlagen: [BeschikkingsBriefTOE_5.pdf](#)

Ik heb er nog wat aan geknutseld. Zou jij nog een laatste blik erop kunnen werpen?
De DEC heeft ondertussen ook aangegeven eens te zijn met matig ongerief, en NTS is hierop
aangepast, dus die

[redacted]

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: donderdag 29 augustus 2019 11:01
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry); [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: Ondertekening AVD [redacted]

50

Aanvraag AVD [redacted] staat klaar ter ondertekening.

Opmerkingen voor de manager:

Voorwaarde zoals met jou besproken. Was afhandeling OBDA, antwoorden [redacted]

[redacted]

[redacted]

52

Van: [redacted]
Aan: [redacted]
Onderwerp: FW: Ondertekening AVD [redacted]
Datum: donderdag 29 augustus 2019 13:40:27

Wat vind jij hiervan?

Van: Braunstahl, drs. F. (Ferry)
Verzonden: donderdag 29 augustus 2019 12:08

Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: Ondertekening AVD [redacted]

Ha [redacted]
Zouden we [redacted]

[redacted]

51

Groeten, Ferry

Van: info@zbo-ccd.nl <info@zbo-ccd.nl>

Verzonden: donderdag 29 augustus 2019 11:02

Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry) [redacted]; [redacted]
[redacted]

CC: [redacted]

Onderwerp: Ondertekening AVD [redacted]

Aanvraag AVD [redacted] staat klaar ter ondertekening.

50

Opmerkingen voor de manager:

Voorwaarde [redacted]
[redacted]
[redacted]

Opmerkingen voor het secretariaat:

Let op: DEC advies EN aanvullend DEC advies toevoegen bij de beschikking.

[redacted]

[Redacted]

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: donderdag 29 augustus 2019 14:00
Aan: Braunstahl, drs. F. (Ferry); [Redacted]
CC: [Redacted]
Onderwerp: Ondertekening AVD [Redacted]

53

Aanvraag AVD [Redacted] staat klaar ter ondertekening.

Opmerkingen voor de manager:

We hebben [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Opmerkingen voor het secretariaat:

[Redacted]

[Redacted]

[redacted]

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: donderdag 29 augustus 2019 15:08
Aan: Secretariaat OBDA
CC: [redacted]
Onderwerp: Ondertekening AVD [redacted] akkoord

54

Beste [redacted]

De beschikking van aanvraag AVD [redacted] is ondertekend.

Opmerkingen voor het secretariaat:

Let op: DEC advies EN aanvullend DEC advies toevoegen bij de beschikking.

Ferry Braunstahl

Van: [Info-zbo](#)
Aan: [redacted]
Bcc: [Secretariaat OBDA](#)
Onderwerp: Beschikking AVD [redacted]
Datum: donderdag 29 augustus 2019 16:42:56
Bijlagen: [DEC advies AVD \[redacted\].docx](#)
[Aanvullend DEC advies AVD \[redacted\].docx](#)
[Beschikking AVD \[redacted\].pdf](#)

Geachte heer [redacted]
Bijgevoegd de beschikking met betrekking tot uw aanvraag AVD [redacted]. Ik was hier zojuist mee bezig, toen u belde.

Met vriendelijke groet,

[redacted]

Namens:
Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag
.....

T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 93118
2509 AC Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD

Bijlagen

1

Datum 29 augustus 2019
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte ,

Op 3 juli 2019 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD . Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Beslissing

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a lid 1 van de Wet op de dierproeven (hierna: de wet).

U kunt met uw project starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 oktober 2019 tot en met 30 september 2024.

De onderbouwing van deze beslissing vindt u onder 'Overwegingen'.

Voorwaarden

Aan de vergunning hebben wij voorwaarde(n) verbonden op grond van artikel 10a1 lid 2 van de wet. Deze voorwaarde(n) vindt u in het deel 'Projectvergunning' van dit besluit. Onder 'Overwegingen' lichten wij toe waarom wij deze voorwaarde(n) aan de vergunning verbinden.

Procedure

Datum:

29 augustus 2019

Aanvraagnummer:

AVD

Advies dierexperimentencommissie

Wij hebben advies gevraagd bij de Dierexperimentencommissie (DEC) . Dit advies is ontvangen op 30 juli 2019. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a lid 3 van de wet. Wij hebben de DEC om aanvullend advies gevraagd over de ongeriefsclassificatie van de dieren waarbij een katheter geplaatst wordt en de ethische afweging van dit ongerief ten opzichte van de doelstelling. Op 20 augustus 2019 hebben wij het aanvullend advies van de DEC ontvangen. Het advies van de DEC en het aanvullend advies is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Nadere vragen aanvrager

Op 15 augustus 2019 hebben wij u om aanvullingen gevraagd. U heeft antwoord gegeven. De aanvullingen hadden betrekking op aanpassingen in de NTS, ongeriefsclassificatie en inkadering van het project. Uw antwoord is betrokken bij de behandeling van uw aanvraag.

Overwegingen

Alle hierboven genoemde stukken liggen ten grondslag aan ons besluit.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de DEC, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Beoordeling achteraf

Na afloop van het project zal er een beoordeling plaatsvinden, zoals bedoeld in artikel 10a1 lid 1 sub d van de wet. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Meer informatie over de eisen die gesteld worden bij de beoordeling achteraf vindt u in de bijlage 'Weergave wet- en regelgeving'.

