

Inventaris Wob-verzoek W21-04									
nr.	document	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraag projectvergunning, d.d. 2 augustus 2018				x		x	x	
2	Projectvoorstel, d.d. 2 augustus 2018				x		x	x	
3	Bijlage dierproeven 1				x			x	
4	Bijlage dierproeven 2				x			x	
5	NTS (versie 1)			x					
6	Interne e-mail met betaalgegevens, d.d. 3 augustus 2018				x		x	x	
7	Interne e-mail met kennisgeving nieuwe aanvraag, d.d. 3 augustus 2018				x		x	x	
8	Ontvangstbevestiging, d.d. 3 augustus 2018				x		x	x	
9	E-mail van CCD aan DEC met adviesverzoek, d.d. 3 augustus 2018				x			x	
10	E-mail van DEC met ontvangstbevestiging van adviesverzoek, d.d. 3 augustus 2018				x		x	x	
11	E-mail van CCD aan vergunninghouder met kennisgeving verzoek aan DEC, d.d. 3 augustus 2018				x		x	x	
12	Begeleidende e-mail van DEC bij DEC-advies, d.d. 7 september 2018				x		x	x	
13	E-mail van CCD met ontvangstbevestiging van DEC-advies, d.d. 7 september 2018				x		x	x	
14	DEC-advies, d.d. 7 september 2018				x			x	
15	NTS (versie 2)	x							
16	Intern: adviesnota aan CCD, d.d. 11 september 2018				x		x	x	x
17	Begeleidende e-mail van CCD bij voorgenomen besluit, d.d. 1 oktober 2018				x		x	x	
18	Voorgenomen besluit van CCD, d.d. 1 oktober 2018				x		x	x	
19	Toevoeging bij begeleidende mail van CCD, d.d. 2 oktober 2018				x		x	x	
20	E-mail van vergunninghouder met verzoek om uitstel, d.d. 5 oktober 2018				x		x	x	
21	Begeleidende e-mail van vergunninghouder met zienswijze, d.d. 7 oktober 2018				x		x	x	

22	Zienswijze van vergunninghouder, d.d. 7 oktober 2018				x		x	x	
23	Interne e-mail met kennisgeving mail vergunninghouder, d.d. 8 oktober 2018				x		x	x	
24	Interne e-mail met reactie op kennisgeving, d.d. 8 oktober 2018				x		x	x	
25	E-mail van CCD aan vergunninghouder met reactie verzoek uitstel, d.d. 8 oktober 2018				x		x	x	
26	E-mail van CCD aan vergunninghouder over opschorten termijn, d.d. 10 oktober 2018				x		x	x	
27	E-mail van vergunninghouder met akkoord opschorting, d.d. 10 oktober 2018				x		x	x	
28	Interne e-mail met kennisgeving opschorting termijn, d.d. 10 oktober 2018				x		x	x	
29	E-mail van CCD met terugbelverzoek, d.d. 30 oktober 2018				x		x	x	
30	E-mail van vergunninghouder met kennisgeving van intrekking van projectaanvraag, d.d. 31 oktober 2018				x		x	x	
31	Begeleidende e-mail van CCD bij intrekbrief, d.d. 13 november 2018				x		x	x	
32	Intrekbrief, d.d. 13 november 2018				x		x	x	
33	E-mail met kennisgeving aan DEC van intrekking projectaanvraag, d.d. 20 november 2018				x		x	x	



Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

1 Gegevens aanvrager

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

Ja > Vul uw deelnemernummer in **10.2.g**
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

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

Naam instelling of organisatie **10.2.g**
 Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde **10.2.e**
 KvK-nummer
 Straat en huisnummer **10.2.g**
 Postbus
 Postcode en plaats
 IBAN
 Tenaamstelling van het rekeningnummer **10.2.g**

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 **10.2.e** Dhr. Mw.
 Functie **10.2.e**
 Afdeling **Animal Science Department**
 Telefoonnummer **10.2.e**
 E-mailadres

1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters **10.2.e** Dhr. Mw.
 Functie **10.2.e**
 Afdeling **Animal Science Department**
 Telefoonnummer **10.2.e**
 E-mailadres

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

2 Over uw aanvraag

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

3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- Startdatum 1 - 9 - 2018
- Einddatum 31 - 8 - 2023
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Het verkrijgen van bloedmonsters en bronchoalveolaire lavage monsters van niet-humane primaten voor *in vitro* assays
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Het afnemen van bloedmonsters en longspoelingsmonsters bij apen in het kader van *in vitro* studies
- 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
- 10.2.g

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1537 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

10.2.e

Functie

Plaats

10.2.g

Datum

02 - 08 - 2018

Handtekening

10.2.e



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.

10.2.g

Het verkrijgen van bloedmonsters en bronchoalveolaire lavage monsters van niet-humane primaten voor *in vitro* assays

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.

Voor het biomedisch wetenschappelijk onderzoek zijn experimenten met niet-humane primaten (NHP) nog steeds belangrijk (1-3). Het onderzoeksinstituut gebruikt NHP voor onderzoek aan levensbedreigende en ernstig invaliderende ziekten van de mens. Binnen ons instituut wordt onderzoek gedaan naar virologische, parasitaire en microbiologische infectieziekten en neuro-immunologische en neurodegeneratieve ziekten. Hierbij worden regelmatig nieuwe therapieën of medicijnen getest (teststoffen) in relevante apenmodellen. In het kader van Verfijning en Vermindering worden bloedproducten (serum, volbloed, bloedcellen) verkregen van gezonde dieren gebruikt voor *in vitro* onderzoek en om nieuwe *in vitro* testen op te zetten (4-9). Met deze *in vitro* testen kan eerst onderzocht worden of nieuwe teststoffen potentieel werkzaam zijn in de beoogde modellen en geen ernstige toxiciteit laten zien voordat deze *in vivo* getest worden. Daarnaast worden de *in vitro* testen gebruikt om zo veel mogelijk karakteristieken van de teststof te onderzoeken en om de effecten op cellen en de fundamentele aspecten hiervan in kaart te brengen voordat tot *in vivo* studies wordt overgegaan (5-8). Ook worden de bloedmonsters gebruikt om nieuwe *in vitro* testen op te zetten, en kunnen ze daarnaast gebruikt worden om de effecten die gevonden worden in *in vivo* experimenten te kunnen duiden (5,6). Verder worden bloedproducten van apen gebruikt voor het onderhouden van *in vitro* kweken van apen malariaparasieten die gebruikt worden voor fundamenteel wetenschappelijke onderzoek en onderzoek naar nieuwe vaccins en antimalariamiddelen voordat deze in relevante apenmodellen verder onderzocht worden (4,7,10,11). Belangrijk voorbeelden hierbij zijn het opzetten van celkweken voor het identificeren van nieuwe malaria middelen gericht tegen slapende malaria stadia in de lever (10,11) en parasietenkweken voor het onderzoeken van celbiologische mechanismen voordat apenmodellen worden gebruikt (4,7). Andere voorbeelden zijn het bepalen van kruisreactiviteit en toxiciteit van antistoffen voordat besloten wordt of verdere ontwikkeling en testen in apenmodellen voor behandeling van bijvoorbeeld chronische ziekten relevant is.

