

## Advies [REDACTED]

### A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: *AVD 50100 2022 16327*
2. Titel van het project: *Borging van kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek*
3. Titel van de NTS: *Borging van kwaliteit van dierexperimenteel onderzoek*
4. Type aanvraag:
  - nieuwe aanvraag projectvergunning
  - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
  - naam DEC: [REDACTED]
  - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
  - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
  - ontvangen door DEC: *12-8-2022*
  - aanvraag compleet: *12-8-2022*
  - in vergadering besproken: *24-8-2022*
  - anderszins behandeld: *nvt*
  - termijnonderbreking(en) *van 29-8-2022 tot 15-09-2022 en van 26-9-2022 tot 27-9-2022*
  - besluit CCD tot verlenging adviestermijn met max. 15 werkdagen: *n.v.t.*
  - aanpassing aanvraag: ...
  - advies aan CCD: *3-10-2022*
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD. *De aanvraag is afgestemd met, en heeft instemming van de IvD.*
8. Eventueel horen van aanvrager: *N.v.t.*
  - Datum:
  - Plaats:
  - Aantal aanwezige DEC-leden:
  - Aanwezige (namens) aanvrager:
  - Gestelde vraag/vragen:
  - Verstrekt(e) antwoord(en):
  - Het horen van de aanvrager heeft *wel/niet* geleid tot aanpassing van de aanvraag
9. Correspondentie met de aanvrager
  - Datum: *29-8-2022 (en later nog enkele vragen 26-9-2022)*
  - Gestelde vraag/vragen: *zie hieronder*
  - Datum antwoord: *15-09-2022 (en later nog enkele antwoorden 27-9-2022)*
  - Verstrekt(e) antwoord(en): *zie hieronder*
  - De antwoorden hebben *wel/niet* geleid tot aanpassing van de aanvraag

*De door de DEC gestelde vragen en de gegeven antwoorden:*

## **Projectvoorstel**

1. Bij 3.2, Doel: De DEC merkt op dat de doelen niet geheel de lading dekken van wat er in de aanvraag omschreven wordt. Kunt u bij doel 1 toevoegen of u wel/niet stagiaires gaat trainen en bij doel 2 gaat het naast technische apparatuur ook over kwaliteitsborging van technieken. Kunt u de doelen nauwkeuriger omschrijven, en zorgen dat deze zijn afgestemd met de doelen in de bijlagen?

Bij doel 1 hebben we aangegeven dat we ook stagiaires HBO proefdierkunde zullen trainen (zie ook toelichting hierop bij vraag 4)

Ten aanzien van doel 2 hebben we in de aanvraag en bijlage de gedeeltes m.b.t. het opzetten van primaire kweken verwijderd. Dit was nog ten onrechte overgenomen van de vorige vergunde aanvraag. Hierdoor is dit doel nu ook in overeenstemming met wat er in de aanvraag omschreven wordt.

2. Bij 3.2.2, Haalbaarheid: u beschrijft daar niet waarom de gestelde doelen haalbaar zijn. De DEC zou hier graag een omschrijving zien hoe u het opleiden van personeel heeft vormgegeven binnen uw instituut. Zijn er bijvoorbeeld SOP's opgesteld voor het opleiden m.b.t. proces training/bijhouden leercurves/criteria voor goedkeuren aangevraagde training? Kunt u kort uitleggen waarom het belangrijk is dat de apparatuur voldoet aan kwaliteitseisen en waarom het verzamelen daar aan bijdraagt?

Bijgevoegd de SOP DFL-023 waarin we beschrijven hoe de training binnen TNO is opgezet. Hierin wordt uitgelegd dat nieuwe medewerkers altijd worden ingewerkt door een ervaren persoon (opleider) zodat alle technieken binnen TNO op een vergelijkbare manier worden uitgevoerd. Medewerkers die al bij TNO werken moeten zelf aangeven of ze het afgelopen jaar een handeling hebben uitgevoerd, dan worden ze nog steeds bekwaam geacht. Dit wordt ook steekproefsgewijs gecontroleerd aan de hand van de welzijnsdagboeken. Als ze het afgelopen jaar een handeling niet meer hebben uitgevoerd, zullen ze dit de eerstvolgende keer in een oefensessie moeten uitvoeren om te laten zien dat ze de techniek nog steeds beheersen. In de SOP staat niet aangegeven wat de criteria zijn voor het goedkeuren van een aangevraagde training. Het is wel een goede suggestie om dit ook in de SOP te gaan vermelden dat alleen relevante technieken getraind gaan worden. Dit zullen we tijdens de eerstvolgende revisie van de SOP dan ook gaan vermelden. M.b.t de leercurve zijn er ook geen tussentijdse meetmomenten. Zolang de opleider geen akkoord geeft dat de trainee de techniek voldoende beheerst is deze trainee nog steeds onbekwaam en mag het deze techniek niet zelfstandig uitvoeren (zie ook antwoord bij vraag 5c). In deze SOP staat wel beschreven hoe eventuele nieuwe technieken worden opgezet. Maar deze trainingsaanvraag is specifiek bedoeld voor technieken die al binnen TNO toegepast worden. Voor hele nieuwe technieken zal er bij de desbetreffende CCD aanvraag een aantal dieren voor trainingsdoeleinden worden gereserveerd.