Terugkoppeling

Uit artikel 10e tweede lid van de wet blijkt dat niet humane primaten slechts onder bepaalde vereisten in dierproeven gebruikt mogen worden. Omdat in uw aanvraag ruimte is om diverse ziektebeelden te onderzoeken, waar de CCD wellicht nog geen projectvergunning voor heeft afgegeven, hebben wij er geen zicht op of voor alle ziektebeelden waarnaar u onderzoek zult doen noodzakelijkerwijs bloed van niet-humane primaten gebruikt moet worden. Omdat wij hier op voorhand geen zicht op hebben, is de jaarlijkse terugkoppeling als voorwaarde opgelegd.

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 93118, 2509 AC 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:



drs. F. Braunstahl
Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Datum:

29 augustus 2019

Aanvraagnummer:AVD



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en plaats:

Deelnemersnummer:

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 oktober 2019 tot en met 30 september 2024, voor het project "Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten" met aanvraagnummer AVD , volgens advies van Dierexperimentencommissie .

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Afdelingshoofd.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 3 juli 2019
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen op 30 juli 2019;
 - b Bijlagen dierproeven
 - 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken, zoals ontvangen op 20 augustus 2019;
 - c Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 20 augustus 2019;
 - d Advies van Dierexperimentencommissie zoals ontvangen op 30 juli 2019;
Aanvullend advies, zoals ontvangen op 20 augustus 2019
 - e De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 20 augustus 2019.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken			
	Rhesusapen (Macaca mulatta)	100	26,7% Matig 73,3% Licht
	Java-apen (Macaca fascicularis)	50	26,7% Matig 73,3% Licht

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken

Aanvraagnummer:

AVD

of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Bijzondere voorwaarden

Indien u onder deze vergunning onderzoek wilt uitvoeren naar ziektebeelden waarvoor op dat moment nog geen CCD-vergunning is afgegeven aan uw instelling, dient u met uw IvD af te stemmen of uw onderzoek voldoet aan de vereisten zoals beschreven in artikel 10e tweede lid van de wet. Dit betekent dat u een wetenschappelijke motivering dient te geven dat het doel van de dierproef niet kan worden bereikt door gebruikmaking van dieren behorende tot een andere soort dan een niet-menselijke primatensoort. Ook moet het onderzoek worden verricht met het oog op vermijding, voorkoming, diagnose of behandeling van gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende klinische aandoeningen bij de mens, of fundamenteel onderzoek of onderzoek gericht op behoud van de soort betreffen. Deze motivering dient herleidbaar te worden afgestemd met uw IvD alvorens te starten met deze experimenten.

Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt u aan de CCD terug voor welke ziektebeelden, waarvoor geen CCD vergunning is afgegeven, de bloedafnames hebben plaatsgevonden. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.



Aanvraagnummer:

AVD

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:

AVD

kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13c is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

Levensloopdossier

Voor iedere hond, kat en niet-menselijke primate moet volgens artikel 15a van de wet een levensloopdossier bijgehouden worden.

Niet-menselijke primaten

De Minister heeft een ontheffing verleend volgens artikel 10e lid 7, die het gebruik van niet-menselijke primaten toestaat voor een periode van maximaal vijf jaar.

Beoordeling achteraf

Volgens artikel 10a1, lid 1d en lid 3 van de wet worden projecten waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt, projecten die als ernstig ingedeelde dierproeven omvatten of een dierproef die leidt tot ernstige

Aanvraagnummer:

AVD

mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, achteraf beoordeeld worden.



Advies aan CCD

B

Datum 29 augustus 2019

Betreft Advies Secretariaat over Aanvraag projectvergunning Dierproeven AVD Instelling: Onderzoeker:

Project:

Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten

Aanvraagnummer:

AVD

Betreft:

Nieuwe aanvraag

Categorieën:

Fundamenteel onderzoek

Translationeel of toegepast onderzoek

1 Inzicht in aanvraag en de eventuele knelpunten en risico's

Proces

Deze aanvraag beschrijft een onderdeel van een vergunningaanvraag AVD die eerder, na verzenden van een voorgenomen afwijzing, is ingetrokken.

De aanvrager is de volgende vragen gesteld:

- In 3.1 van de NTS beschrijft u dat "op den duur mogelijk zelfs proefdieren geheel te vervangen worden zo veel mogelijk in vitro testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens dierproeven gedaan worden." U lijkt hierbij voorbij te gaan aan het feit dat het gebruik van bloed van gezonde apen ook een dierproef is. Kunt u dit anders verwoorden?

- U classificeert het ongerief voor de dieren als "licht". In de EU-richtlijn staat echter beschreven dat: "Chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand. Voorbeelden hiervan zijn: thoracotomie, craniotomie, laparotomie, orchidectomie, lymphadenectomie, thyroïdectomie, orthopedische chirurgie met doeltreffende stabilisering en wondenbeheer, orgaantransplantatie met effectief afstotingsbeheer, chirurgisch inplanten van katheters of biomedische voorzieningen (bijvoorbeeld telemetriezenders, minipompjes enz.);" onder de ongeriefsclassificatie matig valt. Kunt u het ongerief voor de dieren die een VAP krijgen aanpassen naar matig, of anders onderbouwen waarom u, in afwijking van de EU-richtlijn, de ongeriefsclassificatie licht aanhoudt?