Naast bloedproducten worden binnen het onderzoeksinstituut ook *in vitro* testen opgezet met andere relevante primaire cellen en moleculaire producten van gezonde dieren, zoals alveolaire cellen. Deze cellen worden gebruikt voor *in vitro* testen met betrekking tot belangrijke longinfecties, zoals influenza en tuberculose (TB). Het instituut gebruikt deze *in vitro* modellen om verschillende redenen, zoals vooronderzoek voordat een therapie *in vivo* wordt getest, om verkregen *in vivo* data te kunnen interpreteren, fundamenteel-wetenschappelijk onderzoek en verdere optimalisatie van nieuwe therapieën voor deze levensbedreigende of ernstige infectieziekten. Voor het verkrijgen van de cellulaire en moleculaire componenten van het mucosale oppervlak van de long worden bronchoalveolaire lavages (BAL) van gezonde apen gebruikt. Door het verzamelen van BAL's kunnen testmodules en testen worden opgezet die relevant zijn voor studies naar lokale (afweer)mechanismen in de ziektemodellen. De hieruit verkregen kennis wordt vergeleken met de *in vivo* modellen in apen. Kennis van het lokale immunologisch milieu van de gezonde makaken dient als relevant ijkpunt voor bestudering van de reacties bij experimentele therapieën en infectie in andere, toekomstige makaak experimenten. Afhankelijk van de ziekte en de vraagstelling worden de resusaap (*Macaca mulatta*) of de Java aap (*Macaca fascicularis*) gebruikt. Het is daarom relevant om componenten van lokale afweer in gezonde individuen in beide species te bestuderen. Zowel het gebruik van bloed als BAL leiden zijn belangrijk voor het valideren, opzetten van nieuwe en onderhouden van bestaande *in vitro* testen met als uiteindelijke doelstelling het verfijnen van apenmodellen, het verminderen van de aantallen dieren die nodig zijn voor de *in vivo* testen en het vergroten van wetenschappelijke kennis omtrent belangrijke ziekten en behandelingen.

Om zo min mogelijk dieren bloot te stellen aan het ongerief van een bloedafname en BAL, zal waar mogelijk het materiaal afgenomen worden ten tijde van reguliere veterinaire gezondheidscontroles, waarbij de dieren al worden gesedeerd en waarbij standaard al bloed wordt afgenomen voor klinische onderzoek. De afname van extra bloed en BAL voor onderzoek brengt dan geen extra ongerief met zich mee en deze dieren zijn dan ook niet meegenomen in dit protocol. Een tweede mogelijkheid om bloed en BAL af te nemen zonder de dieren hiervoor speciaal te moeten sederen is door bloed en BAL af te nemen van apen

die worden geëuthanaseerd in het kader van andere dierproeven of ethische redenen. Met dit bloed wordt ook al sinds vele jaren een biobank onderhouden, waar onderzoekers van zowel binnen het instituut als daarbuiten en in het kader van grote Europese consortia onder andere bloedproducten kunnen aanvragen. Echter, voor bepaalde testen, zoals malaria kweken of testen van werkzaamheid stoffen op volledig bloed is het vaak noodzakelijk om met vers bloed (bloedcellen) te werken, of om van dieren met specifieke kenmerken vaker bloed af te kunnen nemen dan 1x per jaar. Alleen in deze gevallen zal bloed worden afgenomen van dieren die alleen hiervoor gebloed en/of gesedeerd worden.

Het doel van de beoogde afname zal worden gespecificeerd in aanvragen die ter goedkeuring voorgelegd worden aan de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD).

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 niet groot zijn. Zo wordt er dan ook naar gestreefd om na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariäkweken) en de PBMC's van elkaar te scheiden zodat minder bloed afgenomen hoeft te worden. Hierdoor kan waar mogelijk per dier bloed voor meerdere *in vitro* studies afgenomen worden waardoor het totaal aantal benodigde dieren tot een minimum beperkt zal blijven.

Referenties

1. Phillins KA et al. 2014. Why Primate Models Matter. *Am J Primatol.* 76: 801-827.

2. 10.2.e

10.2.e

3. SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks, Final Opinion on 'The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices (update 2017), 18 may 2017.

4. 10.2.e

10.2.e

5. 10.2.e

10.2.e

6. 10.2.e

10.2.e

7. 10.2.e

10.2.e

8. 10.2.e

10.2.e

9. 10.2.e

10.2.e

10. Dembele L et al, 2014. Persistence and activation of malaria hypnozoites in long-term primary hepatocyte cultures. *Nat Med* 20:307.