Het is belangrijk om weefsels te verzamelen voor de kwaliteitsbewaking van apparatuur om te zorgen dat we een constante kwaliteit kunnen blijven leveren en dat dit regelmatig getest kan worden. Bijvoorbeeld: Een belangrijke uitleesparameter van onze studies is histologie. Om de kleuring constant te houden tussen verschillende meetmomenten is er regelmatig vers, niet gefixeerd, weefsel nodig. Andere voorbeelden zijn het gebruik van sera voor het testen van ELISA's of chromatografische technieken.

3. Bij 3.3.2, Belanghebbenden: de DEC mist bij de stakeholder TNO de uitleg waarom het borgen van de kwaliteit van apparatuur/technieken belangrijk is voor TNO?

We hebben de volgende zin toegevoegd aan 3.3.2: "Voor TNO is het belangrijk dat de kwaliteit van de apparatuur en technieken gewaarborgd is, omdat wij onze experimenten goed willen uitvoeren. Dit om ervoor te zorgen dat experimenten niet herhaald gedaan moeten worden, wat weer meer dieren kost. "

4. Bij 3.4.1 Strategie: De DEC zou graag meer uitleg willen over de invulling van training van personeel t.o.v. stagiairs.

- a) Wordt er bij het opstellen van het leerplan van personeel rekening gehouden of diegene de getrainde complexe handeling op korte termijn daadwerkelijk zal uitvoeren? Kunt u toelichten of u een aantal specialisten opleidt in een bepaalde complexe techniek of dat er een veel bredere groep getraind wordt. Indien het laatste van toepassing is, kunt u dan de noodzaak hiervan onderbouwen?

Alleen personeel dat met een bepaalde techniek zal werken wordt getraind in de complexe handeling. Voor elke complexe handeling zijn er ten minste twee personen getraind, zodat de voortgang van experimenten niet in gevaar komt. Voor technieken die vaker gebruikt worden, zullen er meer personen getraind worden.

Bij 3.4.1. hebben we nu een zinsdeel toegevoegd waarin staat dat er per individu gekeken zal worden welke training noodzakelijk is voor zijn/haar werkzaamheden.

- b) Een stagiair is voor korte(re) tijd aanwezig op een specifiek project en zal mogelijk de geleerde technieken in zijn/haar verdere loopbaan niet meer toepassen. Er is momenteel een discussie gaande of het ongerief en het aantal dieren dat voor het aanleren van complexe invasieve handelingen gebruikt wordt, wel opweegt tegen de (minimale) meerwaarde voor de student. In meerdere academische instituten mogen studenten alleen nog veelgebruikte technieken leren. De DEC wil graag weten of u dit aspect meeneemt in het persoonlijke leerplan voor stagiairs.

Zoals we in SOP DFL-023 beschrijven, zullen alleen HBO studenten die een opleiding voor 13f2 medewerker volgen, of andere studenten die deze opleiding reeds afgerond hebben, getraind worden met complexe dierexperimentele werkzaamheden. Voor deze studenten is het noodzakelijk dat ze alle aspecten van het proefdiertechnische werk leren. Het kan voorkomen dat de student in zijn vervolgcarière geen gebruik meer maakt van de specifieke techniek. Maar wat hij dan wel tijdens zijn/haar stage heeft geleerd is wat er bij een complexe handeling allemaal komt kijken zoals goede voorbereiding van de experimenten, aseptisch/steriel werken, perioperatieve pijnstilling, anesthesie, nazorg van het dier etc. Op de opleiding krijgt de student hier ook wel wat kennis over, maar juist in de praktijk zal deze kennis moet beklijven.

Dit is ook in overeenstemming met de 'Handreiking toelatingscriteria dierexperimentele werkzaamheden zoals gepubliceerd in Biotechniek 4, 2022'. In deze handreiking is één van de uitgangspunten 'studenten die in het kader van hun opleiding die erop gericht is om uiteindelijk met dieren te werken, toestaan om handelingen aan dieren te verrichten'. Ook staat er: 'De mate van complexiteit van de technieken die aangeleerd mogen worden is afhankelijk van de aard en het stadium van de opleiding. [...] Bij paraveterinair, biotechnici (MBO, HBO) en MSc studenten mag dat [technieken waarbij analgesie en/of anesthesie nodig zijn] wel, op een gepast moment in de studie'

Voor start van de stage zal er altijd, in samenspraak met het opleidingsinstituut en de stagebegeleider binnen TNO, een stage project worden opgesteld met daarin de gewenste

leerdoelen. Omdat TNO geen nieuwe technieken speciaal voor de student in huis zal gaan halen, zal de complexe handeling dus altijd een techniek zijn die al binnen TNO gebruikt wordt.

- c) Kunt u ook opnemen of op grond van de leercurve er een maximum wordt gesteld in het aantal dieren dat gebruikt kan worden om een techniek aan te leren? In het algemeen is de DEC benieuwd of de mogelijkheid bestaat dat de training wordt stopgezet indien de groeicurve van de getrainde niet snel genoeg stijgt.