- Interpreteren wij het correct dat het bloed wat u afneemt in

onderliggend project enkel gebruikt wordt voor onderzoek naar ziektebeelden waarvoor reeds een CCD-vergunning aanwezig is om in vivo onderzoek te doen? Zijn er nog andere ziektebeelden dan reeds vergunde ziektebeelden waaraan u onderzoek wilt doen in onderliggende aanvraag? Indien er nog andere ziektebeelden onderzocht zullen worden, dan wordt u verzocht te onderbouwen waarom het noodzakelijk is hiervoor apen te gebruiken.

Wanneer de reactie van de aanvrager is ontvangen zal deze aan de DEC worden gestuurd. Wanneer de aanvrager het ongerief heeft aangepast naar matig, zal de DEC worden gevraagd of haar ethische afweging hierdoor verandert.

Wanneer de aanvrager bij zijn standpunt van licht ongerief blijft, zal de DEC gevraagd worden waarom zij, in afwijking van wat in de EU-richtlijn staat, tot de ongeriefsclassificatie "licht" zijn gekomen.

Naam proef	Diersoort	Stam	Aantal dieren	Herkomst
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken				
	Rhesusapen (Macaca mulatta)		100	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten
	Java-apen (Macaca fascicularis)		50	Dieren die voor onderzoek gefokt zijn Niet menselijke primaten

Er wordt gebruik gemaakt van niet-humane primaten. De noodzaak hiervoor is voldoende beschreven.

Gebruik van mannelijke en vrouwelijke dieren

- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Rhesusapen (Macaca mulatta): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.
- 3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken / Java-apen (Macaca fascicularis): Er worden zowel mannelijke als vrouwelijke dieren gebruikt.

Locatie uitvoering experimenten	- Alle proeven vinden plaats in een instelling van een vergunninghouder. - Er zijn geen problemen bekend met de vergunninghouder.
Maatschappij	Er wordt verwacht dat het onderwerp in die mate politiek of maatschappelijk gevoelig is, dat eventuele extra communicatie uitingen nodig zijn. Het betreft onderzoek met niet-humane primaten.

2 DEC advies

DEC-advies

De DEC heeft de aanvrager vragen gesteld over o.a. : de doelen waarvoor bloed wordt gebruikt en de samenhang van deze doelen, gebruik van humaan bloed als alternatief, nadere onderbouwing voor aantal dieren waarbij voor het plaatsen van een VAP voor bloedafname wordt gekozen versus het aantal dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats moet vinden, waarom bij dieren met een VAP niet vaker bloedafname kan plaats vinden, aangezien dit met relatief minder stress gepaard gaat dan bij bloedafname onder sedatie.

- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag

Citaat C4 (doelstelling): De uiteindelijke doelen zijn: preventie en behandeling van ernstige of levensbedreigende infectieziekten bij de mens, het vergroten van wetenschappelijke kennis omtrent voor de mens belangrijke ziekten, verfijning van lopende apenmodellen en vermindering van het gebruik van NHP in in vivo experimenten.

Citaat C9 (bijzondere categorieën): Het experiment wordt uitgevoerd met niet-humane primaten, namelijk Java apen (*Macaca fascicularis*) en resus apen (*Macaca mulatta*). Onderzoek naar voor de mens bedreigende infectieziekten wordt in vivo in deze diersoorten uitgevoerd, vergelijking tussen in vivo en in vitro experimenten vindt logischerwijs plaats met dezelfde diersoort.

In principe kunnen dieren gebruikt worden die al eerder in een andere studie zijn gebruikt, mits de voorafgaande experimenten niet interfereren met de huidige vraagstelling. Dieren die in het kader van deze aanvraag worden gebruikt kunnen daarna ofwel in ditzelfde project, danwel in een ander project worden ingezet. Hergebruik zal plaats vinden binnen de wettelijke kaders beschreven in de Wet op de Dierproeven.

Citaat C11: Het ongerief is op basis van ervaring met bloedafname correct als licht ingeschat. Installatie van de VAP vindt operatief plaats. De aanleg is eenmalig en vindt onder sedatie plaats met preventieve postoperatieve pijnbestrijding. Ook zijn mogelijke problemen met de VAP voldoende in kaart gebracht en maatregelen voorzien. Op basis van ervaring in andere instituten met het aanbrengen van de VAP in NHP en ervaringen in de mens is het ongerief terecht als licht ingeschat. Er is sprake van structureel hergebruik, waarbij elke keer gering ongerief wordt geanticipeerd. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal beperkt worden tot maximaal 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding). De dieren waarbij bloed wordt afgenomen onder sedatie zullen tot maximaal 4 keer per jaar een bloedafname ondergaan. Het bereiken van humane eindpunten is niet te verwachten en deze zijn

daarom niet geïndiceerd. De dieren die gebruikt zullen worden zijn speciaal voor gebruik in biomedisch onderzoek gefokt en zijn in sociaal compatibele groepen gehuisvest. De dieren blijven in hun eigen groep. Het gebruik voor deze dierproeven stelt geen nadere eisen of beperkingen aan de huisvesting.

Citaat C14 (vervanging): De in dit project aangevraagde bloedafnames dienen ter verfijning en vermindering van dierproeven en vormen als zodanig een alternatief. Er wordt optimaal gebruik gemaakt van het bloed door bloedafnames voor verschillende onderzoeksvragen te combineren. Het bloed is nodig voor het opzetten en uitvoeren van in vitro testen in het kader van in vivo studies in apenmodellen voor ernstige infectieziekten bij de mens. Voor het optimaliseren van de apenmodellen kan alleen bloed van apen gebruikt worden.

