

Inventaris Wob-verzoek W22-03		wordt verstrekt				weigeringsgronden				
nr.	document NTS2016533-3	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	Aanvraag wijziging, d.d. 23 maart 2020				x		x		x	
2	projectvoorstel				x				x	
3	bijlage dierproeven				x				x	
4	NTS	x								
5	ontvangstbevestiging en goedkeuring melding, d.d. 26 maart 2020				x		x		x	

26 MRT 2020

5.1 lid2h

Aan: Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 93118
2509 AC Den Haag

Van: 5.1 lid2e
5.1 lid2h

Betreft: Wijzigingsaanvraag Projectvergunning AVD 5.1 lid2h inclusief originele handtekening.

Datum: 23 maart 2020

Geachte CCD,

Bijgevoegd vindt u de Wijzigingsaanvraag inzake Projectvergunning AVD 5.1 lid2h 2016533. Dit betreft het document met de 'originele handtekening' op pagina 3.

Gaarne zien wij de ontvangstbevestiging van dit schrijven tegemoet.

Vertrouwende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd, verblijf ik met vriendelijke groet,

5.1 lid2e

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

533-3



26 MRT 2020

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? Ja > Vul uw deelnemernummer in **5.1 lid2h**
 Nee > U kunt geen aanvraag doen
Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.
- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
Naam instelling of organisatie **5.1 lid2h**
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde **5.1 lid2e**
KvK-nummer **5.1 lid2h** **5.1 lid2h**
Straat en huisnummer **5.1 lid2h**
Postbus **5.1 lid2h**
Postcode en plaats **5.1 lid2h**
IBAN **5.1 lid2h**
Tenaamstelling van het rekeningnummer
- 1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.
- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.
(Titel) Naam en voorletters **5.1 lid2e** Dhr. Mw.
Functie **5.1 lid2h**
Afdeling **5.1 lid2h**
Telefoonnummer **5.1 lid2e**
E-mailadres **5.1 lid2e**
- 1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.
(Titel) Naam en voorletters Dhr. Mw.
Functie
Afdeling
Telefoonnummer
E-mailadres

- 1.6 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de persoon die er verantwoordelijk voor is dat de uitvoering van het project in overeenstemming is met de projectvergunning.
- (Titel) Naam en voorletters 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 AVD 5.1.10123 2016533
- 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
- Type anesthesie toegevoegd aan bijlage dierproeven.

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 7 - 2016
- Einddatum 30 - 6 - 2021
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers
- 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

26 MRT 2020

4 Betaalgegevens

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

5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
-

6 Ondertekening

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

Centrale Commissie
 Dierproeven
 Postbus 20401
 2500 EK Den Haag

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

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

Naam

5.1 lid2e

Functie

Plaats

5.1 lid2h

Datum

Handtekening

5.1 lid2e



Format

Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

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

2 Categorie van het project

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

3 Algemene projectbeschrijving

3.1 Achtergrond

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

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).

- Geef in geval van 'hogere onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

Oorspronkelijke vergunning in zwart; 1^e aanpassing in blauw; 2^e aanpassing in rood; 1^e Melding in groen (geen aanpassingen in dit document)

Onderzoek binnen onze instelling is erop gericht om farmaceutische bedrijven en kennisinstituten te ondersteunen met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen met name tegen ziekten van het centraal zenuw stelsel. Wij bieden onze cliënten de mogelijkheid om met specialistische technieken zoals microdialyse en electrofysiologie stoffen te selecteren die geschikt zijn voor toepassing bij patiënten. Op basis van de Wod is het van belang dat medewerkers die met proefdieren werken bevoegd en bekwaam zijn en dat deze bekwaamheid op peil wordt gehouden. Om aan deze eis te voldoen willen wij een serie dierproeven voorstellen die het medewerkers en studenten mogelijk maken om zich nieuwe technieken eigen te maken. De doelen zoals hieronder verwoord zijn gericht op het in stand houden en optimaliseren van de technieken die binnen onze instelling worden uitgevoerd. Het gaat dan met name om het implanteren van canules in het centraal zenuw stelsel, bloedvaten en eventueel ook andere zachte weefsels. Binnen onze instelling worden ook studenten van HBO en WO opleidingen ondersteund bij het behalen van hun vaardigheden die nodig zijn om dierproeven te mogen uitvoeren.

In het verleden hebben wij onder DEC 5.1.1d2h (Het onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden in het kader van onderzoek binnen 5.1.1d2h) nieuwe methoden ontwikkeld voor zowel microdialyse als jugularis canulatie. Deze methoden hebben in een aantoonbare vermindering en verfijning van onze experimenten geresulteerd. Eén van de ontwikkelingen heeft de "Prijs voor Alternatieven" van de commissie Prijs voor Alternatieven van dierproeven (ingesteld door ministerie van VWS) ontvangen.

Wij vragen om een uitbreiding van het aantal muizen dat mag worden ingezet onder deze vergunning: Er is een relatieve verschuiving van diersoorten in de routinematige dierproeven geconstateerd (zie ook de bijlage). Het is daarom passend om de trainingen die nodig zijn om vaardigheden op peil te houden, of nieuwe technieken aan te leren, ook uit te voeren met een gelijke verhouding in de aantallen diersoorten. Er worden additionele dieren van de relevante species (muis) aangevraagd. Hierdoor kunnen de trainingen beter aansluiten op de uiteindelijke dierproeven beter worden uitgevoerd. Een tweede reden waarom meer muizen worden aangevraagd voor trainingsdoeleinden is de grootte van de te onderzoeken structuren. Doordat deze kleiner zijn, zijn er meer trainingen nodig geweest in muis voor training en ontwikkeling dan ingeschat.

In de afgelopen periode zijn er aan aantal nieuwe medewerkers gekomen, en hebben bestaande medewerkers meer geoefend om technieken goed uit te kunnen voeren. Voor de bestaande medewerkers gaat dit voornamelijk over training voor de meer complexe operaties. Dit wordt gedreven door een grotere vraag naar toepassing van de complexere technieken. Voor de reguliere experimenten betekent het combineren van de verschillende (complexe) technieken, dat deze meer verfijnd kunnen worden uitgevoerd en dat er minder dieren nodig zijn (meer gecombineerde bemonstering en minder uitval). Door de extra oefening is het aantal dieren gebruikt voor trainingsdoeleinden hoger geweest dan verwacht. Om gedurende de looptijd van de vergunning te kunnen blijven trainen en ontwikkelen vragen wij om een uitbreiding van het aantal ratten dat mag worden ingezet onder deze vergunning.

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?

Doelstelling van het huidige project is drie-ledig:

- 1) Het aanleren van gevalideerde technieken aan nieuwe medewerkers of studenten
- 2) Het onderhouden van vaardigheden en het op peil houden van competenties
- 3) Het ontwikkelen van nieuwe technieken door getrainde medewerkers

3.3 Belang

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

Op grond van de Wod is het van belang dat medewerkers die met proefdieren werken bevoegd en bekwaam zijn en hun competenties op peil houden. Om dit doel te bereiken is het van belang dat technieken goed worden aangeleerd, regelmatig worden getraind en waar nodig verfijnd. Dit levert een aantoonbare bijdrage aan de vermindering van het aantal proefdieren (minder variatie in de uitkomsten en minder experimenten die voortijdig moeten worden afgebroken) en verminderd ongerief doordat de technieken optimaal zijn getraind. Tevens heeft deze aanvraag een maatschappelijk educatief belang, onze instelling biedt namelijk stageplaatsen aan voor studenten aan die zich willen bekwamen in microchirurgische technieken. Het aanleren van deze technieken vindt plaats op basis van deze vergunning aanvraag.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Aanleren gevestigde technieken:

Het betreft operaties voor het inbrengen van canules in de hersenen en bloedvaten en handelingen uit te voeren tijdens de collectie van monsters en gegevens op het gebied van bijvoorbeeld microdialyse, electrofysiologie, bloedmonstername etc. Deze methoden worden onderwezen aan nieuwe medewerkers, studenten of medewerkers die nog geen ervaring hebben met deze technieken. Chirurgische ingrepen en electrofysiologie kunnen worden geoefend onder diepe anesthesie waarna de dieren kunnen worden getermineerd. Wanneer het opvangen van (microdialyse-)monsters moet worden geoefend, wordt de operatie onder anesthesie uitgevoerd maar laten we het dier bijkomen zodat de handelingen voor de monsterafname in de vrijbewegende dieren kan worden geoefend. In een dergelijk geval heeft het de voorkeur dat de operatie door een ervaren medewerker wordt uitgevoerd.

Onderhouden van vaardigheden:

Het gaat hier om het onderhouden van de vaardigheden van de ervaren medewerkers. Het betreft hier de complexere technieken die niet met grote regelmaat (gedurende het hele jaar) worden uitgevoerd. Teneinde deze technieken zo goed mogelijk uit te voeren worden ze eerst geoefend met aandacht voor verfijning, voordat ze in een experimentele routinematige context worden uitgevoerd. Deze oefening leidt tot een vermindering van het aantal benodigde dieren voor de experimenten.

Ontwikkelen van nieuwe technieken:

Deze ontwikkelingen worden uitgevoerd zodat nieuwe technieken kunnen worden toegepast bij eht geneesmiddelen onderzoek dat wij uitvoeren voor onze sponsors. Hierbij gaat het om:

- 1) technieken die een nieuwe variant zijn op bestaande technieken. Hierbij kan worden gedacht aan:
 - microdialyse met een nieuw type canule (bijvoorbeeld push-pull microdialyse, waarbij de poriegrootte van het membraan zo groot is dat wanneer influx en efflux van de perfusievloeistof niet goed op elkaar zijn afgestemd er ophoping of onttrekking van vocht in de hersenen zou kunnen plaatsvinden)
 - electrofysiologische single cell recordings in een niet eerder gevalideerd hersengebied

Deze technieken kunnen intern worden getraind op dieren onder anesthesie. Wanneer de operatie technisch voldoende verfijnd is, kan het dier eventueel ook bijkomen na de operatie, zodat bemonstering kan worden gevalideerd. Het welzijn moet tijdens en na bijkomen worden geborgd

- 2) Een ander voorbeeld is de ontwikkeling van chirurgische ingrepen ten behoeve van een nieuw diermodel waarin microdialyse kan worden toegepast (bijvoorbeeld microdialyse in longweefsel van vrijbewegende dieren). Een dergelijke techniek zal volgens een stappenplan worden geïntroduceerd
- Waar mogelijk wordt de techniek aangeleerd bij een instituut waar deze al langer met goede ervaring wordt uitgevoerd
 - De techniek wordt op dode dieren geprobeerd, om de haalbaarheid van de introductie te bepalen
 - onder anesthesie wordt de operatie geoefend, waarbij de verantwoordelijke persoon voor het dierenwelzijn (tevens dierenarts) betrokken wordt. Deze kan het welzijn bewaken en mogelijkheden tot verfijning en vermindering van het aantal dieren voorstellen
 - pas wanneer de operatie technisch voldoende verfijnd is en het post-operative ongerief niet hoger dan het ongerief te verwachten van bijkomen uit de anesthesie, kan het dier bijkomen na de operatie. In dat geval moet het welzijn worden geborgd zolang het dier nog in leven is onder andere door toepassing van voldoende post-operative analgesie
 - wanneer zowel technische handelingen (en eventueel bijkomen) na de operatie voldoende zijn ontwikkeld kan voor de routinematige toepassingen (commerciële projecten waarin potentiële geneesmiddelen kunnen worden vergeleken met bestaande werkzame stoffen) een vergunning aanvraag worden gedaan.

Ontwikkeling van nieuwe chirurgische technieken gebeurt altijd onder begeleiding van de op het gebied van proefdiergeneeskunde deskundige dierenarts, om waar mogelijk ongerief tijdig te kunnen onderkennen en minimaliseren.

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

- aanleren en onderhouden van chirurgische technieken ten behoeve van microdialyse en electrofysiologisch onderzoek
- aanleren en onderhouden van uitvoerende handelingen tijdens een microdialyse of electrofysiologische experimenten
- aanleren van chirurgische handelingen ten behoeve van nieuwe doelgebieden voor microdialyse
- aanleren van chirurgische handelingen ten behoeve van diermodellen waarin microdialyse of electrofysiologische methoden kunnen worden toegepast

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

De samenhang van deze experimenten is dat ze allen als doelstelling hebben de medewerker (of student) te bekwalamen, of zijn handelen te verfijnen zodat een techniek optimaal wordt beheerst alvorens deze wordt toegepast voor routinematig onderzoek. Hoofddoel van de deze experimenten is dat technieken en vaardigheden worden geoptimaliseerd ten bate van het welzijn van de dieren, het verminderen van het aantal proefdieren nodig voor routine experimenten en niet het verzamelen van onderzoeksgegevens.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers
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.

5.1 lid2h

1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.

5.1 lid2h

1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.

Volgnummer	Type dierproef
1	Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers

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.

Oorspronkelijke vergunning in zwart; 1^e aanpassing in blauw; 2^e aanpassing in rood; 1^e Melding in groen

Binnen onze instelling voeren wij experimenten uit met als doel potentiële geneesmiddelen te onderzoeken die bedoeld zijn voor ziekten van het centraal zenuwstelsel. De experimenten bestaan over het algemeen uit twee fasen:

- 1) microchirurgische implantatie van canules of elektroden
- 2) het verzamelen van monsters en/of experimentele gegevens, na toediening van een experimenteel geneesmiddel

Beide fasen vereisen specialistische kennis en vooral vaardigheden van ervaren medewerkers, maar ook van nieuwe medewerkers. Het aanleren, onderhouden en optimaliseren van de vaardigheden is van belang voor het goed kunnen uitvoeren van de toekomstige experimenten die essentiële informatie moeten leveren waarop onze cliënten beslissingen nemen over de verdere ontwikkeling van het experimentele geneesmiddel. Goede bekwaamheid levert:

- betrouwbare en reproduceerbare experimentele gegevens
- een minimaal gebruik van het aantal benodigde proefdieren voor deze gegevens
- een verfijning van de toegepaste technieken in de routine experimenten

In alle gevallen is de primaire uitkomstparameter van de voorgestelde experimenten dat een medewerker zich bekwaamd heeft in de uitvoering van een bepaalde techniek met inachtneming van een minimalisering van het ongerief voor het dier. De focus van de individuele experimenten die zullen worden uitgevoerd onder deze beschrijving ligt op één van de twee bovengenoemde fasen. Waar mogelijk kunnen de fases gecombineerd worden om het aantal dieren te verlagen.

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.

Afhankelijk van de fase die moet worden geleerd/getraind verschillen de handelingen met het dier. In alle gevallen wordt het dier maximaal één maal onder anesthesie gebracht en worden handelingen getraind voor één type experiment. Wel kunnen onder anesthesie additionele handelingen worden getraind zoals bijvoorbeeld een i.v. injectie. Dit kan niet wanneer het dier na de operatie bijkomt om het verzamelen van monsters uit vrijbewegende dieren te trainen.

Wanneer de nadruk ligt op het bekwamen in handelingen uitgevoerd onder anesthesie, worden de volgende stappen doorlopen:

- 1) Het dier wordt onder diepe anesthesie gebracht door middel van inhalatie (indien een microdialyse probe of sensor wordt geplaatst) of injectie (bij elektrofysiologische experimenten). Tevens worden een langwerkend systemisch analgeticum en topicale analgesie toegepast. *Voor het bekwamen van technieken in neonaten tot 5 dagen, waar inhalatie anesthesie of injectie anesthesie nog niet (veilig) kan worden toegepast kan ook cryo-anesthesie worden toegepast, de duur van de ingreep kan in dit geval maximaal 15 minuten zijn.*
- 2) Het doelgebied, meestal de hersenen, wordt vrijgeprepareerd in aanwezigheid van een lokaal toegepast analgeticum.
 - i. Boven het doelgebied in de hersenen wordt een zo klein mogelijke incisie gemaakt in de hoofdhuid
 - ii. Nadat het gebied van de incisie lokaal is verdoofd met een analgeticum, wordt het periost verwijderd
 - iii. Met een trepan boor wordt een gaatje door de dorsale zijde van de schedel geboord, boven het hersengebied
 - iv. De meningus wordt voorzichtig met de tip van een naald geopend
 - v. Met behulp van een stereotactisch frame wordt een canule of elektrode exact boven het hersengebied gepositioneerd en langzaam in de hersenen naar binnen gebracht
 - vi. De canule of elektrode wordt met speciale biocompatibele polymeer vastgezet, in het geval van het implanteren van een microdialyse kanule wordt de binding tussen schedel en canule versterkt door implantatie van schroeven in de schedel.

Wanneer het doelgebied een perifere orgaan is, of wanneer het nodig is om een katheter of canule aan te leggen in de bloedbaan, het *aquaeductus cerebri* of de *cisterna magna*, wordt de canule of elektrode op een passende wijze ingebracht. Bij een dergelijke operatie wordt tevens een langwerkend systemisch analgeticum toegepast, en indien nodig ook lokale analgesie.

- Voor het bemonsteren van perifere weefsel (bijvoorbeeld de longen of intrathecaal) wordt de microdialyse canule, eventueel met behulp van een guide canule, naar de target geleid. Indien blijkt dat de operatie is geslaagd, kan worden besloten het dier te laten bijkomen om het oefenen van de monsternamen mogelijk te maken. Dit zal alleen gebeuren in overleg met de persoon verantwoordelijk voor het toezicht op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting.
- Voor het nemen van bloedmonsters (of bloeddialysaat monsters) worden de katheters geplaatst in bijvoorbeeld de vena-jugularis of vena-femoralis. Het uiteinde van de katheter wordt op het schedel bevestigd op vergelijkbare wijze als de microdialyse canules.
- Voor het nemen van CSF monsters wordt een canule geplaatst in het *aquaeductus cerebri* of de *cisterna magna*, op dezelfde wijze als de plaatsing van de microdialyse canule.

Na plaatsing van alle canules wordt de huidopening met hechtdraad of weefselijm gesloten. Hiermee is de operatie afgesloten en kan door een ervaren biotechnicus worden bepaald of een techniek goed is aangeleerd of ontwikkeld, waar nodig in overleg met de persoon verantwoordelijk voor het toezicht op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting.

Als de te trainen techniek vereist dat het dier onder anesthesie blijft tijdens de monsterafname of het verzamelen van gegevens (zoals bijvoorbeeld tijdens elektrofysiologische experimenten) kan het bemonsteren of verzamelen van gegevens meteen na de operatie starten, aan het einde van de training kan het dier dan worden geëuthanaseerd. Per dier zal maximaal één operatie worden uitgevoerd, gevold door het éénmalig verzamelen van gegevens, ten behoeve van het aanleren van de techniek om gegevens te verzamelen. De ingrepen samen duren maximaal één werkdag.

Wanneer de nadruk ligt op het aanleren van de monsterafname of het leren verzamelen van experimentele gegevens in een vrijbewegend dier:

In dit geval heeft het de voorkeur dat de meest in de techniek bekwaamde medewerker de operatie uitvoert. Het is echter niet uitgesloten dat een dier mag bijkomen uit de anesthesie na een operatie uitgevoerd door een minder ervaren medewerker of student, zodat het post-operatieve herstel goed kan worden bestudeerd en gekeken of de operatie succesvol is geweest. Dit kan alleen wanneer het welzijn kan worden geborgd zolang het dier nog in leven is, en moet voldoende post-operative analgesie worden toegepast.

Het dier moet rustig kunnen bijkomen uit de anesthesie. Tijdens de recovery worden de dieren geobserveerd op tekenen van ongerief. Wanneer de dieren volledig wakker zijn, en geen tekenen van ongerief vertonen worden zij in een experimentele kooi gehuisvest. De dieren kunnen dan de dag na operatie worden ingezet voor het trainen van de monsterafname. Per dier zal maximaal één operatie worden uitgevoerd, gevold door het één malig verzamelen van monsters. De operatie duurt enkele uren, waarna het dier minimaal één nacht herstelt. Het verzamelen van monsters duurt maximaal één werkdag.

Tijdens het bemonsteren (zowel onder anesthesie als in het wakkere dier) stroomt een iso-osmotische vloeistof door de microdialyse canule, met een snelheid van 0.1 tot enkele microliters per minuut. Bij het trainen van monsternamen moet vooral worden gelet op het monstervolume (om te controleren of dit naar verwachting is) en het welzijn van de dieren. Eventueel kan tijdens het opvangen van de monsters ook één enkele toediening worden geëfend op een vrij bewegend dier. In een dergelijk geval zal alleen gebruik worden gemaakt van toediening van een referentiestof met een bekend effect. De meest voorkomende toedieningsroutes die worden geëfend zijn: subcutaan, per-os, intraperitoneaal, intraveneus via staartvene of door een ingebrachte veneuze katheter of intramusculair. Nadat is vastgesteld dat het bemonsteren mogelijk is en de uitvoerende persoon voldoende is getraind in de uitvoering van de techniek kan het dier worden geëuthanaseerd.

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

Aangezien het gaat om bekwaamheden van individuele medewerkers zal elk "experiment" bestaan uit één dier. Een ervaren biotechnicus of de persoon verantwoordelijk voor het toezicht op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, zal bepalen of de medewerker die het experiment uitvoert competent is om de techniek in routine onderzoek toe te passen. Wanneer de uitvoerende competent wordt bevonden wordt dit in een training manual bijgehouden. Op basis van deze manual kan de noodzaak voor verdere training of uitvoering van de techniek worden bepaald, voor de standaard chirurgische technieken is intern een maximaal aantal dieren vastgesteld dat gebruikt kan worden voor het aanleren van een bestaande techniek. Wanneer een nieuwe techniek wordt ontwikkeld wordt dit aantal in overleg met de persoon verantwoordelijk voor het toezicht op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting en de IvD vastgesteld.

B. De dieren

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

Voor deze experimenten wordt gebruik gemaakt van ratten (300), muizen (150) en cavia's (50). De keuze is afhankelijk van de meest gebruikte diersoorten, leeftijd en geslacht van onze routine experimenten. Het ligt niet voor de hand om te trainen op een diersoort of geslacht dat later niet zal worden ingezet in routine experimenten. Dieren komen van vergunde breedere.

De geschatte aantallen zijn afgeleid van de aantallen zoals ze in de afgelopen vijf jaar zijn gebruikt onder DEC nummer 5.1 lid 2h (Het onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden in het kader van onderzoek binnen 5.1 lid 2h)

De aantallen zijn gebaseerd op 1-2 studenten per jaar en 1-2 nieuwe medewerkers per jaar die bestaande technieken moeten oefenen. Het aanleren van de technieken kost gemiddeld 10-15 dieren. Hierbij wordt meestal eerst gewerkt met ratten (totaal 40-45 per jaar). Wanneer de techniek in rat wordt beheerst kan worden getraind in muizen of cavia's. Hiervoor zijn vaak minder dieren nodig, omdat het vooral gaat om het wennen aan de andere anatomie; totaal 15-20 muizen en 15-20 cavia's per jaar.

Geroutineerde medewerkers (5-7) oefenen 1-2 keer per jaar om hun vaardigheden op peil te houden, wanneer een bepaalde techniek langere tijd niet is uitgevoerd (10-15 dieren, rat, muis of cavia). Daarnaast verwachten we 15-25 dieren per jaar nodig te hebben voor de ontwikkeling van nieuwe technieken (voornamelijk rat en muis).

Ten tijde van de oorspronkelijke aanvraag is uitgegaan van gebruik van ratten (300), muizen (150) en cavia's (50), op basis van de diersoorten en aantallen die op dat moment van toepassing waren op onze routinematige experimenten. De diersoorten en aantallen waren gebaseerd op de aantallen zoals die waren gebruikt voor trainingen in de 5 jaren voorafgaand aan de aanvraag.

In de praktijk hebben zich echter twee nieuwe feiten voorgedaan:

- 1) Er is een verschuiving gekomen in het gebruik van de diersoorten in onze routinematige experimenten. Waar in het verleden ~85% van de experimenten in rat werd uitgevoerd (en 10-15% in muis), is dat (in de laatste 3 jaar) verschoven naar ~55% experimenten in muis.
- 2) Door het kleinere formaat van de dieren / organen is het oefenen en herhalen van de oefening bij muizen van groter belang dan eerst ingeschat.

In verband met deze constatering zou we het aantal muizen voor deze vergunning net als het aantal ratten op een totaal van 300 willen zetten.

Dit nieuwe aantal is gebaseerd op het totaal aantal dieren gebruikt tot nu toe op deze vergunning. Het aantal is ook af te leiden uit het aantal medewerkers (6) dat bestaande technieken moet trainen x 5-15 dieren per jaar en de ontwikkeling van nieuwe technieken in muizen (20-30 dieren per jaar). Tevens zou dit aantal ook beter de verhouding in onze routinematige experimenten reflecteren.

Naast bovengenoemde constatering hebben wij in het afgelopen jaar ook geconstateerd dat:

- 1) Het belangrijk is voor medewerkers om op regelmatige basis hun algemene vaardigheden te trainen om ze op peil te houden. Er is besloten om minder *Ad Hoc* te trainen, maar daarvoor in de plaats één keer per maand te trainen. Zo is het mogelijk om verschillende trainingen zo te combineren (bijvoorbeeld plaatsen van een jugularis canule met training van toedieningsroutes). Door deze nieuwe regelmaat is het gemiddelde aantal ratten dat wordt ingezet per half jaar gestegen.
- 2) Daarnaast is het verloop van medewerkers groter geweest in de afgelopen periode dan in voorgaande periodes. De complexiteit van de experimentele handelingen vereist dat er dus meer getraind moet worden om blijvend hoog niveau van bekwaamheid te garanderen.

Op basis van halfjaar tellingen voor deze vergunning hebben we in de eerste 2 jaar gemiddeld iets meer dan 30 ratten per half jaar ingezet, wat in lijn is met de oorspronkelijke verwachting dat er 300 ratten nodig zouden zijn in 5 jaar. In het afgelopen jaar is dit aantal echter verhoogd naar ongeveer 50 ratten per half jaar. Root cause analyse heeft ons geleid tot bovenstaande oorzaken, deze oorzaken lijken van structurele aard te zijn. Op basis van deze meer actuele informatie zouden wij het aantal ratten in deze vergunning willen verhogen naar 400, zodat er gedurende de looptijd van de vergunning voldoende ratten beschikbaar zullen blijven om er zeker van te zijn dat de medewerkers voldoende kunnen trainen om de bekwaamheid op peil te houden of te brengen.

Voor muizen en cavia's is de inzet in lijn met eerdere (aangepaste) schattingen van het aantal benodigde dieren. Deze aantallen zullen dus niet hoeven worden aangepast.

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.

Het is mogelijk om voor deze experimenten dieren in te zetten die in eerdere experimenten zijn ingezet. Hergebruik is mogelijk omdat het verfijnen van techniek en vaardigheden het hoofddoel is van de experimenten en niet het verzamelen van experimentele gegevens. Hergebruik maakt het mogelijk het aantal gebruikte proefdieren te reduceren.

In de praktijk willen we bij terminale experimenten, zoals hierboven beschreven onder paragraaf 2A onder a), dieren uit andere experimenten hergebruiken. Dit kan alleen wanneer vooraf is vastgesteld dat de dieren geen resterend ongerief uit het oorspronkelijke experiment hebben overgehouden (dit te bepalen op basis van een score lijst die in overleg met de IvD en de persoon verantwoordelijk voor het toezicht op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting is opgesteld). Bij niet terminale experimenten zoals beschreven onder b) kan er geen sprake zijn van hergebruik van dieren.

Door beschikbaarheid van geschikte dieren voor hergebruik is het percentage dieren dat daadwerkelijk via hergebruik wordt ingezet <5%.

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.

Volledige vervanging voor deze experimenten is niet mogelijk omdat het gaat om het aanleren en onderhouden van *in vivo* technieken. Een deel van de vaardigheden wordt zoveel mogelijk zonder dierproeven aangeleerd:

- hechten oefenen op bijvoorbeeld fietsbanden;
- toedienen oefenen op kunstratten of plastic modellen;
- computer simulaties of instructievideo's voor anatomische lessen en kennis maken met technieken;
- operaties oefenen op een recent getermineerd dier.

Uiteindelijk worden de technieken aangeleerd zodat ze in een levend dier kunnen worden toegepast. Aanleren en beoordelen of iemand bekwaam is in het uitvoeren van een techniek kan daarom alleen gebeuren wanneer gebruik wordt gemaakt van een levend dier.

Theoretische onderbouwing en training van medewerkers in laboratoria waar experts aanwezig zijn op het gebied van specifieke technieken zijn mogelijkheden om de experimenten reeds vooraf te verfijnen.

Vermindering van de voorgestelde experimenten kan vooral gebeuren door goede supervisie door een ervaren medewerker en intensieve begeleiding van nieuwe medewerkers en studenten bij het aanleren van een nieuwe techniek. Hierbij zal de ervaren medewerker aangeven of verdere trainingssessies nodig zijn. Verdere vermindering van dierproeven en proefdieren zal vooral merkbaar zijn bij het uitvoeren van de routine experimenten. Door het borgen van de bekwaamheid van de medewerkers wordt uitval en variatie in experimenten gereduceerd.

Door verdere bekwaming in het uitvoeren van de operatie en nieuwe technieken bij muizen zal het in de toekomst misschien mogelijk zijn om juist minder ratten in te zetten bij trainingen, omdat de vaardigheden eenvoudiger zijn over te zetten. Dit zal worden meegenomen bij een toekomstige nieuwe aanvraag voor trainingen.

Daarnaast wordt op dit moment al verminderd door per dier zoveel mogelijk technieken te oefenen, om het totaal aantal benodigde dieren voor trainingen te minimaliseren. Deze vermindering is in de oorspronkelijke aanvraag niet specifiek benoemd.

Verfijning van technieken is één van de doelen van deze aanvraag zelf. Door oefening, aanleren van alternatieve methoden en ontwikkelen van innovaties (bijvoorbeeld de modified slow-flow microdialyse of toepassing van een onderlegger in de vene jugularis canulatie) is het mogelijk om in routine experimenten met minder dieren te werken en/of operaties sneller en nauwkeuriger uit te voeren; waardoor er minder ongerief voor de dieren ontstaat.

Er is een relatieve verschuiving van diersoorten in de routinematige dierproeven geconstateerd. Het is daarom passend om de trainingen die nodig zijn om vaardigheden op peil te houden, of nieuwe technieken aan te leren, ook uit te voeren met een gelijke verhouding in de aantallen diersoorten. Er worden additionele dieren van de relevante species (muis) aangevraagd. Hierdoor kunnen de trainingen beter aansluiten op de uiteindelijke dierproeven.

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..

Het uitvoeren van de experimenten onder diepe anesthesie met euthanasie als besluit van het experiment minimaliseert het risico op pijn, lijden en angst bij de dieren. Voor de experimenten/trainingen waarbij het gaat om verfijning van de uitvoering van de bemonstering in vrij bewegende dieren, waarbij dieren dus bijkomen uit de anesthesie, zullen de operaties zoveel mogelijk worden uitgevoerd door ervaren medewerkers op het gebied van de microchirurgische ingreep met passende analgesie (algeheel en lokaal).

Op deze manier wordt de operatie zo snel en verfijnd als mogelijk uitgevoerd en ondervindt het dier geen additioneel ongerief. In sommige gevallen komen de dieren bij na een operatie door een minder ervaren medewerker, in deze gevallen worden de dieren geobserveerd tijdens en na het bijkomen, waar nodig wordt additionele analgesie toegepast. Bemonstering testen de volgende dag kunnen alleen worden uitgevoerd wanneer ervaren medewerkers zeker zijn dat het ongerief voor het dier de classificatie matig niet overstijgt. Tevens worden humane eindpunten zoals hieronder beschreven in acht genomen en bewaakt door ervaren een medewerker.

Milieueffecten: n.v.t.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

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

De experimenten die worden uitgevoerd onder deze aanvraag zijn niet eerder uitgevoerd. Het doel is immers een specifieke medewerker te bekwamen in een techniek. In zekere zin worden de experimenten wel herhaald, omdat de nadruk ligt op het aanleren van bestaande technieken. Echter het doel is dat medewerkers zich bekwamen in technieken ten einde routine experimenten met maximale verfijning en minimaal ongerief te kunnen uitvoeren.

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.

De operatie voor het inbrengen van de canule of elektrode, die onder diepe algehele anesthesie plaatsvindt, is invasief en bij ontwaken uit de operatie kunnen dieren hiervan ongerief ervaren. Vooral het verwijderen van de periost en de incisie van de (hoofd)huid veroorzaken pijn bij de dieren. Pijnbestrijding vindt plaats door toediening van een langwerkend systemisch analgeticum voor aanvang van de operatieve ingreep en topicale analgesie op de plaats van de operatieve ingreep.

Indien van toepassing wordt optimale pijnbestrijding na de operatie gecontroleerd op basis van uiterlijk en gedrag van de dieren. Bij langer durende operaties kunnen de dieren waar nodig extra worden behandeld met analgetica.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Aangezien deze aanvraag bedoeld is om medewerkers te trainen in de uitvoering van technieken kan ervan worden uitgegaan dat op het moment van training (uitvoering van het experiment) de medewerker nog niet optimaal bekwaam is in de uitvoering ervan. Dit zou kunnen leiden tot handelingen die het ongerief van het dier verhogen.

Daarnaast is bijkomen uit anesthesie een bekende oorzaak van stress bij proefdieren.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Onervarenheid van de medewerker is de belangrijkste oorzaak van potentiële handelingen die ongerief veroorzaken.

Oorzaken voor ongerief bij bijkomen uit anesthesie zijn gerelateerd aan de tijdelijk veranderde fysiologie van het lichaam, het lichaam heeft een aantal uren nodig om homeostase te bereiken.

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

Deze aanvraag is erop gericht om de medewerkers de nodige ervaring op te laten doen. Belangrijk is dat de chirurgische ingrepen onder diepe anesthesie en terminaal worden uitgevoerd in aanwezigheid van een ervaren medewerker.

In alle gevallen worden de dieren tijdens de operatie goed gemonitord door de medewerker(s) betrokken bij de operatie. Tempertuur en vochtbalans worden in de gaten gehouden en waar nodig beïnvloed. De operaties worden aseptisch uitgevoerd (volgens de definitie van de American Association for Accreditation Laboratory Animal Care).

Wanneer het doel is de bemonstering of verzameling van gegevens in vrij bewegende dieren wordt de operatie in principe uitgevoerd door een ervaren medewerker (zoals hierboven beschreven onder paragraaf 2A en B). In alle gevallen is het vooraf goed doornemen van de handelingen en oefenen op dode dieren een belangrijk startpunt voor de training van de medewerkers.

Het ongerief van bijkomen uit anesthesie kan worden verminderd door de dieren te laten bijkomen in een rustige (verwarmde omgeving) en door *ad libitum* voedsel en water aan te bieden, eventueel in de vorm van weekvoer. De dieren worden regelmatig gecontroleerd tot ze fit genoeg lijken om in hun experimentele kooi te worden geplaatst.

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.

Tijdens de operaties: vroegtijdig bijkomen uit de diepe injectie anesthesie, convulsies of sterke bloedingen zijn redenen voor het toepassen van een humaan eindpunt.

In het geval dat de dieren bijkomen na operatie: het loskomen van canules of katheters; het loskomen van hechtingen gepaard gaand met grote verwondingen; convulsies; algehele slechte conditie van het dier na operatie (op basis van parameters zoals gewicht (meer dan 15% gewichtsverlies), vacht, oogkleur, huidskleur, lichaamstemperatuur en gedrag).

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

Zeer klein <1%, bij deze operaties zijn altijd meerdere medewerkers betrokken die eventueel tijdig kunnen ingrijpen om een kritieke situatie te vermijden. In geval van recovery surgery worden dieren geobserveerd tot de ervaren medewerker zeker is dat ze stabiel zijn, of ze worden getermineerd. De borging van apparatuur, protocollen, veiligheid en kennis van de ervaren medewerkers maken dat het risico op dergelijke eindpunten klein is, maar ze kunnen niet volledig worden uitgesloten.

K. Classificatie van ongerief

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

Terminaal voor de experimenten waarbij het bekwamen in microchirurgische vaardigheden het doel is. Experimenten, waarbij het trainen van (de operatie en) de monsternamen/datacollectie in vrij bewegende dieren het doel is, hebben een matig ongerief in verband met het bijkomen uit anesthesie, **dit gaat om maximaal 10% van de dieren (op basis van historische gegevens).**

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.

Post-mortem onderzoek aan de dieren levert belangrijke informatie over de bekwaming van de medewerker: is het juiste doelgebied bereikt, is de canule of elektrode juist geplaatst met minimale schade aan het omringende weefsel?

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

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja



Format

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 aanleren, onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Training, onderhouden vaardigheden, ontwikkeling nieuwe technieken

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 checked="" 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 checked="" 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)	<p>Oorspronkelijke vergunning in zwart; 1^e aanpassing in blauw; 2^e aanpassing in rood; 1^e Melding in groen (geen aanpassingen in dit document)</p> <p>Binnen onze instelling bieden wij een aantal specialistische technieken aan waarmee farmaceutische bedrijven belangrijke informatie over stoffen verkrijgen die nodig is om te beslissen of deze stoffen als mogelijk nieuw geneesmiddel zullen worden ontwikkeld. Om ervoor te zorgen dat deze technieken zo verfijnd mogelijk en met een minimum aantal dieren kunnen worden uitgevoerd is het van belang dat de medewerkers deze technieken goed beheersen.</p> <p>Doelstelling van het huidige project is dan ook driedig:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Het aanleren van gevestigde technieken aan nieuwe medewerkers of studenten
---	---

- 2) Het onderhouden van vaardigheden en het op peil houden van competenties
- 3) Het ontwikkelen van nieuwe technieken door getrainde medewerkers

Doelstellingen 1 en 2 zijn gericht op het invullen van de eis dat medewerkers bevoegd en bekwaam moeten zijn om handelingen te mogen verrichten aan proefdieren. Deze bekwaamheid kan alleen worden geborgd wanneer medewerkers én studenten de mogelijkheid hebben om met levende dieren te oefenen (nadat vervangende ex-vivo technieken ook zijn uitgevoerd: zoals bijvoorbeeld video materiaal bekijken, toedieningen oefenen op siliconen dier-model). Veelgebruikte technieken zijn bijvoorbeeld de verschillende manieren van toedienen van experimentele geneesmiddelen, afnemen van bloed, operatief plaatsen van canules voor monster afname en euthanaseren. Doelstelling 3 is gericht op de ontwikkeling van nieuwe technieken binnen onze instelling. Deze technieken zijn of ontwikkeld in andere instellingen, of zij sluiten aan bij technieken die in onze instelling al veel worden toegepast. Om er zeker van te zijn dat een nieuwe techniek optimaal geoefend is voordat deze wordt toegepast voor routine onderzoek, ligt de nadruk van deze experimenten op het dierenwelzijn en niet op het verzamelen van experimentele gegevens.

- | | |
|--|---|
| <p>3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?</p> | <p>Doordat alle medewerkers en studenten zich voldoende kunnen bekwamen in de technieken die ze toepassen, is geborgd dat ze niet alleen bevoegd, maar ook bekwaam zijn voor het uitvoeren van deze werkzaamheden. Behalve dat dit een wettelijke eis is, zorgt deze training ook voor verfijning van de experimenten en vermindering van het aantal proefdieren. Immers als medewerkers de techniek die ze uitvoeren optimaal beheersen, zullen de experimenten meer verfijnd worden uitgevoerd. Tevens zal het aantal benodigde proefdieren worden verminderd, omdat per dier méér relevante data verzameld kunnen worden. In het verleden hebben wij mede dankzij een vergelijkbare vergunning verfijningen ontwikkeld waardoor tot 60 % minder dieren nodig bleken te zijn voor het onderzoek. Tevens is één andere van de door ons ontwikkelde verfijningen bekroond door de commissie Alternatieven voor Dierproeven.</p> |
| <p>3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?</p> | <p>Rat (400), muis (300) en cavia (50)</p> |
| <p>3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?</p> | <p>Omdat de aanvraag is gericht op het aanleren van vaardigheden die nog niet volledig zijn ontwikkeld en verfijnd, kan het dier ongerief ondervinden. Dit wordt echter beperkt doordat het dier tijdens de operatie onder diepe anesthesie blijft en pijnbestrijding wordt toegepast. Bijkomen uit de anesthesie voor het trainen van bemonsteringstechnieken gebeurt alleen wanneer de uitvoerende de operatie goed heeft aangeleerd en uitgevoerd. Wanneer het dier bijkomt uit anesthesie is er sprake van matig ongerief.</p> |
| <p>3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?</p> | <p>Terminaal of matig. Veel van de beoogde proeven kunnen worden uitgevoerd onder volledige en diepe narcose, waarna het dier bij beëindiging van de training wordt geëuthanaseerd. Als onderdeel van het aanleren van een bepaalde techniek in vrij bewegende dieren, zal het echter ook nodig zijn dat dieren na een operatie bijkomen uit de anesthesie. Deze omstandigheid doet zich bijvoorbeeld voor wanneer het bemonsteren via een ingebrachte canule wordt geoefend. Deze dieren zullen als gevolg van het bijkomen uit de operatie en door de aanwezigheid van operatieve snijwonden matig ongerief ondervinden. Het bijkomen na operatie gebeurt bij maximaal 10% van de dieren.</p> |
| <p>3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?</p> | <p>Alle dieren zullen na afloop van de proeven worden geëuthanaseerd, zodat kan worden gecontroleerd of het plaatsen van de canule op de juiste locatie heeft plaatsgevonden.</p> |



4 Drie V's

4.1 Vervanging

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

Naast theoretische scholing kan een deel van de training (bijvoorbeeld het toediening van stoffen en hechten) worden uitgevoerd op dode dieren of een plastic model. Echter om ervoor zorg te dragen dat men zich in de praktijk bekwaamt is het noodzakelijk dat deze technieken worden geoefend met een levend dier. Voordat nieuwe medewerkers of studenten een nieuwe techniek gaan leren zullen zij van deze techniek eerst de beschreven standaard procedure, en waar mogelijk, het bijbehorend video materiaal moeten bestuderen.

4.2 Vermindering

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

Training en oefening wordt altijd begeleid door een senior medewerker die de techniek beheerst. Voordat de techniek wordt geoefend wordt er eerst meegekeken bij de uitvoering van de techniek door een ervaren medewerker.

Introductie van een nieuwe techniek binnen onze instelling zal altijd plaatsvinden volgens een stappenplan waarbij eerst op dode dieren wordt gekeken naar de haalbaarheid van de introductie van de techniek. Daarna zal onder anesthesie de operatie worden geoefend, waarbij de verantwoordelijke persoon voor het dierenwelzijn (tevens dierenarts) betrokken wordt. Deze kan het welzijn bewaken en mogelijkheden tot verfijning en vermindering van het aantal dieren voorstellen.

Waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van dieren die reeds in een andere proef zijn ingezet, op voorwaarde dat:

- Wordt voldaan aan wetsartikel 1e van de wet op de dierproeven
- Het dier niet bijkomt uit anesthesie en
- Geen aantoonbaar ongerief over heeft gehouden uit het voorafgaande experiment. Dit wordt beoordeeld met behulp van een scoringslijst.

Pas wanneer de betrokken medewerker en de verantwoordelijke persoon voor het dierenwelzijn (tevens dierenarts) beide van mening zijn dat de operatie technisch voldoende verfijnd is en het ongerief niet hoger dan verwacht voor deze experimenten kan worden overwogen het dier na operatie te laten bijkomen. Dit kan alleen wanneer het welzijn kan worden geborgd zolang het dier nog in leven is, en moet er voldoende postoperatieve analgesie worden toegepast.

Deze aanvraag draagt bij aan vermindering van het aantal proefdieren dat nodig is voor routine studies. Immers, wanneer alle medewerkers op dezelfde wijze werken, verminderd dat de variatie in de verzamelde gegevens tijdens experimenten, waardoor per experiment minder dieren nodig zullen zijn.

Door zoveel mogelijk verschillende technieken op één dier te oefenen is het ook mogelijk om voor de trainingen zo min mogelijk dieren te gebruiken. Hierbij moet worden gedacht aan het oefenen van verschillende toedieningen gecombineerd met het plaatsen van een canule. Bij toekomstige vergunning aanvragen moet worden bekeken of het mogelijk is om bepaalde trainingen alleen nog bij muizen uit te voeren. Wanneer het mogelijk is een techniek bij muizen uit te voeren, zal vanwege het formaat het relatief eenvoudig zijn om deze ook in ratten uit te voeren zonder additionele training. Dit zou ervoor kunnen zorgen dat er minder ratten ingezet hoeven worden. Helemaal terugbrengen van het aantal ratten

is niet mogelijk, aangezien enkele technieken alleen bij rat mogelijk zijn en omdat studenten eerst op grotere dieren moeten kunnen oefenen.

4.3 **Verfijning**

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

De toegepaste diersoorten zijn de soorten die ook voor andere projecten binnen onze instelling worden ingezet. Een techniek kan het beste worden getraind op een diersoort waarmee het toekomstig experiment wordt uitgevoerd.

Het bekwamen van medewerkers in specifieke technieken is een belangrijke bijdrage voor verfijning van deze technieken. De doelstelling bij deze proeven is immers het aanleren en verfijnen van technieken voordat deze technieken routinematig worden toegepast. Hierdoor komt de nadruk van de experimenten te liggen bij verfijning van de techniek. In het verleden hebben vergelijkbare experimenten een verbetering en vermindering van de routine experimenten opgeleverd.

De proeven zullen grotendeels worden uitgevoerd onder diepe anesthesie, waardoor het ongerief wordt geminimaliseerd. Wanneer een dier bijkomt uit de anesthesie, zodat het methode van monsternamen kan worden geoefend, gebeurt dit alleen als er voldoende aanleiding is om aan te nemen dat er geen additioneel ongerief zal optreden. Een beoordeling over het ongerief zal plaatsvinden in overleg met de verantwoordelijk dierenarts.

Sinds de oorspronkelijke aanvraag is er een relatieve verschuiving van diersoorten in de routinematige diertypeproeven geconstateerd. Het is daarom passend om de trainingen die nodig zijn om vaardigheden op peil te houden (of nieuwe technieken aan te leren) ook uit te voeren met een gelijke verhouding in de aantallen diersoorten. Om deze reden worden additionele dieren van de relevante species (muis en rat) aangevraagd. Hierdoor kunnen de trainingen beter aansluiten op de uiteindelijke diertypeproeven.

De huidige wijziging is aangevraagd op basis van het daadwerkelijke inzet over de afgelopen jaren voor het aantal dieren. Het aantal is aangepast, zodat de medewerkers een voldoende vaardigheidsniveau bereiken en behouden om de reguliere experimenten zo verfijnd mogelijk en met zo min mogelijk dieren uit te kunnen voeren. Hiervoor is het noodzakelijk op regelmatige basis te trainen, vooral wanneer mensen voor het eerst kennismaken met een voor hen nieuwe techniek.

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

Wanneer tijdens de anesthesie, of na het bijkomen daaruit sprake is van onverwacht ongerief, dat niet past bij het diertype model dat wordt ontwikkeld of geoefend, zal het dier onmiddellijk worden geëuthanaseerd.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen

--



5

Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 93144 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h

t.a.v. 5.1 lid2e

5.1 lid2h

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 93144
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900-28 000 28 (10 ct /min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie

Aanvraagnummer
AVD^{5.1 lid2h} 016533-3

Uw referentie

Bijlagen

Datum 26-03-2020

Betreft Ontvangstbevestiging Melding projectvergunning dierproeven

Geachte ^{5.1 lid2h}

Wij hebben op 25 maart 2020 een melding ontvangen op uw projectvergunning dierproeven. Het gaat om uw project " Het aanleren,onderhouden en optimaliseren van biotechnische vaardigheden van proefdier medewerkers" met aanvraagnummer AVD^{5.1 lid2h} 2016533 waarvoor op 1 juli 2016 een vergunning is afgegeven. Uw melding is bij ons geregistreerd onder aanvraagnummer AVD^{5.1 lid2h} 016533-3.

U geeft aan dat zowel het ongerief voor de dieren als het aantal dieren niet verandert.

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.