Vanzelfsprekend wordt er een maximum gesteld aan hoeveel kansen iemand krijgt om een techniek aan te leren. Maar de ene persoon pikt iets net iets makkelijker op dan een ander. Hierdoor is het in onze opinie niet mogelijk om in harde criteria aan te geven wat voor een maximum er gehanteerd zal worden voor elke aan te leren techniek. De opleider moet hier, evt. in samenspraak met de IvD voor elke techniek en persoon een individuele afweging in maken. Indien echter blijkt dat de persoon niet kundig genoeg is om een bepaalde techniek te leren, zal de training voor die techniek worden gestopt.

5. Bij 3.4.1.: strategie: kunt u stap 1 t/m 4 ook voor surplus dieren toepassen of alleen voor weefsels?

Voor het verkrijgen van weefsel wordt onderstaande beslisboom gebruikt (zoals reeds vermeld in 3.4.1)

1. Is er bruikbaar weefsel in de vriezer aanwezig? Ja> gebruiken. Nee> vraag 2
2. Zijn er surplus dieren uit lopende studies in de faciliteit beschikbaar? Ja> gebruiken. Nee> vraag 3
3. Zijn er op een andere wijze surplus dieren beschikbaar, bv via een andere vergunninghouder? Ja> gebruiken, Nee> zie 4
4. Indien 1, 2 en 3 geen resultaat opleveren, onderbouwen in verkorte aanvraag voor IvD om dieren te bestellen.

Voor de borging van de vaardigheden van personeel is stap 1 vanzelfsprekend niet van toepassing. Stap 2 t/m 4 zou in theorie wel kunnen met surplus dieren van andere instituten, al heeft dat niet onze voorkeur ivm extra stress voor de dieren door transport en de toegangsscreening voordat deze dieren de dierfaciliteit mogen betreden. Wij hebben zelf tot op heden altijd zelf genoeg surplus dieren om onze medewerkers en stagiaires te trainen.

6. Bij 3.4.2 onderbouwing van de strategie: De DEC waardeert dat TNO weefsels deelt met andere instituten. Maakt u zelf ook gebruik van weefsels uit een biobank of van surplusdieren van andere instituten?

Binnen TNO wordt voornamelijk gebruik gemaakt van onze eigen unieke muisstammen. Om deze reden hebben we hier de laatste 5 jaar zelden gebruikt van gemaakt.

Ook voor ratten en cavia weefsel wordt hebben de laatste vijf jaar geen gebruik gemaakt van weefsels van andere instituten.

**Bijlage 1: indien bij de voorgaande vragen zaken worden verhelderd, kunt u dan zorgen dat dit overeenkomt met de betreffende bijlage?**

7. Bij 2.A, Experimentele aanpak: de DEC zou graag een uitsplitsing zien tussen de opzet van training van personeel t.o.v. stagiairs (i.h.k. van vraag 4b). Kunt u hierbij ook aangeven of er bij complexe handelingen de voorkeur wordt gegeven om de techniek aan een beperkt aantal specialisten te leren of dat iedereen die de techniek

nodig heeft dit zelf mag leren? Indien het laatste van toepassing is, kunt u dan de noodzaak hiervan onderbouwen?

Medewerkers mogen niet zelf bepalen wat ze willen leren, alleen handelingen die een medewerker binnen afzienbare tijd gaat uitvoeren worden getraind. Op het moment dat er oefendieren worden aangevraagd moet bij de IvD worden aangegeven welke handelingen er getraind zullen gaan worden. Als de IvD akkoord is worden de oefendieren pas uitgeleverd. Voor elk dier wordt op individueel niveau bijgehouden welke handelingen wanneer getraind zijn, door wie en wie de begeleider was. De tekst in 2A is aangepast om dit beter uit te leggen.

8. Bij 2.A, Experimentele aanpak, schrijft u: *'Om het cumulatieve ongerief niet te ver op te laten lopen is de afspraak om een dier in het totaal niet meer dan 20 niet-invasieve plus enkelvoudige invasieve handelingen te laten ondergaan'*. Kunt u toelichten waarom u (vooral) bij muizen, waar steeds surplus-dieren voorradig zijn, het aantal handelingen per dier zo hoog zou willen laten oplopen met als gevolg een kans op matig ongerief?

Zie antwoord bij vraag 9 voor gecombineerd antwoord.

9. Bij 2.A, Experimentele aanpak: enkelvoudig invasieve handelingen, geeft u aan dat het ongerief nooit meer dan matig zal worden. Kunt u toelichten waarom u de frequentie van handelingen met een individueel licht ongerief zo wil laten oplopen dat het cumulatief matig kán worden? Waarom neemt u niet een ander surplus-dier om het ongerief per dier zo laag mogelijk te houden (niet meer dan 'licht' ongerief)?

Na overleg met de IvD is besloten om het aantal enkelvoudig invasieve handelingen dat een muis mag ondergaan terug te brengen naar maximaal 5 handelingen. Hiermee dragen we er zorg voor dat het ongerief nooit meer dan licht zal bedragen voor deze oefendieren. Op deze manier hebben we wel meer dieren nodig, maar hebben de dieren minder ongerief. Omdat voor deze enkelvoudige invasieve handelingen altijd surplus dieren worden gebruikt vinden we dit beter te verantwoorden dan wanneer we minder dieren met meer ongerief gebruiken. We verwachten dat door deze aanpassing van de studieopzet er circa 20 dieren per jaar extra nodig zijn, waardoor het totaal aantal muizen op deze bijlage naar n=500 gaat (was 400).