Ethische afweging van de DEC:

Citaat:

1. Rechtvaardigt het afnemen van bloed van niet-humane primaten voor gebruik in in vitro testen ten behoeve van biomedisch onderzoek het ongerief dat de dieren wordt aangedaan? Is het gebruik van niet-humane primaten in dit geval essentieel?

2. De waarden die voor de samenleving van belang zijn, zijn nieuwe kennis over ernstige infectieziekten (bijvoorbeeld betere diagnostiek, inzichten in pathogenese, nieuwe behandelmethodes en vaccins) en het beperken van het gebruik van apen als proefdier. De bloedafnames die in deze aanvraag zijn beschreven worden uitgevoerd ten behoeve van in vitro assays in de context van biomedisch wetenschappelijk onderzoek in NHP. Dit onderzoek betreft ernstige ziekten bij de mens, zoals AIDS, knokkelkoorts, tuberculose, malaria in NHP proefdiermodellen. De uitkomsten van in vitro assays kunnen bijdragen aan onderzoek dat leidt tot een beter begrip van de pathogenese en het ontwikkelen van nieuwe preventieve of therapeutische interventies tegen deze ziekten en zijn daarmee van aanzienlijk belang. Daarnaast wordt concreet invulling gegeven aan de 3Vs: rechtstreeks aan vermindering en verfijning van dierproeven en potentieel aan vervanging door de ontwikkeling van in vitro methoden die een bredere toepassing kunnen vinden.

Voor de proefdieren zijn integriteit, welzijn en de autonomie in het geding. Ze zullen hierdoor enig ongemak door sedatie en bloedafnames ondervinden. Bij een aantal dieren wordt een VAP ingebracht. Hier is een kleine operatie voor nodig, maar vervolgens kan van hetzelfde dier

zonder sedatie diverse keren bloed worden afgenomen. Het ongerief van zowel de dieren die een VAP krijgen als de dieren waarbij bloedafname onder sedatie plaats vindt wordt ingeschat als "licht". De dieren kunnen in hun eigen groep gehuisvest blijven. Er is geen fysieke, gedragsmatige of mentale aantasting te verwachten waardoor het zelfstandig kunnen functioneren van de dieren zou kunnen worden beïnvloed of hun integriteit wordt aangetast. De dieren ondervinden licht nadeel van de experimenten. De uitkomsten van de in vitro experimenten kunnen aanzienlijk bijdragen aan verfijning en uiteindelijk tevens aan vermindering van in vivo experimenten, dit is van belang voor proefdieren (dit kunnen andere dieren zijn dan de dieren in deze aanvraag).

De waarden voor het onderzoeksveld zijn het verkrijgen van meer kennis omtrent pathogenese alsmede werkingsmechanisme van preventieve of therapeutische behandelingen tegen ernstige en levensbedreigende infectieziekten bij de mens. Daarmee is dit onderzoek informatief en van belang.

3. De DEC concludeert dat het nadeel dat de betrokken proefdieren ondervinden te verantwoorden is ten opzichte van het belang voor zowel de samenleving, de onderzoekers, alsmede de proefdieren (m.n. andere individuen).

Het gebruik van apen is nog steeds nodig voor onderzoek aan voor de mens zeer ernstige infectieziekten. Echter, door toepassing van goede informatieve in vitro assays, waarbij gebruik gemaakt wordt van ex vivo apen materiaal, kunnen in vivo experimenten met apen tot een minimum beperkt worden met een zo groot mogelijke kans op relevante uitkomsten (vermindering en verfijning). De in dit project aangevraagde bloedsamples zullen worden gebruikt voor het opzetten en uitvoeren van diverse assays binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige ziekten bij de mens. Dergelijke assays kunnen in de toekomst ook andere toepassingen vinden, bijvoorbeeld bij andere vormen van wetenschappelijk onderzoek of in de diagnostiek.

De expertise voor het verrichten van deze experimenten is beschikbaar binnen de instelling en bij de betrokken onderzoekers. De vereiste expertise en voorzieningen voor dergelijk onderzoek zijn ruimschoots aanwezig. Er is ruime ervaring in het afnemen van bloed bij NHP en het uitvoeren van in vitro assays met het bloed. Ook de techniek voor het aanbrengen van een VAP is aanwezig en er is ruime ervaring met positieve reinforcement training, nodig voor vrijwillig aanbieden van het been waarin de VAP is aangebracht. De keuze voor de diersoorten sluit aan bij

de binnen het instituut gebruikte proefdiermodellen, waarvoor diverse projectvergunningen zijn afgegeven. De dieren zijn specifiek gefokt voor gebruik in biomedisch onderzoek en worden sociaal gehuisvest. De uit te voeren in vitro assays dragen bij aan de 3V-principes. Het nadeel voor de dieren is maximaal licht. Humane eindpunten zijn niet geïndiceerd.

De haalbaarheid van de doelstellingen van dit project wordt als hoog ingeschat. Er is veel ervaring met het opzetten en toepassen van op bloed gebaseerde in vitro technieken voor karakteriseren van teststoffen en analyseren van responsen. Gezien het bovenstaande is de DEC van mening dat dit project het gebruik van deze proefdieren rechtvaardigt.

Het DEC advies is Positief

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3 Kwaliteit DEC advies

Kwaliteit DEC-advies

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C-vragen.