11. 10.2.e

10.2.e

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 opzetten, optimaliseren en in stand houden van diverse *in vitro* testen ter ondersteuning, aanvulling (verfijning) of vervanging van apenmodellen die gebruikt worden voor van het beantwoorden van wetenschappelijk vragen met betrekking tot het begrijpen en ontrafelen van mechanismen en bestrijding van ernstige ziekten van de mens. Het gaat hierbij om bloed en BAL verkregen van gezonde dieren om *in vitro* testen uit te voeren of op te zetten. Het overall doel is het ontwikkelen en/of gebruiken van *in vitro* testen die bijdragen aan verfijning en vermindering van het gebruik van apenmodellen. Verfijning door verkrijgen van optimale informatie uit *in vitro* systemen voordat begonnen wordt met *in vivo* studies, Vermindering door het op voorhand kunnen uitsluiten van stoffen waarvan deze testen aantonen dat ze potentieel toxisch of niet werkzaam zijn. De *in vitro* verkregen data kunnen ook leiden tot bijstelling van de *in vivo* studies. Daarnaast zijn de data uit deze testen van belang voor het beter kunnen duiden van *in vivo* data.

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

3.3 Belang

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

Het wetenschappelijk belang is dat er met het bloed en BAL dat in deze aanvraag zal worden verzameld *in vitro* studies worden uitgevoerd waarmee wetenschappelijke vragen met betrekking tot het biomedisch onderzoek kunnen worden beantwoord die zullen bijdragen aan het begrijpen en ontrafelen van ziektemechanismen voor bij de mens levensbedreigende of ernstige ziekten met een zo minimaal en optimaal mogelijk gebruik van apen. De resultaten zullen worden gepubliceerd in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften.

Opzetten of gebruik van *in vitro* testen voor levensbedreigende of invaliderende ziekten voor de mens dragen 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 ernstige aandoeningen.

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 ernstige infectieziekten en invaliderende ziekten, zoals TB, Influenza, Malaria, Parkinson en MS. Afhankelijk van de ziekte en vraagstelling wordt gekozen voor een specifiek model en species. Om maximale informatie uit de verschillende apenmodellen te halen wordt waar mogelijk of nodig eerst voorwerk gedaan *in vitro*, worden *in vitro* celweken gedaan om fundamentele vragen te beantwoorden, of wordt een eerst selectie uit nieuwe therapieën gemaakt voordat tot *in vivo* studies wordt besloten. De materialen die nodig zijn voor deze *in vitro* testen worden verkregen uit bloed of BAL (longlavage).

Alle bloed en BAL aanvragen voor *in vitro* werk zullen door de IvD worden getoetst. Na goedkeuring door de IvD zullen, waar mogelijk, deze bloedaanvragen worden gecombineerd met gezondheidscontroles of dieren die worden geëthanaseerd i.v.m. het bereiken van het humane eindpunt of ethische redenen, of zullen PBMC's, cellen of serum uit de bio-bank worden gebruikt. Alleen als dit niet mogelijk is, zullen hiervoor gezonde dieren worden geselecteerd. Door het zo veel mogelijk gebruiken van micro-methodes zal het vaak mogelijk zijn om het afgenomen bloed van een dier voor meerdere *in vitro* testen te gebruiken waardoor het totaal aantal benodigde dieren tot een minimum beperkt zal blijven. 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.

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

Binnen het onderzoeksinstituut wordt onderzoek gedaan naar verschillende ernstige infectieziekten en invaliderende ziekten, zoals TB, Influenza, Malaria, Parkinson en MS. Afhankelijk van de ziekte en vraagstelling wordt gekozen voor een specifiek model en species. Om maximale informatie uit de verschillende apenmodellen te halen wordt waar mogelijk of nodig eerst voorwerk gedaan *in vitro*, worden *in vitro* celkweken gedaan om fundamentele vragen te beantwoorden of wordt een eerst selectie uit nieuwe therapieën gemaakt voordat tot *in vivo* studies wordt besloten. De materialen die nodig zijn voor deze *in vitro* testen worden verkregen uit bloed of BAL (longlavage).

De apen worden hiertoe gesedeerd en er wordt middels een venapunctie wat bloed afgenomen of er wordt een longlavage uitgevoerd om BAL cellen te verkrijgen. Afhankelijk van de vraagstelling of model wordt hierbij gekozen voor makaken (Java apen of resus apen) (Bijlage 1) of common marmosets (witoorpenseelapen) (Bijlage 2).

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.

Dit project bestaat uit 2 onderdelen waarbij bloed en BAL (makaken) of alleen bloed (penseelapen) afgenomen wordt. Voor beide onderdelen geldt dat deze materialen gebruikt worden voor *in vitro* testen. Verzoeken voor bloed en BAL worden ingediend door onderzoekers en worden door de IvD getoetst. De dierenarts zal in overleg met de kolonimanager dieren selecteren die hiervoor kunnen worden gebruikt.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Het afnemen van bloedmonsters en broncho-alveolaire lavage monsters bij makaken
2	Het afnemen van bloedmonsters bij witoorpenseelapen
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.

Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.

10.2.g

Volgnummer	Type dierproef
1	Het afnemen van bloedmonsters en broncho-alveolaire lavage monsters bij makaken

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Het doel van deze bijlage is het afnemen van bloed en broncho-alveolaire lavage (BAL) monsters bij donor makaken. Bloed of BAL zal alleen van specifiek daarvoor geselecteerde donor dieren worden afgenomen als deze niet verkregen kunnen worden uit de biobank van het instituut of niet afgenomen kunnen worden tijdens een reguliere gezondheidscontrole van de dieren of van dieren die ge-euthanaseerd worden in studies of om ethische redenen. Selectie van de dieren vindt plaats door de koloniemanager en de dierenarts.

Bloed is nodig voor het uitvoeren van in vitro testen waarbij vers bloed nodig is of waarvoor verse specifieke cellen of serum nodig zijn, zoals voor kweken van apenmalaria parasieten of andere pathogenen of het testen van werkzaamheid en veiligheid van nieuwe teststoffen. BAL wordt alleen afgenomen voor specifiek *in vitro* onderzoek betreffende specifieke (immuun)responsen tegen long pathogenen (zoals TB of influenza).

Het bloed of de BAL dat in deze aanvraag zal worden verzameld voor *in vitro* studies wordt gebruikt voor het beantwoorden van wetenschappelijke vragen met betrekking tot het begrijpen en ontrafelen van mechanismen van voor de mens ernstige ziekten.