Bij B, Aantal is nu de volgende tekst toegevoegd: Tevens is er in deze aanvraag voor gekozen om de dieren maximaal 5 niet invasieve en enkelvoudige handelingen te laten ondergaan zodat deze groep dieren een cumulatief ongerief van licht hebben ipv de 20 handelingen die resulteerden in een matige ongerief score.

- 9a. Extra vraag gesteld op 26/9: In het antwoord op vraag 9 wordt gesteld dat, in overleg met de IvD, besloten is om 'het aantal enkelvoudig invasieve handelingen dat een muis mag ondergaan terug te brengen tot maximaal 5 handelingen', terwijl in de tekst van de gewijzigde bijlage gesteld wordt: 'Tevens is er in deze aanvraag voor gekozen om de dieren maximaal 5 niet-invasieve en enkelvoudige handelingen te laten ondergaan' - een subtiel, maar voor de betreffende muis niet onbelangrijk verschil. De DEC gaat er vanuit dat u bedoelt om maximaal 5 enkelvoudig invasieve handelingen. Misschien wilt u dit nog aanpassen in de betreffende bijlage?

In de bijlage 1 is nu de tekst 'niet-invasieve' verwijderd waardoor er nu staat: ... dier in het totaal niet meer dan 5 enkelvoudige invasieve handelingen te laten ondergaan.

10. Bij 2.A, Experimentele aanpak, leest de DEC dat u 'nieuwe innovatieve technieken of reeds bestaande technieken die nog niet in de instelling worden uitgevoerd' wilt kunnen trainen. De DEC vraagt zich af waarom u vindt dat dit onder het doel van kwaliteitsborging valt? Het opzetten van eventuele nieuwe technieken zou moeten worden opgenomen in een projectaanvraag voor een wetenschappelijk / translationeel doel.

Voor nieuwe meervoudig invasieve handelingen, zoals bijvoorbeeld complexe operaties moet een aparte IvD aanvraag gedaan worden op de projectaanvraag waar deze handeling voor nodig is. Wat wij bedoelen te zeggen met deze zin is dat het mogelijk is dat er in de loop van de tijd bijv. operaties aan de meervoudig invasieve handelingen lijst kunnen worden toegevoegd. Zodra de eerste analisten deze handelingen aangeleerd hebben gekregen onder de projectaanvraag waar deze voor nodig is, worden en waarschijnlijk meerdere, maar niet alle, medewerkers getraind om de continuïteit van de experimenten te kunnen waarborgen. Het trainen van deze medewerkers zou dan plaatsvinden op deze projectaanvraag. Ik heb de tekst aangepast zodat deze beter beschrijft wat we bedoelen. Er staat nu:

"Als er een techniek gewenst is die niet in deze tabel voorkomt wordt met de IvD een uitgebreid trainingsplan opgesteld. De medewerkers die als eerste getraind worden door externe trainer zullen een IvD-aanvraag doen op de projectaanvraag waar de te leren techniek voor nodig is. Zodra de medewerkers getraind zijn door een externe partij en deze bevoegd en bekwaam zijn worden medewerkers getraind door deze collega's onder deze projectaanvraag.

Dit kunnen nieuwe innovatieve technieken zijn of reeds bestaande die wij in onze instelling op dit moment nog niet uitvoeren. In dat geval wordt aan de IvD een uitgebreid trainingsplan inclusief onderbouwing met de meerwaarde van de betreffende techniek is voor de kwaliteit van studies voorgelegd. Op het moment van acceptatie van de techniek zal in overleg met de IvD besloten worden hoe deze nieuwe techniek aangeleerd zal worden en waar deze in de tabel onder valt."

11. Bij 2.A, Experimentele aanpak, staan er in de tabel 'diverse' gedragstesten. Kunt u de aard van de testen beter omschrijven zodat de DEC kan beoordelen of het inderdaad als licht ongerief ingeschat kan worden?

Dit gaat om de Rotarod, grip strength metingen, inverted screen test (testen spiersterkte) D-score (score bij pasgeboren pups m.b.t. hun ontwikkeling).

12. Bij 2.A, Experimentele aanpak, geeft u een inschatting van de duur van het ongerief. De DEC vermoedt dat de tijdsduur van de aangegeven complexe handelingen veel langer kan zijn in het leertraject. Kunt u dit realistischer inschatten (min-max. duur)? De DEC vraagt zich ook af of u bij het oefenen van een operatie rekening houdt met de duur van de anesthesie of u het dier nog bij laat komen? U zou het dier kunnen doden als de oefensessie onder anesthesie te lang duurt. Het herstellen van een langdurige anesthesie geeft immers meer ongerief dan een kortere anesthesie.

De tijdsduur is aangepast in de tekst. Dit was 15 min, is nu 15-30 min waarin 15 minuten de tijd is waarin een getrainde persoon de handeling kan uitvoeren en 30 minuten het tijdstip waarop de opleider zal besluiten om de training te beëindigen en het dier onder narcose te doden. De dieren komen pas bij uit de operatie als de techniek zo goed beheerst wordt, dat deze uitgevoerd wordt binnen de gestelde tijd. Zolang de trainee nog te lang nodig heeft om de operatie uit te voeren vinden wij het onnodig ongerief om het dier bij te laten komen uit de operatie.

13. Bij B, de dieren, kunt u een onderbouwing geven voor de maximale leeftijd van een jaar? De DEC verbaast zich erover dat er surplus dieren zouden zijn met deze leeftijd. Hoe ouder het dier, hoe hoger het risico op ongerief door ouderdom. Dit kan voorkomen worden door jongere dieren te gebruiken.

Om bepaalde operaties zo realistisch mogelijk te trainen zijn er obese dieren nodig. Dit zijn vaak wat oudere dieren die een aantal maanden een hoog vet dieet gevoerd hebben gekregen. Het starten van het dieet begint vaak als de dieren 10-16 weken oud zijn. Als deze dieren na 20 weken "op dieet" nog niet nodig zijn voor een studie zijn ze te oud geworden om nog gebruikt te kunnen worden voor een studie. De oudste dieren zijn dan 36 weken oud. Om het trainen in te kunnen plannen was er in de voorgaande CCD gekozen voor de grens van de leeftijd van 1 jaar. Naar aanleiding van de opmerkingen van DEC is besloten om de leeftijdsgrens te verlagen naar 40 weken. Dit biedt voldoende tijd om de training optimaal in te plannen. De dieren worden goed in de gaten gehouden, zodra de dieren ouderdomskwalen krijgen die gepaard gaan met ongerief worden deze dieren gelijk geofferd. Bij A, onder Enkelvoudige Invasieve handelingen staat nu: 'De leeftijd van het dier mag niet hoger worden dan 40 weken. Het dier mag nooit alleen gehuisvest worden.'

14. Bij 2.C: De DEC vermoedt dat het plaatsen van een canule toch kan leiden tot individuele huisvesting. Indien dit van toepassing kan zijn, kunt u dan de maximale duur aangeven en dit ook mee nemen in de cumulatieve ongeriefsinschatting?

Voor muizen: Als dieren bijkomen uit de anesthesie wil je zien of de dieren goed bijkomen. Dit wordt gedurende maximaal 48 uur gevolgd. Daarna wordt het dier gedood. Er wordt gestreefd naar zo snel mogelijke groepsgewijze huisvesting, maar indien dit door de operatie niet mogelijk is zal er maximaal 48 uur individuele huisvesting zijn. Voor ratten/cavia's: Door gebruik te maken van een 'button-access' is het in de meeste gevallen niet noodzakelijk om dieren na canulatie individueel te huisvesten. Indien de dieren ten gevolge van de operatie toch individueel gehuisvest moeten worden zal dit maximaal gedurende 48 uur zijn.

15. Bij 2.D, Pain: Kunt u motiveren waarom het noodzakelijk is dat dieren na het oefenen van een complexe ingreep bij moeten komen? De DEC kan zich verschillende redenen voorstellen maar wil het niet zelf invullen.

Om er zeker van te zijn dat een medewerker goed getraind is, is het van belang de toestand van het dier te kunnen evalueren na de operatie. Op die manier kunnen we zien of de operatie goed gelukt is en of er geen ongewenste nevenschade is opgetreden. Bij muizen wordt uiterlijk 48 uur na de operatie wordt het dier alsnog gedood. Voor, tijdens en na de operatie wordt er adequate analgesie en anesthesie toegepast. Bij ratten en cavia's, met name tijdens canulaties kan een dier tot 7 dagen na de ingreep nog worden gevolgd. Dit omdat de canule patency niet altijd goed is vast te stellen op een eerder moment omdat deze soms na enkele dagen verminderd.

16. Bij 2.F, Ongerief: Kunt u aantallen dieren geven naast de percentages? (Nu komt het op halve dieren uit.)

De aantallen zijn aangepast in de tekst.

17. Reductie: Kunt u aangeven of u materiaal van dieren die in bijlage 1 gedood zijn gebruikt t.b.v. doelen beschreven in bijlage 2? Geef hierbij aan tot welke vermindering van het aantal dieren dit in bijlage 2 leidt.



Dit komt in de praktijk beperkt voor. Dit omdat de surplus dieren die 'overblijven' vaak van een stam/geslacht zijn waar maar beperkte interesse in is waardoor het minst relevant voor weefsel afname. Op grond van historische data is een schatting gemaakt dat er zo'n 20 dieren per jaar, die gebruikt zijn voor training, ook gebruikt zijn voor weefsel verzamelen. Door deze praktijk hebben we dus een reductie van 5 jaar x 20 dieren = 100 dieren weten te bewerkstelligen die anders aan bijlage 2 toegevoegd hadden moeten worden. Dit hebben we in bijlage 2 nu aan de vermindering toegevoegd.