4 Inhoudelijke beoordeling

Doelstelling

Doelstelling

Citaat: Het hoofddoel van dit project is het verkrijgen van bloed van gezonde apen om daarmee in vitro testen op te zetten, met name als vooronderzoek voor het opzetten/uitvoeren van apenmodellen ten behoeve van voorkoming of genezing van ernstige en levensbedreigende infectieziekten. De onderzoeksdoelen betreffen: 1) ondersteuning en verfijning van in vivo studies en vermindering van het aantal dieren dat nodig is voor deze studies; 2) Het opzetten en uitvoeren van in vitro studies om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en 3) specifieke parasietkweken aan te houden. Alle studies hebben betrekking op het beantwoorden van wetenschappelijk vragen met betrekking tot mechanismen en bestrijding van infectieziekten van de mens.

Wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<p>Citaat: In het onderzoek naar levensbedreigende en ernstige infectieziekten zijn voor specifieke vragen in vivo studies in NHP nodig. Om deze studies zo optimaal mogelijk uit te kunnen voeren met zo min mogelijk dieren worden zo veel mogelijk vooraf in vitro studies uitgevoerd. In vitro studies worden ook gedaan om resultaten uit in vivo studies beter te begrijpen en mechanismen te ontrafelen. Ook zijn deze studies soms nodig om specifieke pathogenen die nodig zijn voor het onderzoek in kweek te houden. Omdat de assays als vooronderzoek voor NHP modellen worden gebruikt of het verklaren van resultaten in deze modellen zijn hiervoor het bloed of bloedproducten van NHP nodig. Het directe wetenschappelijk belang van deze vergunningaanvraag is opzetten en/of uitvoeren van deze in vitro assays waarmee wetenschappelijke vragen met betrekking tot het biomedisch onderzoek kunnen worden beantwoord. Het uiteindelijke wetenschappelijk belang is het begrijpen en ontrafelen van mechanismen van voor de mens levensbedreigende infectieziekten met een zo minimaal en optimaal mogelijk gebruik van apen waarbij interventies ontwikkeld kunnen worden ter voorkoming en/of behandeling van deze ziekten. De resultaten zullen worden gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften. Omdat de in vitro testen uitgevoerd worden in het kader van NHP studies is het bloed van NHP essentieel en kan dit niet vervangen worden door humaan bloed of bloed van andere diersoorten.</p> <p>Opzetten en/of toepassen van in vitro testen voor ziekten bij de mens draagt bij aan de breed gedragen maatschappelijke ideeën over verfijning en reductie van in vivo onderzoek bij niet-humane primaten. De verzamelde kennis zal bijdragen aan het verder ontwikkelen van deze testen. Daarnaast levert de kennis uit deze testen potentieel een bijdrage aan het bestrijden van deze ziekten.</p>
Onderbouwing wetenschappelijk en maatschappelijk belang	<div style="border: 1px solid red; height: 15px; width: 100%;"></div>
Wetenschappelijke kwaliteit Kwaliteit aanvrager/ onderzoeksgroep en onderzoek	<p>Citaat uit DEC advies: ...De onderzoekers betrokken bij deze projecten hebben veel ervaring met het opzetten en toepassen van diverse in vitro technieken gebaseerd op gebruik van bloed van niet-humane primaten, zoals blijkt uit de reeds verleende projectvergunningen en de geciteerde literatuur. Ook is op het instituut voldoende ervaring aanwezig voor het verrichten van de benodigde operatieve ingreep voor het plaatsen van de VAP.</p> <p>Het secretariaat heeft <div style="border: 1px solid red; display: inline-block; width: 200px; height: 15px;"></div></p> <div style="border: 1px solid red; width: 100%; height: 15px; margin-top: 5px;"></div>

3V's

Vervanging	
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor de in vitro testen is bloed van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal gegevens te verkrijgen die nodig zijn voor studies in apenmodellen en die leiden tot verfijning van het model alsmede tot vermindering van het aantal benodigde dieren, het kweken van (aap-specifieke) pathogenen of het verkrijgen van in vitro gegevens waardoor bijvoorbeeld de in vivo verkregen data beter begrepen kunnen worden. Omdat dit specifieke apenmodellen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens.</p>
Verminderen	
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de individuele parameters onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. In zo ver mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed tot het minimum beperkt worden. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde bloeddonoren zo klein mogelijk worden gehouden.</p>

Verfijnen		
	<p>3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Om stress waar mogelijk te vermijden zijn de dieren zijn getraind om in de thuiskooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan invasieve biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via intramusculaire toediening. De sedativa zullen op basis van lichaamsgewicht van de dieren worden gedoseerd Het ongerief van het afnemen van bloed wordt voornamelijk veroorzaakt door het ontwaken uit de sedatie. Door het gebruik van een VAP in zeer goed getrainde dieren, wordt dit ongerief voor een zeer groot deel beperkt. De dieren worden telkens beloond (positive reinforcement).</p> <p>Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan worden de veterinaire en de diertrainer/gedragsdeskundige hiervan op de hoogte gesteld en zullen passende maatregelen genomen worden.</p> <p>De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa.</p> <p>Zowel bij PRT als bij welzijnsobservaties wordt ook in de vorm van interactie en het aanbieden van verrijking (food en non-food) een zo optimaal mogelijk welzijn van de proefdieren nagestreefd.</p> <p>Er is veel geïnvesteerd in micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume. Ook wordt ernaar gestreefd om indien geen volbloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte bloedcellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te gebruiken.</p> <p>De dieren blijven zo veel mogelijk gehuisvest in groepskooien met vrij toegang tot binnen- en buitenverblijf in de kolonie.</p>	
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: <input type="text"/>		
Hergebruik	Er is sprake van hergebruik van dieren.	
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken: Citaat: Gezien de lange levensduur van deze apensoorten is het mogelijk dat dieren die zullen worden gebruikt in de dierproeven, gebruikt zijn in eerdere dierproeven. Indien er sprake is van hergebruik, zal dit plaatsvinden binnen de wettelijke kaders zoals beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting.		
Naam proef	Worden de dieren gedood?	Doden volgens richtlijn?
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	Nee	