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.

- Dieren zullen eenmalig of enkele keren (max. 4) per jaar bloedafnames en/of BAL ondergaan.
- De dieren zullen voor de handeling worden geseedeerd. Indien mogelijk zullen dieren worden geselecteerd die zijn getraind om ongesedeerd een bloedafname uit te voeren.
- De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal het maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.
- Bloed wordt verkregen middels venapunctie.

- BAL: Een BAL wordt uitgevoerd door middel van het spoelen van de longen met fysiologisch zout via een bronchoscoop. Op deze manier worden aanwezige cellen en biologische factoren geïsoleerd. Dit zal gebeuren in maximaal 2 longlobben en met maximaal 80 ml fysiologisch zout per lob.
- Bij de selectie van makaken zal erop worden gelet dat een dier niet meerdere bloedafnames en/of BAL's binnen 1 maand zal ondergaan
- Tijdens de recovery van de sedatie zullen de makaken worden gemonitord.

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

Daar waar mogelijk wordt gewerkt met zogenaamd restbloed dat over is van gezondheidscontrole's of serum uit de bio-bank. De hoeveelheid af te nemen materiaal is afhankelijk van de uit te voeren testen en zal per aanvraag onderbouwd en getoetst worden.

BAL's worden bij voorkeur uitgevoerd op dieren die om andere redenen al worden gesedeerd of ge-ethanaseerd. Alleen als de combinatie niet mogelijk is zullen de makaken specifiek voor een BAL afname worden gesedeerd.

Omdat de hoeveelheid materiaal voor de testen varieert is er geen statistische onderbouwing mogelijk. Ervaring leert dat per aanvraag meestal 1 tot maximaal 3 dieren nodig zijn.

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. De gekozen diersoort is afhankelijk van de beoogde *in vitro* assay en de beoogde testen waarvoor deze worden gebruikt.

Alle dieren zullen afkomstig zijn uit eigen fok.

De aantallen dieren die voorzien worden voor bloedafname gedurende een periode van 5 jaar bedragen maximaal 250 (100 resusapen en 150 Java-apen), waarvan gebaseerd op de ervaringen uit het verleden wordt ingeschat dat er van deze dieren gedurende deze 5 jaar maximaal 50 resus apen en 50 Java apen naast bloedafname ook gebruikt worden voor BAL. De exacte hoeveelheden af te nemen bloed en aantallen dieren zijn niet op voorhand te bepalen omdat dit afhankelijk is van de diverse testen. Beide soorten makaken worden gebruikt in *in vivo* modellen en materialen voor *in vitro* testen zijn daarom ook van beide species nodig.

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 makaken en het milde ongerief van deze dierproef is het mogelijk dat er dieren worden ingezet die al in een andere dierproef zijn gebruikt, mits de eerdere studies geen effect hebben op het te verkrijgen materiaal waardoor de *in vitro* testen beïnvloed worden. Indien sprake is van hergebruik, zal deze plaatsvinden binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1e 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 of BAL van makaken nodig. De testen worden gebruikt om een aantal aspecten vast te stellen die nodig zijn voor studies in apenmodellen die leiden tot verfijning van het model, vermindering van het aantal benodigde dieren, kweken van (aap-specifieke) pathogenen of 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

Waar mogelijk zal in de bloedaanvragen worden voorzien door serum of cellen afkomstig uit onze bio-bank of worden voorzien door de afname te combineren met gezondheidscontroles of van dieren die om andere redenen ge-euthanaseerd worden. Alleen in gevallen dat dat niet mogelijk is zal van dieren op dit protocol bloed of BAL worden afgenomen.

Alle bloed en BAL aanvragen voor *in vitro* werk zullen door de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD) worden getoetst. Voor analyses met het bloed zal door de onderzoekers met statistische analyse onderbouwd worden van hoeveel dieren bloed nodig is om tot een resultaat te komen. Door het gebruik van micro-assays zal daar waar mogelijk zal de benodigde hoeveelheid bloed zo minimaal mogelijk zijn.

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 of waar mogelijk bloedafname.

Tijdens de studie zullen de dieren worden geobserveerd. Mochten er na de studie veranderingen optreden in gedrag, eetlust, of ontlasting, dan wordt de veterinaire hiervan op de hoogte gesteld.

De dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa.

Zowel bij PRT training 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 vol bloed nodig is, na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de witte cellen van elkaar te scheiden om in verschillende testen in te zodat minder bloed afgenomen hoeft te worden.

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

De dieren worden voor aanvang van de studie 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 dieren zullen op gewicht worden gedoseerd qua sedativa.

Er worden geen nadelige milieueffecten verwacht.

Herhaling en duplicering

E. Herhaling

Geef aan hoe is nagegaan of deze diërproeven 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 valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

Ongeriefinschatting/humane eindpunten

H. Pijn en pijnbestrijding

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Bloedafnames en BAL's hebben geen schadelijke gevolgen voor de dieren. Wel wordt er ongerief door sedatie en het ontwaken uit sedatie verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ontwaken uit sedatie kan een gevoel van desorientatie geven.

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

Eventuele bijverschijnselen na sedatie kunnen niet worden geantagoneerd. Door de dieren 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.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

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



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.

10.2.g

Volgnummer	Type dierproef
2	Het afnemen van bloedmonsters bij penseelapen

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 deze bijlage is het afnemen van bloed bij donor penseelapen.

Bloed zal alleen van specifiek daarvoor geselecteerde donor dieren worden afgenomen als dit niet verkregen kan worden uit de biobank van het instituut of niet afgenomen kunnen worden tijdens een reguliere gezondheidscontrole van de dieren of dieren die om andere redenen ge-euthanaseerd worden. In tegenstelling tot bij makaken is het, vanwege de grootte van de penseelaap meestal niet mogelijk om tijdens gezondheidscontroles voldoende extra bloed af te nemen voor *in vitro* werk. Selectie van de dieren vindt plaats door de koloniemanager en de dierenarts.

Bloed van penseelapen wordt gebruikt voor *in vitro* testen, waarbij met name kruisreactiviteit, werkzaamheid en veiligheid van nieuwe teststoffen al in een vroeg stadium in kaart worden gebracht of voor het wetenschappelijk onderzoek naar ernstige humane ziekten in *in vitro* modellen in aanvulling of vervanging van onze *in vivo* modellen.

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.

- De bloedafname zal plaatsvinden onder sedatie of bij kleine bloedafnames (<200 µl) zonder sedatie.
- De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal het vastgestelde maximum van 1% van het lichaamsgewicht per 4 weken (en 0,7% max per bloeding) niet overschrijden.
- Bij de selectie van de penseelapen zal erop worden gelet dat dezelfde penseelaap niet meerdere keren kleinere bloedafnames in korte tijdspanne zal ondergaan waarvoor hetzelfde dier dan meerdere keren achter elkaar gesedeerd moet worden.
- Tijdens de recovery van de sedatie zullen de penseelapen worden gemonitord.
- Penseelapen staan bekend om temperatuurverlies tijdens sedaties. Deze apen zullen tijdens de bloedafname en recovery op een warmtemat liggen.

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

Daar waar mogelijk wordt gewerkt met materiaal (zoals plasma en cellen) dat over is van gezondheidscontrole's of uit de bio-bank. De hoeveelheid af te nemen bloed is afhankelijk van de uit te voeren testen en zal per aanvraag getoetst worden.

B. De dieren

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

Voor dit project zullen volwassen penseelapen (*Callithrix jacchus*) van beide geslachten worden gebruikt. Alle dieren zijn afkomstig uit de eigen fok.

De aantallen dieren die voorzien worden gedurende een periode van 5 jaar bedragen maximaal 150 penseelapen. Deze aantallen zijn gebaseerd op de bestaande ervaring. De exacte hoeveelheden af te nemen bloed en aantallen dieren zijn niet op voorhand te bepalen omdat dit afhankelijk is van de diverse testen.

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.

Omdat dit een studie betreft met mild ongerief is het in principe mogelijk dat dieren worden gebruikt die in eerdere studies zijn geweest (alles binnen de wettelijke kaders beschreven in art. 1e van de Wet op de Dierproeven en zoals beschreven in de Toelichting) mits deze studies geen effect hebben op het bloed waardoor de *in vitro* testen beïnvloed worden.

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 om is bloed of penseelapen nodig. De testen worden gebruikt om een aantal aspecten vast te stellen die nodig zijn voor studies in modellen waarbij penseelapen worden gebruikt (ernstige en levensbedreigende ziekten voor de mens; met name infectieziekten, chronische en neurodegeneratieve ziekten) en die leiden tot verfijning van het betreffende model, vermindering van het aantal benodigde dieren of verkrijgen van *in vitro* gegevens waardoor bijvoorbeeld de *in vivo* verkregen data beter begrepen kunnen worden. Omdat dit specifieke modellen in penseelapen betreft kunnen deze testen niet opgezet worden met bloed van andere soorten, waaronder de mens. bloed van andere dieren inclusief de mens is ongeschikt.

Vermindering

Waar mogelijk zullen bloedafnames worden voorzien door materiaal uit de bio-bank of worden voorzien door deze bloedafname te combineren met gezondheidscontroles. Alleen in gevallen dat dat niet mogelijk is zullen van dieren op dit protocol bloed worden afgenomen. Door het gebruik van micro-testen daar waar mogelijk zal de benodigde hoeveelheid bloed zo minimaal mogelijk zijn.

Verfijning

De penseelapen zijn gewend om zelfstandig in een overloopkooi te gaan zitten zodat ze stressvrij uit de kooi kunnen worden gehaald. In het geval van kleine bloedafnames kan bij penseelapen het bloed ongesedeerd worden afgenomen via de kuitvene (hoeveelheden <200µL). Bij grotere bloedafname zullen dieren kort gesedeerd worden.

Zowel bij PRT training 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 dieren nagestreefd.

Er wordt gebruik gemaakt van micro-methodes om zoveel mogelijk informatie te krijgen uit een zo klein mogelijk bloedvolume.

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.

Alle dieren worden getraind om zo veel mogelijk vrijwillig mee te werken aan de studies. Hierdoor wordt stress en angst zo veel mogelijk voorkomen. 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.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

Wel wordt er ongerief door sedatie en het ontwaken uit sedatie verwacht.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Het ontwaken uit sedatie kan een gevoel van desorientatie geven.

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

De bijverschijnselen na sedatie kunnen niet worden geantagoneerd. De dieren worden zoveel mogelijk op lichaamsgewicht gesedeerd waardoor de te gebruiken sedatiemiddel tot een minimum beperkt word. Ook worden de dieren 16-18 uur voor aanvang van de procedure nuchter gehouden om te voorkomen dat ze overgeven en aspireren na sedatie.

J. Humane eindpunten

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

K. Classificatie van ongerief

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

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



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 afnemen van bloedmonsters en longspoelingsmonsters bij apen in het kader van *in vitro* studies
- 1.2 Looptijd van het project 5 jaar (1-8-2018 tot 31-7-2023)
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) Bloedafname, longspoeling, aap, immunologie

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)
- Voor veel ziektes bij mensen is nog steeds een grote behoefte aan de ontwikkeling van (nieuwe) behandelingen en van een aantal ziektes moeten de ziektemechanismen nog worden ontrafeld. Als voor het uitvoeren van deze onderzoeken geen geschikte proefdiervrije methodes zijn, worden dierproeven uitgevoerd. Voor sommige ziektes is de aap het beste of zelfs enige proefdiermodel. Om deze proeven zo optimaal mogelijk (Verfijning) uit te voeren met zo min mogelijk dieren (Vermindering) en op den duur mogelijk zelfs geheel te vervangen worden zo veel mogelijk *in vitro* testen uitgevoerd voordat *in vivo* studies plaatsvinden. Om deze testen uit te voeren, of op te zetten en verder te ontwikkelen zijn materialen (cellen, bloed) van apen nodig om de testen goed te kunnen vergelijken met de *in vivo* apenmodellen.

- 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 verfijnen en begrijpen van de *in vivo* studies en kunnen deze testen op den duur mogelijk een belangrijke bijdrage leveren aan vervanging van de *in vivo* experimenten. De testen dragen bij aan onze kennis omtrent levensbedreigende ziekten zoals malaria, tuberculose en multiple sclerose en het ontwikkelen van nieuwe therapieën. De resultaten worden gepubliceerd waardoor wetenschappelijk werk elders hierop kan voortbouwen.
- De *in vitro* proeven passen in de maatschappelijke ideeën over reductie van *in vivo* onderzoek met apen.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- 150 java apen, 150 penseelapen en 100 resus apen
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren moeten meestal een lichte sedatie ondergaan voor het verkrijgen van de bloedmonsters of longspoeling
- 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 doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.
- Het materiaal 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. Het opzetten van de *in vitro* testen moet met primair materiaal van apen in verband met de vertaling naar de apenmodellen.
- 4.2 **Vermindering**
Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.
- Door het gebruik van micro-assays zal het mogelijk zijn om met het bloed van een aap zo veel mogelijk verschillende testen te doen. Er wordt ook gestreefd om na de bloedafname plasma, de rode bloedcellen (welke nodig zijn voor malariakweken) en de PBMC's van elkaar te scheiden zodat minder bloed afgenomen hoeft te worden. Waar mogelijk zullen deze testen uitgevoerd worden met materiaal dat reeds is opgeslagen in de bio-bank. Voor testen waarvoor vers bloed nodig is, zal de bloeding van de apen zoveel mogelijk gecombineerd worden met de jaarlijkse gezondheidscontroles van de dieren, zodat de dieren niet extra gesedeerd

hoeven te worden voor bloedafnames. Alleen als het combineren van handelingen niet lukt zullen van dieren specifiek op dit protocol bloed worden afgenomen en longspoelingen worden uitgevoerd.

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 er in de toekomst mogelijk toe kunnen leiden dat er voor de betreffende vraagstelling minder of geen proeven meer in apen hoeven te worden gedaan. Om deze testen te kunnen opzetten en verder te ontwikkelen zijn op dit moment nog bloed en longspoelingsmonsters van apen nodig.

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 thuishokoi zoveel mogelijk vrijwillig mee te werken aan biotechnische handelingen zoals het geven van een verdoving via injectie in de dijbeenspieren.

De penseelapen zijn gewend om zelfstandig in een overloopkooi te gaan zitten zodat ze stressvrij uit de kooi gehaald kunnen worden.

In het geval van kleine bloedafnames kunnen bij de penseelapen het bloed ongesedeerd worden afgenomen via de kuitvene (hoeveelheden $<200\mu\text{L}$)

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

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

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: vrijdag 3 augustus 2018 10:12
Aan: Kasbeheer
Onderwerp: Betaalgegevens AVD 10.2.g 20186164

6

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

NAW-gegevens:

10.2.g

Factuurdatum: 03-08-2018
Factuurnummer: 186164
Aanvraagnummer: AVD 10.2.g 20186164
Factuurbedrag: EUR 1.537,00

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

.....
Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

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

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: vrijdag 3 augustus 2018 10:27
Aan: 10.2.e
CC: 10.2.e
Onderwerp: Nieuwe aanvraag

7

Hoi,

Betreft: AVD 10.2.g 20186164

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens,

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

Postbus 93118
2509 AC Den Haag

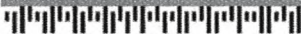
T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

10.2.e en 10.2.g



**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 10.2.g 20186164
Bijlagen
2

Datum 3 augustus 2018
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 10.2.e

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 3 augustus 2018. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloedmonsters en bronchoalveolaire lavage monsters van niethumane primaten voor *in vitro* assays". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD 10.2.g 20186164. 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:

3 augustus 2018

Aanvraagnummer:

AVD 1023 20186164

Datum:
3 augustus 2018
Aanvraagnummer:
AVD 10.2.g 20186164

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA:

Naam instelling of organisatie

Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde:

Straat en huisnummer:

Postbus:

Postcode en plaats:

10.2.e en 10.2.g

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie:

Afdeling:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

10.2.e

Animal Science Department

10.2.e

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Afdeling:

Telefoonnummer:

E-mailadres:

10.2.e

Animal Science Department

10.2.e

Over uw aanvraag

Wat voor aanvraag doet u?

- Nieuwe aanvraag
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

Datum:

3 augustus 2018

Aanvraagnummer:

10.2.g 20186164

Over uw project

Geplande startdatum:

1 september 2018

Geplande einddatum:

31 augustus 2023

Titel project:

Het verkrijgen van bloedmonsters en bronchoalveolaire lavage monsters van niethumane primaten voor in vitro assays

Titel niet-technische samenvatting:

Het afnemen van bloedmonsters en longspoelingsmonsters bij apen in het kader van In vitro studies

Naam DEC:

10.2.g

Postadres DEC:

E-mailadres DEC:

Betaalgegevens

De leges bedragen:

€ 1.537,-

De leges voldoet u:

na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- Projectvoorstel
 Beschrijving Dierproeven
 Niet-technische samenvatting

Ondertekening

Naam:

10.2.e en 10.2.g

Functie:

Plaats:

Datum:

2 augustus 2018



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

10.2.e en 10.2.g

**Centrale Commissie
Dierproeven**
Postbus 20401
2500 EK Den Haag
centralecommissiedierproeven.nl
0900 28 000 28 (10 ct/min)
info@zbo-ccd.nl

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD 10.2.g 20186164
Bijlagen
2

Datum 3 augustus 2018
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 3 augustus 2018
Vervaldatum: 2 september 2018
Factuurnummer: 186164

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD 10.2.g 20186164	€ 1.537,00

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.

10.2.e

10

Van: 10.2.e en 10.2.g
Verzonden: vrijdag 3 augustus 2018 10:49
Aan: info@zbo-ccd.nl
Onderwerp: Re: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20186164
Categorieën: DEC adviezen

Geachte leden van de CCD,

Hierbij bevestig ik de ontvangst van de projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20186164. Wij zullen de aanvraag in behandeling nemen en bespreken in de vergadering van 9 Augustus 2018.

Vriendelijke groeten,

10.2.e en 10.2.g

10.2.e en 10.2.g

Van:
Beantwoorden - Aan:
Datum: vrijdag 3 augustus 2018 om 10:13
Aan: DEC
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD 10.2.g 20186164

9

Geachte leden van 10.2.g

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 bloedmonsters en bronchoalveolaire lavage monsters van niethumane primaten voor rn vitro assays" en aanvraagnummer: AVD 10.2.g 20186164.

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 03-08-2018, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommekeer per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager kan de termijn worden opgeschort. U dient de CCD zo spoedig mogelijk op de hoogte te stellen van deze opschorting. Zodra de opschortende termijn is beëindigd, stelt u de CCD hiervan onverwijld op de hoogte. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt.

Met vriendelijke groeten,

CCD

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.

10.2.g

10.2.e

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: vrijdag 3 augustus 2018 10:14
Aan: 10.2.e en 10.2.g
CC:
Onderwerp: Verzoek om advies AVD^{10.2.g}20186164 verstuurd aan DEC

11

Geachte meneer, mevrouw,

Op 03-08-2018 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Het verkrijgen van bloedmonsters en bronchoalveolaire lavage monsters van niethumane primaten voor rn vitro assays" met aanvraagnummer AVD^{10.2.g}20186164.

Uw aanvraag is naar ^{10.2.g}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 20401 | 2500 EK | Den Haag
.....

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

10.2.e

Van: Info-zbo
Verzonden: vrijdag 7 september 2018 17:27
Aan: 10.2.e
Onderwerp: RE: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD 10.2.g 20186164

13

Beste 10.2.e

Bedankt voor het bericht. Wij hebben twee documenten voor AVD 10.2.g 20186164 in goede orde ontvangen.

Met vriendelijke groet,

10.2.e

Namens

Centrale Commissie Dierproeven
www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900-2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: 10.2.e en 10.2.g
Verzonden: vrijdag 7 september 2018 15:36
Aan: Info-zbo
Onderwerp: advies aanvraag projectvergunning dierproeven AVD 10.2.g 20186164

12

Geachte leden van de CCD,

Hierbij zend ik u het advies van de 10.2.g en de gewijzigde NTS behorende bij aanvraag projectvergunning AVD 10.2.g 20186164.

Vriendelijke groeten,

10.2.e en 10.2.g

10.2.e en 10.2.g

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 10.2.g 20186164
2. Titel van het project: Het verkrijgen van bloedmonsters en bronchoalveolaire lavage monsters van niet-humane primaten voor het opzetten en optimaliseren van *in vitro* assays ter verfijning, vermindering en vervanging van *in vivo* experimenten.
3. Titel van de NTS: Het afnemen van bloedmonsters en longspoelingsmonsters bij apen in het kader van *in vitro* studies.
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: 10.2.g
 - telefoonnummer contactpersoon: 10.2.e
 - e-mailadres contactpersoon: 10.2.g
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: 03-08-2018
 - aanvraag compleet: 03-08-2018
 - in vergadering besproken: 09-08-2018
 - anderszins behandeld
 - termijnonderbreking(en) van 09-08-2018/ tot 30-08-2018
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen
 - aanpassing aanvraag: 30-08-2018
 - advies aan CCD: 07-09-2018
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: 09-08-2018
 - Gestelde vraag/vragen: DEC heeft gevraagd of er ook materiaal aan derden beschikbaar wordt gesteld en welke procedures er gevolgd worden om te waarborgen dat dat materiaal gebruikt wordt onder dezelfde doelstelling als in het project omschreven is.
 - Datum antwoord: 30-08-2018
 - Verstrek(e) antwoord(en): De onderzoeker heeft aangegeven dat bij levering van materialen aan derden de ontvanger vooraf dient te bevestigen dat het geleverde materiaal alleen gebruikt wordt voor *in vitro* assays ter verfijning, vermindering en vervanging van *in vivo* experimenten. Hiervoor wordt een formulier ontworpen. De looptijd van het project is veranderd naar 1-10-2018 tot 31-8-2018 en in de NTS zijn enkele kleine tekstuele veranderingen zijn aangebracht.
 - 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 materiaal van dieren behorende tot de kolonie van de instelling: bloedmonsters van Java en resus apen en penseelaapjes en ook bronchoalveolaire lavage (BAL) bij Java en resus apen ten behoeve van het uitvoeren van *in vitro* en *ex vivo* assays. De aanvraag heeft geen betrekking op restmaterialen die beschikbaar komen bij andere (projectgebonden of veterinaire) behandelingen van dieren maar op monsters die op aanvraag, met redenen omkleed, geleverd worden. 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 ziekten van de mens, een toepassing die door de IvD ook wordt geverifieerd wanneer het materiaal bestemd is voor gebruik door derden. De DEC heeft deze aanvraag geïdentificeerd als een generiek project, waarbij elke bloedafname en/of BAL gezien wordt als één dierproef. Het aantal dierproeven zal hoger zijn dan het aantal dieren dat wordt gebruikt, doordat hergebruik vaak kan en zal worden toegepast. De nadere doelstelling van de aanvraag is lastig in detail te beschrijven, omdat NHP-materiaal voor allerlei verschillende biomedische onderzoeksvragen kan worden gebruikt, niet alleen in relatie tot *in vivo* onderzoek bij de instelling. De IvD zal per individuele aanvraag nagaan of het gebruik van het materiaal gericht is op onderzoek m.b.t. ernstige of levensbedreigende ziekten van de mens. Het is de DEC duidelijk welke handelingen de individuele dieren zullen ondergaan. 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).
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. Nevendoelstellingen 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 bloed en BAL samples van gezonde dieren voor diverse *in vitro* assays. Alle assays hebben een biomedische vraagstelling, waarbij het onderzoek is gericht op behandeling of preventie van ernstige ziektes bij de mens. De uiteindelijke doelen zijn 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 en BAL van niet-humane primaten, zijn de personen die lijden aan ernstige ziektes 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 er meer inzicht in diverse ziektebeelden wordt ontwikkeld, en dat er daarmee zicht komt op betere preventie, diagnostiek en behandeling van diverse ziekten. De samenleving is er bij gebaat 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* vervolggelaxperimenten doelgerichter ontworpen kunnen worden, waardoor toekomstig proefdiergebruik beperkt 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 niet-humane primaten (NHP) binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige aandoeningen bij de mens. Het betreft onderzoek naar pathogenese en ontwikkelen van nieuwe preventieve of therapeutische interventies tegen ernstige ziektes, zoals AIDS, knokkelkoorts, tuberculose, malaria, multiple sclerose, de ziekte van Parkinson. De onderzoekers betrokken bij deze projecten hebben veel ervaring met het opzetten en toepassen van diverse *in vitro* technieken gebaseerd op gebruik van bloed en BAL van niet-humane primaten. De resultaten van de *in vitro* testen dragen bij aan de verdere verfijning van de dierproeven en kan bijdragen aan het verminderen van het aantal dieren gebruikt in *in vivo* experimenten. Degenen die de aanvragen in behandeling nemen en de materialen afnemen zijn deskundig.
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 dit protocol gebruikt worden. De infrastructuur en de beschikbare dieren zijn ruim toereikend voor hetgeen in het project beschreven wordt. Alternatieve manieren om NHP materiaal beschikbaar te krijgen zijn de volgende: 1) er kan bij jaarlijkse gezondheidscontroles van de dieren in de fokkolonie BAL uitgevoerd worden en of bloed afgenomen worden, 2) er wordt ook bloed afgenomen bij dieren die ge-euthanaseerd worden, en 3) er is een weefselbank voor NHP materiaal.

De *ex vivo* samples worden gebruikt voor *in vitro* assays met een biomedische onderzoeksvraag. De voorgestelde toepassingen zijn logisch en helder gekozen.

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*), resus apen (*Macaca mulatta*) en penseelaapjes (*Callithrix jacchus*). De keuze voor deze diersoorten is gebaseerd op de aanwezigheid van donordieren van deze diersoorten binnen het onderzoeksinstituut. Onderzoek naar voor de mens bedreigende ziektes 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, ofwel 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 bloed afname en BAL correct 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 zullen tot maximaal 4 keer per jaar een bloedafname en/of BAL ondergaan. De IvD zal erop toezien dat het aantal afnames per individueel dier beperkt wordt gehouden, en met inachtneming van voldoende tussentijd. Toepassing van humane eindpunten is niet voorzien en daarom niet geïndiceerd. De dieren die gebruikt zullen worden zijn speciaal voor gebruik in biomedisch onderzoek gefokt, en zijn in sociaal compatibele groepjes (2 of meer) gehuisvest. 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 bloed en BAL afnames. Deze aantasting is kortdurend en van voorbijgaande aard, de dieren keren naderhand terug naar hun oorspronkelijke toestand, qua gezondheid en welzijn.

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 bloed en BAL afnames dienen ter verfijning en vermindering van projecten en vormen als zodanig een alternatief. Alternatieve routes ter verkrijging van NHP bloed en BAL worden zo veel mogelijk toegepast door bloedafnames en BAL te combineren met de jaarlijkse gezondheidscontrole van dieren (waarvoor de dieren gesedeerd worden), ofwel door bij euthanasie van dieren materiaal te verzamelen. Ook is er een weefselbank waarin materiaal opgeslagen is.
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. Er is tevens rekening gehouden met in hoeverre samples verkregen kunnen worden bij standaard gezondheidscontroles of van dieren die om andere redenen geëuthanaseerd worden.
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. Sedatie wordt toegepast wanneer geïndiceerd, in ieder geval voor BAL.
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 en BAL 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 ziektes (bijvoorbeeld betere diagnostiek, inzichten in pathogenese, nieuwe behandelmethodes en vaccins) en het beperken van het gebruik van apen als proefdier. De bloedafnames en BAL die in deze aanvraag zijn beschreven worden uitgevoerd voor *in vitro* assays binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek dat wordt uitgevoerd met behulp van niet-humane primaten (NHP). Dit onderzoek betreft ernstige ziektes bij de mens, zoals AIDS, knokkelkoorts, tuberculose, malaria, multiple sclerose, de ziekte van Parkinson in niet-humane primaten 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 ziektes 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, bloed en BAL afnames. De dieren ondervinden hiervan licht nadeel. 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 beschikbaarheid van NHP materiaal ten behoeve van ontwikkeling van vaccins en geneesmiddelen tegen ernstige en levensbedreigende ziektes 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 weinige 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 belastende ziekten, zoals AIDS, tuberculose, malaria etc. 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 bloed en BAL samples zullen worden gebruikt voor het opzetten en uitvoeren van diverse assays binnen het kader van biomedisch wetenschappelijk onderzoek aan ernstige ziektes bij de mens. Dergelijke assays kunnen in de toekomst ook andere toepassingen vinden, bijvoorbeeld bij andere vormen van wetenschappelijk onderzoek of in de diagnostiek. Er zal zoveel mogelijk gebruik gemaakt worden van alternatieve routes om aan NHP materiaal te komen, zodat het aantal dierproeven dat specifiek bij dit project gebruikt wordt zo gering mogelijk blijft.

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 uitvoeren van bloedafnames en BALs. 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 ongerief 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 en BAL 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, specificieer 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. De DEC heeft dit project behandeld als zijnde een generieke aanvraag voor NHP-materiaal. Hierdoor wordt elke bloeding/ BAL beschouwd als aparte dierproef en wordt het lastig om het cumulatieve ongerief voor elk individu te bepalen, behalve dat het binnen de aangegeven kaders beperkt tot licht zal blijven. Omdat de aanvrager van dit project niet in detail kan treden over wat er met het materiaal gebeurt, simpelweg omdat dat nog niet in alle gevallen bekend is, waren sommige vragen in dit advies alleen enigszins globaal te beantwoorden, met inachtneming van morele waarden en 'best practices'.