## **Bijlage 2**

18. Bij 2.A., Experimentele aanpak, schrijft u dat u ook in vitro celkweken wil kunnen opzetten. Kunt u toelichten hoe dit ingezet wordt voor kwaliteitsbewaking. Kunt u bevestigen dat u de celkweken niet inzet voor het beantwoorden voor een wetenschappelijke vraag? Dit past dan niet onder de aangegeven doelen en het karakter van deze vergunningsaanvraag.

Deze tekst was ten onrechte overgenomen uit de voorgaande aanvraag. Het opzetten van nieuwe in vitro celkweken is geen onderdeel van deze aanvraag. Deze tekst is nu verwijderd uit de bijlage.

19. Bij B, de dieren, kunt u onderbouwen in welke gevallen u dieren uit de USA zou willen kunnen gebruiken. Kunt u toelichten waarom het belang opweegt tegen de transportstress voor deze dieren?

Dit was toegevoegd voor wanneer er een hele specifieke vraag zou komen voor weefsel van een bepaalde muizenstam die niet in Europa gefokt wordt. We zijn het eens met de DEC dat het ongerief in dit geval niet opweegt tegen het doel. In deze voorkomende gevallen zal er in plaats van het levende dier alleen weefsel besteld worden. USA als locatie van de proefdieren zal uit de aanvraag verwijderd worden.

20. Bij F, ongerief, geeft u andere dieraantallen dan in de tabel bij B en in de NTS. Kunt u dit consistent maken?

Aangepast. De aantallen bij F, B en de NTS zijn nu met elkaar in overeenstemming

20a. 26/9 extra vraag gesteld:

In bijlage 2 kloppen de getallen in F (350 muizen, 35 ratten en 15 cavia's) niet met B (350+50 muizen+10 ratten+10 cavia's).

Bij F is het nu gewijzigd naar 400 muizen, 10 ratten en 10 cavia's.

21. Bij G, vervanging, geeft u aan weefsels te verzamelen om bijv een 'organ on a chip' te optimaliseren. Dit is een andere doelstelling (ontwikkeling van nieuwe techniek) dan kwaliteitsbewaking van dierexperimenteel onderzoek. Kunt u uitleggen waarom dit volgens u onder de doelstelling valt?

Evenals het eerder genoemde 'opzetten van in vitro celkweken' (vraag 18) is dit inderdaad geen doel van deze aanvraag en is deze tekst verwijderd.

22. Bij G, vermindering, mist de DEC de optie die u in bijlage 1 beschrijft bij vermindering. Namelijk dat dieren uit bijlage 1 ook voor weefsel gebruikt kunnen worden. Hierdoor is het aantal benodigde dieren in bijlage 2 lager.

Aangepast in tekst (zie ook vraag 17).



23. Bij K, dodingsmethode, geeft u aan dat de muizen worden vergast met CO<sub>2</sub>. De DEC vermoedt dat dezelfde methode als beschreven in bijlage 1 wordt gebruikt. Kunt u dit aanpassen?

Aangepast in tekst. Er staat nu 'de muizen worden m.b.v. O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> vergast'.

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): N.v.t.

- Aard expertise
- Deskundigheid expert
- Datum verzoek
- Strekking van het verzoek
- Datum expert advies
- Advies expert

## B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is. (*Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.*)  
*Het project is vergunningplichtig. Het gaat om dierproeven in de zin der wet.*
2. De aanvraag betreft een *nieuwe aanvraag* / ~~een wijziging op een bestaande vergunning~~.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren? *De DEC is competent om hierover te adviseren.*
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 zijn geen DEC-leden uitgesloten van behandeling van de aanvraag. Wel is een selectie gemaakt uit het totale aantal leden op grond van de wettelijk en ethisch benodigde expertises voor een goede afweging. Deze werkwijze (een extra brede DEC met een selectie van leden per dossier) is afgestemd met de CCD.*

## C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.  
*De aanvraag beschrijft twee soorten kwaliteitsborging. 1) Training die nodig is om de bekwaamheid van eigen medewerkers te borgen voor nieuwe technieken (nieuwe of bestaande verfijnen), of het bijhouden van die competenties in het kader van een leven lang leren. Daarnaast biedt het bedrijf stageplaatsen aan hbo-studenten die vanuit de opleiding een trainingseis hebben, of het kan gaan om studenten die met op onderzoeksstage komen en met proefdieren gaan werken. 2) Tevens willen de aanvragers biologisch materiaal verzamelen om apparatuur te ijken of om te gebruiken als referentiemateriaal. De beschreven werkwijzen zijn voor de twee afzonderlijke doelen helder beschreven, navolgbaar en voorzien van een stapsgewijze aanpak met beslismomenten. In het streven om zo min mogelijk proefdieren te gebruiken past het dat men na de training weefsels en/of vloeistoffen verzamelt voor later onderzoek. Beide doelen zijn gestoeld op de kwaliteitseisen waar het bedrijf voor staat. De aanvraag volgt voorbeeld 4 voor het onderwijsdoel en voorbeeld 1 voor het translationele deel uit de nieuwe handreiking voorbeeld definitie project. De DEC heeft aanvullende vragen gesteld die alle naar tevredenheid van de DEC zijn beantwoord en hebben geleid tot het beter kunnen beoordelen van de aanvraag.*
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 geen sprake van tegenstrijdige wetgeving.*
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.  
*De aangekruiste categorie 'onderwijs' sluit aan bij doel 1 en 'translationeel' bij doel 2.*

*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 is borging van vaardigheden van personeel en verzamelen van weefsels t.b.v. borging van de kwaliteit van technische apparatuur of het kunnen gebruiken van referentiemateriaal (controles). Het uiteindelijke doel is om te voldoen aan kwaliteitseisen voor het uitvoeren van (in opdracht) wetenschappelijk onderzoek, zowel met proefdieren, als met biologisch materiaal en met gevalideerde apparatuur.*

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden.

*Wij geven hierbij een overzicht van de belangen in willekeurige volgorde, nog zonder prioritering of weging.*

<i>Morele waarden &gt;</i>	<i>Welzijn</i>	<i>Autonomie</i>	<i>Rechtvaardigheid</i>
<i>Belanghebbenden</i>			
<i>Getrainde medewerkers</i>	<i>Zelfvertrouwen</i>	<i>Zelfstandigheid</i>	<i>Ontwikkelingskansen</i>
<i>Proefdieren (huidige en toekomstige)</i>	<i>Geen pijn Geen stress Gezondheid Geluk</i>	<i>Natuurlijk gedrag Bewegingsvrijheid</i>	<i>Intrinsieke waarde Integriteit Geen instrument zijn</i>
<i>Vergunninghouder, onderzoekers</i>	<i>Economisch belang (via kwaliteit bieden)</i>	<i>Excellent onderzoek doen; voldoen aan kwaliteitseisen</i>	<i>Kunnen voldoen aan kwaliteitseisen (concurrentiepositie)</i>
<i>Samenleving</i>	<i>Weinig ziekte Goede economie Geluk</i>		
<i>Farmaceutische industrie als opdrachtgever</i>	<i>Economisch belang Betrouwbare info</i>		<i>Concurrentiepositie</i>
<i>Overheid als opdrachtgever</i>	<i>Betrouwbare info</i>	<i>Beleid kunnen maken</i>	

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken?

*Er wordt geen effect op het milieu beschreven en de DEC heeft geen reden dit in twijfel te trekken.*

*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.

*De kennis en kunde is voldoende gewaarborgd. Het instituut staat goed bekend als betrouwbare onderzoeksinstituting. Veel van de onderzoekers zijn al tientallen jaren werkzaam binnen hun onderzoeksgebied. Verder werkt het instituut samen met veel verschillende academische centra en commerciële bedrijven, om zo ervaringen en kennis uit te wisselen.*

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.

*Het project is goed opgezet met uitgewerkte subdoelen en stappenplannen, en de IvD*

*ziet erop toe dat via die stappen wordt gewerkt en houdt de competentiedossiers bij. In de bijlagen zijn de verschillende onderdelen helder uitgewerkt.*

#### *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.  
*Er is geen sprake van een van onderstaande categorieën.*
- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
  - Niet-menselijke primaten (10e)
  - Dieren in/uit het wild (10f)
  - Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
  - Zwerfdieren (10h)
  - Hergebruik (1e, lid 2)
  - Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
  - Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
  - Dodingsmethode niet volgens bijlage IV-richtlijn (13c, lid 3)
10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.  
*De dieren worden gehuisvest volgens de vereisten in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU.*
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe.  
*Het cumulatieve ongerief is realistisch ingeschat, gebaseerd op de verschillende handelingen die de dieren in de trainingen ondergaan of die nodig zijn om de biologische materialen te verzamelen. De IvD heeft dit tijdens de vergadering toegelicht en de DEC kan zich vinden in het cumulatieve ongerief dat dieren ondergaan om medewerkers en studenten te trainen en materiaal te verzamelen.*
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 proefdieren in aangetast in die zin dat zij als proefdieren worden gehouden en gebruikt. Er worden medisch niet-noodzakelijke handelingen uitgevoerd die pijn en stress opleveren en uiteindelijk wordt het dier gedood.*
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.  
*De humane eindpunten zijn voor bijlage 1 goed ingeschat, bij het trainen kunnen er handelingen minder goed worden uitgevoerd dan dit door ervaren medewerkers zou worden gedaan. Door toezicht zal tijdig kunnen worden ingegrepen, waardoor ongerief niet hoger zal zijn dan matig. Voor bijlage 2 worden geen humane eindpunten verwacht.*