Naam proef		
3.4.4.1 Het verkrijgen van bloed van makaken	HEP: Worden niet verwacht	
Rhesusapen (Macaca mulatta)	Ongerief: 26,7% Matig 73,3% Licht	
Java-apen (Macaca fascicularis)	Ongerief: 26,7% Matig 73,3% Licht	

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch implanten van katheters als matig ingeschaald.

5 Samenvatting

Er wordt gebruik van gemaakt van niet-humane primaten.

De aanvrager en de DEC geven aan dat alle dieren licht ongerief ondervinden. In de EU-richtlijn wordt chirurgie onder algehele verdoving en passende pijnstilling, na de ingreep gepaard met pijn, lijden of hinder van de algemene toestand, zoals bijvoorbeeld chirurgisch implanten van katheters als matig ingeschaald. De aanvrager en de DEC is gevraagd waarom zij, in afwijking van de EU-richtlijn, het ongerief als licht inschatten. De DEC wordt daarnaast gevraagd of een aanpassing van het ongerief voor de dieren waarbij operatief een VAP geplaatst wordt naar matig, zou leiden tot een andere ethische afweging.

6 Voorstel besluit incl. voorstel geldigheidsduur van de vergunning

Het Secretariaat

Het Secretariaat

Voorstel is om de vergunning te verlenen van 1 oktober 2019 tot en met 30 september 2024.

Hierbij stelt het Secretariaat voor de volgende voorwaarden te stellen:

Voorwaarden

Beoordeling achteraf

In dit project worden dierproeven toegepast waarbij niet-menselijke primaten worden gebruikt en wordt daarom voorzien van beoordeling achteraf. Deze beoordeling zal uiterlijk september 2025 plaatsvinden. Er zal dan beoordeeld worden of de doelstellingen van het project werden bereikt. Daarnaast wordt bekeken of de schade die de dieren hebben ondervonden, het aantal en soorten proefdieren en de ernst de dierproeven conform de vergunning waren.

Bijzondere voorwaarden

Indien u onder deze vergunning onderzoek wilt uitvoeren naar ziektebeelden waarvoor op dat moment nog geen CCD-vergunning is afgegeven aan uw instelling, dient u een wetenschappelijke motivering te geven dat het doel van de dierproef niet kan worden bereikt door gebruikmaking van dieren behorende tot een andere soort dan een niet-menselijke primatensoort. Deze motivering dient herleidbaar te worden afgestemd met uw IvD alvorens te starten met deze experimenten.

Ter informatie

Onderstaande informatie is opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.
- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

De ingangsdatum van de vergunning kan niet voor de verzenddatum van de beschikking zijn en zal indien van toepassing aangepast worden. Dit is ook het geval bij een voorgenomen besluit.

8 Concept beschikking voor akkoord CCD

Van: info@zbo-ccd.nl
Aan: [redacted]
Onderwerp: Terugkoppeling over projectvergunningaanvraag AVD [redacted]
Datum: donderdag 29 augustus 2019 16:52:35

Geachte [redacted],

Op 03-07-2019 hebben wij een aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen waarover uw DEC advies heeft uitgebracht. Het gaat om het project 'Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten' met aanvraagnummer AVD [redacted].

De CCD heeft de aanvrager aanvullende vragen gesteld. De aanvullingen hadden betrekking op aanpassingen in de NTS, ongeriefsclassificatie en inkadering van het project.

De CCD heeft besloten de vergunning toe te wijzen. De aanvrager en verantwoordelijk onderzoeker zijn hierover ingelicht. De beschikking is verstuurd op 29-8-2019.

De vergunning wordt verleend onder de volgende voorwaarden:
Indien u onder deze vergunning onderzoek wilt uitvoeren naar ziektebeelden waarvoor op dat moment nog geen CCD-vergunning is afgegeven aan uw instelling, dient u met uw IvD af te stemmen of uw onderzoek voldoet aan de vereisten zoals beschreven in artikel 10e tweede lid van de wet. Dit betekent dat u een wetenschappelijke motivering dient te geven dat het doel van de dierproef niet kan worden bereikt door gebruikmaking van dieren behorende tot een andere soort dan een niet-menselijke primatensoort. Ook moet het onderzoek worden verricht met het oog op vermijding, voorkoming, diagnose of behandeling van gezondheidsondermijnende of mogelijk levensbedreigende klinische aandoeningen bij de mens, of fundamenteel onderzoek of onderzoek gericht op behoud van de soort betreffen. Deze motivering dient herleidbaar te worden afgestemd met uw IvD alvorens te starten met deze experimenten. Gedurende de looptijd van de vergunning, koppelt u aan de CCD terug voor welke ziektebeelden, waarvoor geen CCD vergunning is afgegeven, de bloedafnames hebben plaatsgevonden. Deze terugkoppeling moet uiterlijk 15 maart door de CCD ontvangen zijn en rapporteert over het afgelopen kalenderjaar (1 januari - 31 december). Ook wanneer er geen dierstudies zijn uitgevoerd wordt dit gerapporteerd. De CCD kan op basis van deze terugkoppeling aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarden wijzigen of intrekken.