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe.  
*De aanvrager heeft aannemelijk gemaakt dat er voor het opleiden van medewerkers en studenten en voor het verzamelen van weefsels geen alternatieven zijn. Het is een wettelijke eis dat medewerkers bevoegd én bekwaam zijn, en studenten/stagiairs moeten een curriculum volgen. Ook om weefsels te verzamelen zijn voor de genoemde kwaliteitseisen of alternatieve, ex-vivo-methoden, weefsels noodzakelijk.*
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 te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. Waar mogelijk gebruikt men surplus-dieren uit eigen fok. Diersoorten die niet worden gefokt worden aangekocht als surplus-dier. Waar mogelijk wordt materiaal van de oefendieren gebruikt voor het verzamelen van weefsels, en pas als dat niet te combineren is, worden daarvoor dieren besteld. De geschatte aantallen dieren die men denkt te gebruiken zijn uitgewerkt, en door de IvD is toegelicht dat dit realistisch is gezien de historie van het bedrijf.*
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 dierproeven zijn verfijnd doordat de eerste trainingen niet op levende dieren worden uitgevoerd, waardoor er al enige ervaring is opgedaan. Men maakt gebruik van de geldende (nieuwste) 'best practices' en richtlijnen. Er is voldoende toezicht van ervaren personeel om mensen te begeleiden en indien nodig in te grijpen.*
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.  
*Duplicatie is niet van toepassing.*
- 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.  
*Er zullen zoveel mogelijk dieren van beide geslachten worden gebruikt. Bij het oefenen van een gonadectomie kan er sprake zijn van één geslacht (ovariectomie, vasectomie o.i.d.) hetgeen evident is.*
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geef ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd.  
*De dieren worden na afloop gedood omdat er dan biologisch materiaal geïsoleerd kan worden voor verder gebruik of omdat wakker worden meer ongerief met zich mee brengt na een operatie.*
20. Indien dieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.  
*Alle dieren worden om wetenschappelijke reden gedood.*

## NTS

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

*De NTS is een evenwichtige weergave van het project en is begrijpelijk geformuleerd. De DEC heeft de aanvrager geattendeerd op het gebruik van jargon.*

## D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag. *De centrale morele vraag is: rechtvaardigt het doel, namelijk borging van vaardigheden van personeel en verzamelen van weefsels t.b.v. borging van de kwaliteit van technische apparatuur, of het kunnen gebruiken van referentiemateriaal (controles) zodat voldaan kan worden aan de kwaliteitseisen voor het uitvoeren van (in opdracht) wetenschappelijk onderzoek, zowel met proefdieren, als met biologisch materiaal en met gevalideerde apparatuur, het gebruik van 575 muizen, 22 ratten en 22 caviae met terminaal ongerief, 300 muizen, 25 ratten en 25 caviae met licht ongerief en 25 muizen, 13 ratten en 13 caviae met matig ongerief?*
2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoetgekomen 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 DEC ken aan het belang van het bedrijf en vergunninghouder voor het borgen van vaardigheden van medewerkers en stagiaires een reëel belang toe, omdat daarmee experimenten zo verfijnd, en gestandaardiseerd mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Door deze borging zal er minder spreiding optreden in de data waardoor met een zo klein mogelijk aantal dieren een betrouwbare uitspraak over de resultaten kan worden gedaan. Ook het streven om materiaal te gebruiken voor ex-vivo-onderzoek ziet de DEC als een belang, maar kent daar een geringe waarde aan toe omdat er immers wel dieren voor moeten worden gedood. Aan het belang van opdrachtgevers kent de DEC geen waarde toe, opdrachtgevers kunnen immers zelf de keuze maken waar zij hun onderzoek laten uitvoeren. Aan de medewerkers en stagiaires kent de DEC een reëel belang toe omdat zij zich zelfverzekerder zullen voelen om de handelingen die zij hebben geleerd toe te passen en de dieren dat in de praktijk zullen ervaren. Ook maatschappij en overheid worden door de onderzoeker genoemd als belanghebbenden, maar de DEC ziet hen pas als belanghebbende met een reëel belang als er daadwerkelijk experimenten worden uitgevoerd en kent daarom voor de bedoelde belanghebbenden voor deze aanvraag geen belang toe. De proefdieren hebben een reëel belang om geen proefdier te zijn, maar de DEC vindt het belang van de toekomstige proefdieren een groter belang, geldend voor grotere aantallen dieren, als op hen ingrepen worden uitgevoerd door ervaren personeel.*
3. Beantwoord de centrale morele vraag. 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.

*De DEC heeft uiteindelijk het belang van het onderwijs en de kwaliteitsborging zwaarder zoals bij C2 beschreven laten wegen dan het directe belang van de nu te gebruiken proefdieren voor deze doelen. Het is daarnaast een wettelijk opgelegde verplichting dat een instituut niet alleen bevoegde medewerkers heeft, maar ook dat zij voldoende bekwaam zijn en deze bekwaamheden op peil houden. De DEC acht de kennis en kunde van de aanvrager en de betrokken ruim voldoende om de gestelde doelen te kunnen behalen met het kleinste aantal dieren dat voor het trainen en het verzamelen van biologisch materiaal nodig is. Voor veel te oefenen handelingen zal het maximale ongerief maximaal licht zijn, en waar mogelijk wordt nog biologisch materiaal verzameld. Er is goed uitgelegd wat de noodzaak is om een klein aantal dieren na een operatieve ingreep wakker te laten worden waardoor matig ongerief onvermijdelijk is. Waar mogelijk worden surplusdieren gebruikt voor de diersoort muizen. Omdat de aanvrager ratten en cavia's niet fokt zullen deze van een erkende fokker zijn, maar dan kan bij de fokker om surplus-dieren worden gevraagd voor het trainen.*

## E. Advies

### 1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden  
 Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.

Voor de uitvoering van dit project is tevens ministeriële ontheffing vereist

Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten...

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...

De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...

De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn. *Het advies is unaniem tot stand gekomen.*

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project. *Er zijn geen knelpunten of dilemma's naar voren gekomen.*