Het DEC advies is helder en navolgbaar. In het DEC advies is op heldere wijze inzicht gegeven in de vragen die aan de aanvrager zijn gesteld. Bij de beantwoording van de beoordelingsvragen verstrekt u een heldere onderbouwing. De ethische afweging volgt op logische wijze uit de beantwoording van de C-vragen.

Mocht u vragen hebben over onze beslissing, dan kunt u uiteraard contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven

[redacted]

www.centralecommissiedierproeven.nl

.....

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

.....
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

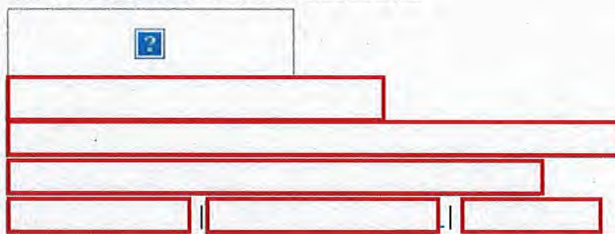
Van: [redacted]
Aan: [Info-zbo](mailto:info-zbo)
Onderwerp: Re: Herinnering terugkoppeling CRO voorwaarde
Datum: dinsdag 16 juni 2020 14:57:24
Bijlagen: [image001.png](#)
[Terugkoppeling \[redacted\] periode 2019.ods](#)

Geachte heer, mevrouw

Bijgevoegd vindt u de terugkoppeling AVD [redacted] over de periode 1 oktober 2019-31 december 2019 conform de voorwaarden in de vergunning. Ik zal deze terugkoppeling ook via de portal sturen.

Met Vriendelijke Groet,

[redacted]



Van: Info-zbo

Datum: donderdag 11 juni 2020 om 17:04

Aan: [redacted]

Onderwerp: Herinnering terugkoppeling CRO voorwaarde

Geachte [redacted]

Bij controle is gebleken dat wij de terugkoppeling voor vergunning AVD [redacted] over 2019 nog niet hebben ontvangen. U krijgt de mogelijkheid de terugkoppeling alsnog te sturen; deze moet uiterlijk 1 juli 2020 door de CCD ontvangen zijn. Indien de terugkoppeling niet tijdig is ontvangen, kan dit gevolgen hebben voor uw vergunning. Gebruik voor de terugkoppeling bijgaand format. Per project vult u een nieuw format in. Welke gegevens u moet terugkoppelen, vindt u in de vergunning. Ook als er geen experimenten zijn uitgevoerd onder het project, moet u dit melden aan de CCD. Het invullen van het format is dan niet nodig; een schriftelijk bericht is voldoende.

Met vriendelijke groeten,

Namens de Centrale Commissie Dierproeven

www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl

Medewerker behandelen en ontwikkelen

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

Postbus 93118 | 2509 AC | Den Haag

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is gezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen.

De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.

This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message.

The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.



64

Van: [redacted]
Aan: [Secretariaat OBDA](mailto:SecretariaatOBDA)
Onderwerp: RE: Via e-mail verzenden: NTS20198384_publicatie
Datum: donderdag 16 juli 2020 10:51:25

Sorry, mijn vorige e-mail even negeren. Deze NTS niet publiceren!

-----Oorspronkelijk bericht-----

Van: [redacted]
Verzonden: donderdag 16 juli 2020 10:50
Aan: Secretariaat OBDA <SecretariaatOBDA@rvo.nl>
Onderwerp: Via e-mail verzenden: NTS20198384_publicatie

63

Deze NTS uit 2019 lijkt niet te zijn gepubliceerd. Kunnen jullie dit alsnog doen aub?

Groeten,

[redacted]

Van:
Aan: [Secretariaat OBDA](#)
Onderwerp: Deze NTS echt publiceren
Datum: donderdag 16 juli 2020 10:56:41
Bijlagen: [NTS20198384_publicatie.pdf](#)

Hoi,
Deze NTS wel publiceren aub.

Beoordeling achteraf: JA.

Groeten,





Format

Niet-technische samenvatting

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

1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor In vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten.
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) In vitro onderzoek, verfijning, niet-humane primaten, immunologie, infectieziekten

2 Categorie van het project

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

3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Ieder jaar sterven nog miljoenen mensen door infectieziekten zoals aids, infectieuze diarree, malaria, tuberculose en infecties van de lage luchtwegen. Er is dus nog steeds een grote behoefte aan betere vaccinaties en behandelingen. Als er geen geschikte proefdier vrije methodes zijn voor de ontwikkeling van nieuwe vaccinaties en medicijnen, worden hiervoor dierproeven uitgevoerd. Als laatste stap voor introductie bij de mens zijn daarbij soms dierproeven in apen nodig. Om dit onderzoek zo optimaal mogelijk (Verfijning) uit te voeren met zo min mogelijk dieren (Vermindering) worden zo veel mogelijk *in vitro* testen uitgevoerd met bloed van gezonde apen alvorens eventuele verdere studies in dieren gedaan worden. Met dit bloed kunnen een aantal aspecten van de interactie tussen de ziekteverwekker en de gastheer worden onderzocht alsmede de werkzaamheid van nieuwe

teststoffen in het bloed. Ook kunnen de resultaten van het *in vitro* onderzoek worden vergeleken met de resultaten verkregen uit (andere) *in vivo* studies. Met deze kennis kunnen we de dierproeven op een betere manier uitvoeren, waardoor mogelijk minder dieren nodig zijn en de resultaten van nog grotere betekenis zijn voor de mens.

Vaak kan van een dier bloed voor meerdere *in vitro* testen worden afgenomen waardoor het aantal benodigde dieren verminderd wordt. Daarom zal bij een deel van de dieren een katheter in de bloedbaan worden geïnstalleerd met daaraan een onderhuids kamertje waaruit eenvoudig bloed kan worden afgenomen.

3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?

Door het opzetten van adequate *in vitro* testen kan zo veel mogelijk voorkomen worden dat onwerkzame of onveilige teststoffen in apen getest worden. Verder zijn de gegevens uit *in vitro* testen belangrijk voor het zo optimaal mogelijk opzetten, verfijnen of voorbereiden van dierproeven en het begrijpen van de interactie tussen ziekteverwekker en gastheer en leveren mogelijk op den duur een belangrijke bijdrage aan vervanging van de *in vivo* experimenten. De testen dragen bij aan onze kennis omtrent levensbedreigende infectieziekten en het ontwikkelen van nieuwe vaccinaties en therapieën. De resultaten worden gepubliceerd waardoor wetenschappers elders hierop kunnen voortbouwen.

De *in vitro* proeven passen in de maatschappelijke opvattingen over reductie van *in vivo* onderzoek met apen.

3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?

Maximaal 100 resusapen en 50 Java apen

3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?

De dieren die geen katheter hebben ondergaan een lichte verdoving voor het verkrijgen van het bloed. Het ontwaken uit de verdoving kan een gevoel van desoriëntatie geven.

De implantatie van de katheter gebeurt operatief onder narcose maar er kan daarna sprake zijn van pijn en daarom worden pijnstillers toegepast.

3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?

40 dieren matig, 110 dieren licht

3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?

De dieren blijven in leven

4 Drie V's

4.1 **Vervanging**
Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven

Het bloed wordt gebruikt om methoden op te zetten of *in vitro* testen uit te voeren met als uiteindelijk doel het verfijnen, verminderen en vervangen van dierproeven met apen. Het opzetten van de *in vitro* testen gebeurt met

doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

materiaal van apen in verband met de vertaling van de resultaten naar de apenmodellen.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse op basis van de verwachte spreiding in de te meten responsen onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een betrouwbaar resultaat te komen. Waar mogelijk zal door het gebruik van microassays de benodigde hoeveelheid bloed zo gering mogelijk zijn. Verder zal door het nemen van bloedmonsters voor verschillende doeleinden te combineren, het aantal benodigde dieren verminderd worden.

4.3 Verfijning

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

Er zijn momenteel verschillende testen in ontwikkeling die het aantal proeven in apen kunnen beperken en die er in de toekomst mogelijk toe kunnen leiden dat er voor de betreffende vraagstelling minder of geen proeven meer gedaan hoeven te worden in apen. Om deze testen te kunnen opzetten en verder te ontwikkelen is op dit moment bloed van apen nodig. Door het toepassen van een katheter met onderhuids afnamekamertje (VAP) in combinatie met het trainen van dieren kan regelmatig een kleine hoeveelheid bloed afgenomen worden zonder sedatie en stress.

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

De dieren zijn getraind om in de thuishooi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan biotechnische handelingen zoals het geven van een verdovingsmiddel via injectie in de dijbeenspieren.

Na het operatief inbrengen van de katheter (onder narcose) krijgen de dieren preventief pijnstilling. Bij toepassing van de katheter kunnen de dieren sociaal gehuisvest blijven (het afnamekamertje bevindt zich onderhuids) en kan bloed worden afgenomen zonder sedatie. De dieren worden getraind om hieraan mee te werken en telkens beloond.

Tijdens de studie zullen de dieren worden gemonitord. Mochten er na de studie veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan wordt de veterinaire en gedragsdeskundige hiervan direct op de hoogte gesteld en zullen de benodigde actie ondernomen worden.

Door het gebruik van micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk (bloed)volume zullen de afname hoeveelheden zo klein mogelijk zijn.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Van: Info-zbo
Aan: [redacted]
Onderwerp: Terugkoppeling CRO voorwaarde over 2019 verwerkt
Datum: maandag 17 augustus 2020 16:53:28
Bijlagen: AVD [redacted] Terugkoppeling CROvoorwaarde 2019.pdf

Geachte heer [redacted]
Zie bijgevoegde brief.
Met vriendelijke groeten,
Namens de Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

[Redacted]
t.a.v. [Redacted]
[Redacted]

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl
T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Terugkoppeling CRO-voorwaarde
AVD [Redacted]

Datum 17 augustus 2020
Betreft Terugkoppeling CRO-voorwaarde 2019

Geachte [Redacted],

Op 16 juni 2020 hebben wij de terugkoppeling betreffende uw projectvergunning dierproeven ontvangen voor de periode 2019. Het gaat om uw project 'Het verkrijgen van bloed van niet-humane primaten voor in vitro onderzoek ten behoeve van het voorkomen of genezen van ernstige en levensbedreigende infectieziekten' met aanvraagnummer AVD [Redacted].

Uw terugkoppeling is voldoende. De vergunning wordt niet gewijzigd.

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven