

DEC
Dierexperimentencommissie

Animal Ethical Committee



JAARVERSLAG 2011
Annual Report 2011

Biomedical
Primate
Research
Centre

Rijswijk, NL
dec@bprc.nl
www.bprc.nl



1. Inleiding

Dit jaarverslag geeft de werkwijzen en de resultaten van toetsing weer van de Dierexperimenten Commissie van het Biomedical Primate Research Centre (DEC-BPRC) in het jaar 2011. De DEC BPRC geeft uitsluitend adviezen aan de vergunninghouder BPRC. De DEC leden worden benoemd door de vergunninghouder, mede op voordracht van de zittende DEC leden. De DEC valt onder de directe verantwoordelijkheid van de vergunninghouder BPRC. De DEC-BPRC werd in 1998 erkend door het ministerie van VWS op basis van het reglement DEC-BPRC van april 1998 waarin alle taken en verantwoordelijkheden zijn omschreven. De taakstelling van de DEC-BPRC is de vergunninghouder te adviseren over alle voorgenomen dierproeven van het BPRC omtrent de ethische toelaatbaarheid van deze dierproeven.

2. Algemeen gedeelte

De voornaamste taak van de DEC-BPRC bestaat uit het geven van adviezen aan de vergunninghouder over de ethisch toelaatbaarheid van onderzoeksplannen. Deze onderzoeksplannen worden gedetailleerd beschreven in een formulier, waarin alle relevante informatie door de onderzoeker wordt gegeven. Een leeg formulier is ter illustratie bijgevoegd (addendum 1). Vanwege de internationale oriëntatie van het BPRC worden de meeste officiële documenten (onderzoeksplannen, adviezen) in het Engels opgesteld. In het kader van instituutoverschrijdende projecten is het altijd de onderzoeker binnen het BPRC die verantwoordelijk is voor het onderzoeksplan en het ter toetsing aanbiedt aan de DEC-BPRC. Een eventueel advies van een externe DEC wordt in de overwegingen betrokken, maar met de dieren van het BPRC wordt geen onderzoek uitgevoerd tenzij de DEC-BPRC een positief advies heeft verstrekt.

De werkwijze van de commissie is fijnmazig. Van de onderzoekers wordt verlangd dat in het onderzoeksplan nauwkeurig wordt omschreven hoe de uitvoering zal plaatsvinden: op het niveau van ieder individueel proefdier worden alle handelingen in de proefopzet omschreven. Wanneer op voorhand duidelijk is dat de uitvoering van de proefopzet met de daarin opgenomen dieren langer dan een jaar duurt, wordt het advies verstrekt met de beperking van maximaal twee jaar tot de afsluiting van het dierexperimentele gedeelte. Altijd is de voorwaarde opgenomen dat conform de termen van het advies binnen een jaar met het onderzoek moet worden begonnen of dat anders

de geldigheidsduur van het positief advies verloopt. Amendementen op een eerder geaccordeerd plan en lopend onderzoek worden ook door de commissie beoordeeld. Alle adviezen van de commissie worden na lezing getekend door de vergunninghouder. Naast de beoordeling van afzonderlijke onderzoeksplannen draagt de commissie ook bij aan het formuleren van nadere interne richtlijnen op het gebied van de omgang met proefdieren. De commissie geeft met name aandacht aan de gevolgen van de proeven voor de huisvestingsomstandigheden voor de dieren. De onderzoekers dienen apart aan te geven wat het te verwachten ongerief is voortvloeiend uit de speciale huisvesting die sommige proeven met zich mee brengen. Ook wanneer er wijzigingen in onderzoeksplannen worden ingediend, moeten de onderzoekers de gevolgen van de wijzigingen voor het ongerief en de duur daarvan aangeven. Dit aspect vindt de commissie zeer belangrijk voor de besluitvorming betreffende de onderzoeksplannen. De commissie besteedt met name aandacht aan de juiste proef opzet en statistische onderbouwing van het aantal proefdieren dat in de experimenten worden gebruikt in relatie tot de hypothese en vraagstelling van het onderzoek. Er wordt met nadruk aandacht besteed aan pijnbestrijding. Zonder correcte verantwoording van het aantal dieren werd geen positief advies gegeven.

Het onderzoeksprogramma van het BPRC staat ten dienste van onderzoek naar mechanismen die de oorzaak zijn van ernstige ziekten bij de mens alsmede de preventie en therapie van deze ziekten. In hoofdlijnen zijn dit enkele belangrijke groepen van infectieziekten (AIDS, malaria, virale hepatitis, tuberculose) en de vaccinologie daarvan, de immunologie van orgaantransplantatie en modulatie van transplantaatafstoting en auto-immuunziekten in relatie tot genetische predispositie en therapie. Tevens wordt onderzoek verricht aan neurodegeneratieve aandoeningen (o.a. de ziekte van Parkinson). Het onderzoek met non-humane primaten vindt veelal plaats in een vergevorderd stadium van het preklinisch onderzoek. Bij de ethische afweging speelt dan ook het directe belang (van het doel) voor de gezondheid van de mens een prominente rol. Ook wordt onderzoek naar het gedrag van apen bij het BPRC uitgevoerd, in nauwe samenwerking met de Universiteit van Utrecht. Doordat de primaten kolonie van de Universiteit Utrecht bij het BPRC is gehuisvest, worden alle onderzoeksplannen van de Utrechtse onderzoeksgroep ethologie door de DEC-BPRC getoetst. Hierbij vindt gedragsonderzoek plaats bij apen dat niet direct gerelateerd is aan het houden van deze dieren als proefdieren, maar meer fundamenteel van aard is. Het gaat hier met name om leer en



geheugenonderzoek en onderzoek naar andere cognitieve functies. Ook heeft het onderzoek naar gedrag de bevordering van de leefomstandigheden van de proefdieren ten doel. Dit onderzoek verschaft inzicht in sociaal gedrag van apen, welke factoren vooral stress veroorzaken en hoe daarmee het beste kan worden omgegaan.

Tevens houdt het instituut zich bezig met het ontwikkelen van alternatieven voor dierproeven en is er een speciale unit Alternatieven.

Een enkele keer werd een onderzoeker verzocht om een mondelinge toelichting ter vergadering te geven. Regelmatig worden onderzoekers gevraagd hun onderzoeksprogramma bij de DEC te presenteren, zodat de DEC leden de onderzoeksplannen beter in het geheel van het onderzoek kunnen plaatsen.

De commissie is lid van de NV-DEC en leden van de commissie nemen deel aan haar activiteiten, zoals ledenvergaderingen, nascholingsactiviteiten en andere bijeenkomsten waar de ethiek van dierproeven en het verantwoord houden van non-humane primaten aan de orde wordt gesteld. De secretaris van de DEC-BPRC is vanaf november 2006 lid van het NV-DEC bestuur.

3. Samenstelling van de commissie

De commissie telde in het verslagjaar 7 leden. De volgende deskundigheden waren bij de leden aanwezig: 1: dierproeven, 2: alternatieven voor dierproeven, 3: proefdieren en hun bescherming en 4: ethische toetsing. Er kunnen meerdere van deze deskundigheden in één persoon verenigd zijn. Deze zijn telkens numeriek vermeld. De commissie was in de verslagperiode als volgt samengesteld: 4 leden hadden geen dienstverband met het BPRC, echter een van deze leden had wel langdurig bij het BPRC gewerkt en had veel expertise op het gebied van proefdieren. Alle leden zijn weergegeven in tabel 1 (bijlage). De proefdierdeskundige ex art 14 Wod nam als adviseur aan de vergaderingen deel.

Een aantal commissieleden heeft deelgenomen aan de jaarlijkse nascholingsdag van de NV-DEC. De twee leden die in 2010 en 2011 lid werden van de commissie hebben de door de NVDEC georganiseerde basis cursus in oktober 2011 gevolgd. De DEC-BPRC kent geen kleine commissie. Wel kan een enkele keer een antwoord van een onderzoeker worden afgehandeld door van te voren aangewezen commissieleden, wanneer er al een intentie tot een positief advies is gegeven en nog slechts een verhelderende uitleg gewenst is.

4. Aantal vergaderingen

De commissie vergadert op maandelijkse basis, meestal gedurende een halve dag, maar langer indien de agenda daartoe aanleiding geeft. Alle stukken werden schriftelijk aan de leden toegezonden. De proefdierdeskundige controleerde nieuwe onderzoeksplannen op volledigheid, duidelijkheid en het toepassen van verantwoorde technieken, voordat deze bij de commissie werden ingediend. In 2011 werd totaal 12 keer plenair vergaderd. Bij alle vergaderingen waren ten minste 4 leden aanwezig. Leden die een vergadering niet konden bijwonen werden altijd in de gelegenheid gesteld om schriftelijk commentaar te geven en maakten daar vaak gebruik van. Een overzicht van de aanwezigheid is weergegeven in tabel 2 (bijlage). De proefdierdeskundige was bij 11 vergaderingen aanwezig en gaf bij afwezigheid van te voren schriftelijk commentaar. Alle leden van de commissie namen zeer actief deel aan de discussies over de ingediende projecten. De discussie werd vooral gevoerd om zorgvuldig het wetenschappelijk en maatschappelijk nut af te wegen tegen het aantal proefdieren en het ongerief dat de proef zou veroorzaken. Daarnaast werd strikt gelet op mogelijkheden tot verfijning van de proef en alternatieven voor de voorgestelde methoden.

Wanneer er tussen de vergaderingen door in lopende experimenten een aanvullend advies moest worden gegeven, werd dit altijd direct aan de proefdierdeskundige en de secretaris van de DEC schriftelijk verzocht. De proefdierdeskundige kon dan direct toestemming geven voor de wijziging wanneer de omstandigheden onmiddellijk handelen noodzakelijk maakte, het doel van de proef niet wijzigde en het ongerief niet significant veranderde. Deze toestemming gold dan tot de volgende vergadering van de commissie, die vervolgens advies uitbracht aan de vergunninghouder.

5. Overzicht van onderzoeksplannen waarvoor advies is uitgebracht

De onderzoeksplannen en de behandeling daarvan is weergegeven in tabellen 3 en 4 (zie bijlage), waarin weergegeven het doel (omschreven conform de indeling voor de wettelijke registratie van dierproeven, zie Tabel 5, bijlage), het advies (al of niet met beperkende voorwaarden), en de aard van de voorwaarden, opmerkingen en vragen. Dit laatste weergegeven door een van de codes die in tabel 6 (bijlage) zijn omschreven. Per onderzoeksplan is een aantal regels



weergegeven dat duidelijk maakt dat het afwegingsproces veelal in een aantal stappen heeft plaatsgevonden. Elke regel betreft een plenaire bespreking in de vergadering.

In Tabel 3 (bijlage) zijn de adviezen samengevat betreffende nieuwe onderzoeksplannen. De looptijd van het advies is altijd als volgt: binnen 12 maanden na het uitgebrachte advies dient het experiment te zijn gestart. De looptijd van het advies is altijd voor de duur van het experiment. Drie onderzoeksplannen die in 2010 nog geen volledig advies hadden gekregen, maar waarbij nog aanvullend informatie gegeven moest worden, werden in 2011 behandeld. Deze onderzoeksplannen worden apart weergegeven in tabel 3. Uiteindelijk kregen deze onderzoeksplannen een positief advies. In totaal werden 27 nieuwe onderzoeksplannen ter advisering voorgelegd in 2011. Over 3 onderzoeksplannen is geen advies uitgebracht omdat deze door de onderzoekers waren teruggetrokken. In tabel 3 in de bijlage is weergegeven hoe de advies procedure per onderzoeksplan verliep. Bij 11 onderzoeksplannen in 2011 ingediend werd een voorwaardelijk positief advies uitgebracht en pas een definitief positief advies nadat de voorwaarden door de onderzoeker was geaccepteerd. De voorwaarden die gesteld werden en de frequentie daarvan zijn weergegeven in Tabel 6. Deze voorwaarden werden alleen gesteld wanneer deze onvoldoende waren afgedekt in het ingediende onderzoeksplan. Deze voorwaarden werden door de onderzoeker door ondertekening voor akkoord van het advies geaccepteerd of werden in correspondentie bevestigd of becommentarieerd. Van 4 ingediende onderzoeksplannen was de advisering in 2011 nog niet geheel afgerond.

In tabel 4 (bijlage) zijn de adviezen samengevat betreffende wijzigingen van lopende onderzoeken. Dit betrof onderzoek dat in 2008, 2009, 2010 of 2011 was gestart.

In 2011 is 43 keer een wijziging ter advies ingediend bij de commissie. Het betrof in een aantal gevallen diverse wijzigingen van hetzelfde onderzoeksplan. Dit is niet verder gespecificeerd in de tabel aangezien elke wijziging een apart nummer kreeg. Het betrof veelal kleine wijzigingen die weinig of geen additioneel ongerief met zich mee brachten. Dan werd direct een positief advies gegeven. Een keer werd eerst om aanvullende informatie gevraagd voordat er advies werd uitgebracht. Bij 13 adviezen werden voorwaarden gesteld, deze zijn verwerkt in tabel 4 (bijlage) en 6. In een aantal gevallen was een wijziging in de

proefopzet direct noodzakelijk en kon een verzoek daartoe niet wachten op de vergadering van de commissie en kreeg dan ook niet direct een advies van de commissie. In die gevallen heeft de proefdierdeskundige een oordeel gegeven en in een aantal gevallen toestemming gegeven voor deze wijziging. Deze werd later door de commissie bekrachtigd en over het geheel van wijzigingen werd een advies gegeven.

Twee maal werd er voor een lopend protocol na rapportage over de voortgang instemming gevraagd voor het vervolg van de experimenten, conform het advies. Dit werd beide keren gegeven. Dit is niet in de tabellen verwerkt.

6. Signalering, reflectie en evaluatie.

Gevolgde procedure van toetsing: In het overzicht van onderzoeksplannen in tabel 3 en 4 wordt nadere informatie gegeven over het doel van het onderzoek en het resultaat van de toetsing onder vermelding van de gevolgde procedure.

Alle nieuwe onderzoeksplannen werden vooraf in concept voorgelegd aan de proefdierdeskundige, zodat de volledigheid en helderheid van de informatie nog verbeterd konden worden voordat de stukken aan de leden werden gezonden. Er werd gebruik gemaakt van het standaard formulier waarin alle relevante informatie werd gevraagd aan de onderzoekers om een goed inzicht te krijgen in de voorgenomen proeven. Dit formulier is als bijlage gevoegd bij dit jaarverslag. Alle stukken werden altijd aan alle leden toegezonden en alle stukken werden in plenaire vergadering behandeld. Leden die niet aanwezig konden zijn, hebben vrijwel altijd schriftelijk hun inbreng geleverd via de secretaris en dit werd in de beraadslaging meegenomen. Daarbij werd met nadruk het belang van het onderzoek gewogen ten opzichte van het te verwachte ongerief van de proefdieren. De commissie hecht veel belang aan de wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie van het onderzoek en weegt daarbij een extern wetenschappelijk oordeel mee. Dit externe wetenschappelijk oordeel dient de onderzoeker te overleggen aan de commissie. In sommige gevallen is het niet mogelijk een extern wetenschappelijk oordeel te krijgen in verband met vertrouwelijkheid van de voorgenomen onderzoeksplannen en volstaat de commissie met het oordeel van de DEC zelf, en een interne beoordeling door deskundigen van het eigen onderzoeksinstituut en/of van het instituut waarmee wordt samengewerkt. Hierbij kan worden opgemerkt dat de meeste onderzoeksvoorstellen een samenwerking



tussen onderzoekers van het BPRC en andere onderzoeksinstituten betreft. Dit geeft de positie van het onderzoek aan: het onderzoek met primaten is veelal een noodzakelijke stap in de ontwikkeling van nieuwe behandelwijzen voor ernstige ziektes.

Een ander belangrijk punt van weging is het aantal proefdieren dat wordt gebruikt en de biotechnische handelingen die worden voorgesteld. De commissie stelt dan ook vaak vragen over deze onderwerpen, met de bedoeling het uiteindelijk aantal proefdieren te minimaliseren en het ongerief tot een minimum te beperken. In enkele gevallen werd de onderzoeker telefonisch benaderd of uitgenodigd ter vergadering voor nadere toelichting. De commissie kwam in het algemeen, soms na diepgaande beraadslagingen, tot een unanieme standpuntbepaling. De uitkomst werd vastgelegd in een advies aan de vergunninghouder. Hierbij waren de volgende mogelijkheden: er werd geen advies uitgebracht omdat de informatie onvoldoende was om een advies te kunnen uitbrengen. Er werden dan vragen gesteld aan de onderzoeker. Pas nadat voldoende informatie was verstrekt werd er advies gegeven. Dit advies kon zijn: negatief, positief zonder verdere vragen of voorwaarden, positief onder voorwaarden en/of vragen ter verduidelijking van een aantal kleine onduidelijkheden. In de laatste gevallen was de onderzoeker verplicht antwoord te geven voordat de proef werd gestart. Wel konden dan de proefdieren geselecteerd worden en door de dierenarts onderzocht worden met betrekking tot algemene gezondheid en conditie. Voorwaarden werden in alle gevallen geaccepteerd door de onderzoekers. Aanvullende informatie werd door de commissie beoordeeld en pas nadat dit in orde was bevonden, kon het experiment gestart worden.

Omdat er tijdens experimenten omstandigheden kunnen veranderen, is het soms noodzakelijk onderzoeksplannen aan te passen in de loop van de uitvoering van het experiment of ook wel nog voordat een onderzoek is gestart. Het betreft vaak tijdstip en frequentie van noodzakelijke observaties die een biotechnische handeling noodzakelijk maken (b.v. bloedafname, veterinaire onderzoek onder sedatie, andere toedieningswijze en aard van teststoffen etc.). Ook kan het voorkomen dat er onverwachte uitkomsten van het onderzoek een aanpassing wenselijk maken. Omdat het onderzoeksprogramma van het BPRC in toenemende mate grensverleggend onderzoek uitvoert, betekent dit dat het vaak voorkomt dat wijzigingen tijdens het onderzoek noodzakelijk zijn. Ook bij voorgestelde wijzigingen wordt

het belang afgewogen ten opzichte van het meerdere ongerief dat dit (mogelijk) met zich mee brengt.

In 2011 heeft de commissie speciale aandacht besteed aan het ongerief dat de artritis modellen me zich mee brengen. Dieren kunnen tijdens de experimenten pijn hebben. Deze pijn wordt bestreden met buprenorfine. Echter mogelijk heeft deze medicatie ongewenste bijwerkingen. De commissie heeft de betrokken onderzoeker gevraagd of het artritis model wellicht aangepast kon worden door standaard pijnstillende medicatie te geven. Echter dit bleek meer ongerief te kunnen opleveren (het geven van de medicatie) of het model onbruikbaar maken voor het bestuderen van het ziekte proces (door ontstekingsremmers te geven). De vergunninghouder heeft de commissie laten weten uitgebreid met de onderzoeker en veterinaire de pijnbestrijding te hebben onderzocht o.a. door internationale experts te raadplegen. De dosering van de buprenorfine zal worden aangepast, zodat een adequatere pijnbestrijding zal worden bewerkstelligd.

Ten opzichte van 2010 en de jaren daarvoor zijn geen belangrijke veranderingen opgetreden in het aantal onderzoeksplannen dat werd beoordeeld.

Als voorbeelden van typische onderzoeksplannen die in 2011 door de DEC-BPRC werden behandeld: de uitwerking van N2011-02 en N2011-18

N2011-02: Opvang van natuurlijk sperma ejaculaat bij resus apen. (Collection of natural ejaculates in rhesus macaques.)

In vele diersoorten is onderzoek gedaan naar spermacompetitie (o.a. reptielen, vissen, vogels). In primaten echter is nauwelijks onderzoek gedaan naar seksuele selectie omdat het bijzonder moeilijk is om van primaten in meermansgroepen op natuurlijke wijze ejaculaat te verzamelen cq op te vangen. Alle tot nu toe gebruikte technieken zijn invasief (zoals electro-ejaculatie) of niet toepasbaar bij grote diersoorten (b.v. vibro-stimulation) of het is bijna niet mogelijk om compleet ejaculaat te bemachtigen.

Het doel van deze studie is om een methode te ontwikkelen om ejaculaat te verkrijgen van mannelijke makaken die leven in sociale groepen, na een copulatie met een vrouwtje. M.b.v. PRT (positive reinforcement training) brengen we in de vagina van vrouwelijke makaken een condoom aan. We trainen de vrouwtjes om het aanbrengen en het weghalen van het condoom te accepteren. Daarna trainen



we mannelijke makaken om te paren met vrouwtjes die zo'n condoom dragen zonder dat zij dit condoom verwijderen. Door middel van het condoom wordt het ejaculaat direct opgevangen en kan de kwaliteit en kwantiteit onderzocht worden. In eerste instantie wordt een pilotexperiment gedaan met vrouwtjes in kleine same-sex groepjes. Wanneer deze pilot slaagt, kan het daadwerkelijke experiment uitgevoerd worden in een fokgroep.

Een betrouwbare methode om ejaculaat te bemachtigen maakt het mogelijk onderzoek te doen naar de vraag hoe psychologische en sociale factoren invloed hebben op individuele verschillen in reproductief succes van mannelijke primaten.

Eerste bespreking

Bij de eerste bespreking had de commissie een aantal vragen over de volgende onderwerpen: de bevoegdheden van de personen betrokken bij het project; mogelijke alternatieven die ook bij andere diersoorten al gebruikt worden; verduidelijking geven van de proefopzet; de huisvesting van de dieren; de mogelijk gevolgen voor de dieren; het selectie proces voor de te gebruiken dieren.

Er werd een intentie tot een positief advies gegeven, wat betekende dat de onderzoeker nog niet kon starten, maar de commissie geen ethische bezwaren had tegen het onderzoeksdoel.

Tweede bespreking

De onderzoeker gaf schriftelijk een uitgebreid antwoord op alle vragen en deze werden geaccepteerd door de commissie.

De onderzoeker werd nadat de studie enige tijd liep uitgenodigd de bevindingen aan de commissie mondeling te presenteren, zodat de commissie een indruk kreeg van het succes van de proef.

N2011-18: Ontwikkeling van een door KLH geïnduceerde huidreactie (DTH) in resus apen, gebruikmakend van een adjuvant dat het immuun systeem richting een Th1 respons stuurt. (Development of a KLH induced DTH response in rhesus monkeys. Using adjuvant to skew the immune response to Th1)

Ontstekingsreacties komen veel voor in chronische (autoimmuun)ziekten zoals reuma, MS, diabetes, na orgaan transplantatie en na infecties. De ontstekingen die niet als doel hebben een ziekte verwekkend organisme op te ruimen, zijn ongewenst, vooral wanneer deze gezond eigen weefsel aantasten zoals bij autoimmuunziekten. Bij deze ziekten worden nog altijd vaak ontstekingsremmende middelen gebruikt die veel nadelige bijverschijnselen hebben. Ook na orgaantransplantatie is

onderdrukking van de afweer nodig. Daarom wordt er nog actief gezocht naar betere en specifiekere ontstekingsremmers. Dit zijn veelal biologische producten die alleen bij een verwante diersoort onderzocht kunnen worden. Om deze nieuwe middelen in een pre-klinische fase te kunnen evalueren, is het noodzakelijk dit eerst in een diermodel te testen, wat voor dergelijk mens-specifieke middelen vaak de aap is. Dit kan door dergelijke middelen in diermodellen voor autoimmunitet of transplantatie te toetsen. Echter het is niet altijd noodzakelijk om ontstekingsremmende capaciteiten in dergelijke belastende ziekte modellen te toetsen. Door een lokale ontstekingsreactie in de huid te induceren, kan op een snelle wijze een eerste indruk verkregen worden of een nieuwe therapeutische benadering een relevant effect geeft. Bovendien kan zo'n model ook gebruikt worden om na te gaan in hoeverre nieuwe geneesmiddelen schadelijk zijn voor het immuunsysteem. Dan is het noodzakelijk een betrouwbaar model te hebben. Dit onderzoek beoogt een betrouwbaar model te ontwikkelen door apen met een eiwit (KLH=keyhole limpet hemocyanin, de hemocyanine van de sleutelgathoornslak) te immuniseren en daarna een lokale ontstekingsreactie in de huid op te wekken, zoals dit routinematig gebeurt bij de z.g. mantoux reactie (de screening voor tuberculose). Het doel is een model te maken waarbij voornamelijk de z.g. T helper1 (Th1) cellen een rol spelen.

In een voorgaand experiment is geïmmuniseerd met KLH zonder adjuvant. Na twee immunisaties trad er een goede huidreactie op die echter niet goed werd onderdrukt door een bekend immuunsuppressief middel (methyl prednisolon). Dit kwam wellicht doordat niet alleen T cellen de oorzaak waren van de zwelling in de huid, maar ook andere ontstekingscellen en antilichamen, die niet onderdrukt worden door methyl prednisolon. De dieren uit het vorige experiment worden momenteel nogmaals getest met een ander immuunsuppressief middel: cyclosporine. De resultaten van die test zal mede bepalend zijn voor de keuze van het immuunsuppressieve middel dat in het hier voorgestelde onderzoek zal worden gebruikt.

Zes resus apen zullen 2x worden geïmmuniseerd met KLH in een adjuvant (Iscomatrix) wat de immuun response richting een Th1 response zal sturen. Vervolgens zal 5x een huidtest worden verricht, zonder en met immuunsuppressie.

Na afloop van het experiment kunnen de dieren terug naar de kolonie. Het ongerief zal matig zijn.



Eerste bespreking:

De commissie had geen ethisch bezwaren tegen dit onderzoeksplan, maar had wel een aantal vragen die de onderzoeker moest beantwoorden voordat met het onderzoek gestart kon worden. De vragen betroffen de volgend onderwerpen: tekstuele aanpassingen ter verheldering; meer informatieve hoe de proefuitkomsten in de toekomst gebruikt zullen worden; vragen over de biotechnische handelingen; als voorwaarde werd gesteld dat de uitkomsten van een eerder uitgevoerd onderzoek eerst bekend moeten zijn.

De onderzoeker stuurde antwoorden naar de commissie.

Bij de tweede bespreking werden de meest vragen beantwoord en werd de voorwaarde geaccepteerd. Echter hoe de proefuitkomsten in de toekomst gebruikt zullen worden was onvoldoende toegelicht. Dit werd vervolgens uitgebreider door de onderzoeker uitgelegd en werd tijdens de derde bespreking van het onderzoeksplan geaccepteerd.



Bijlagen:

Tabellen

Tabel 1. Samenstelling DEC BPRC in 2011

Lid 1, Voorzitter: deskundigheid 2, 3 en 4, niet in dienstverband, niet betrokken bij dierproeven.
Lid 2, Secretaris: deskundigheid 1, 2 en 4 in dienstverband, betrokken bij dierproeven.
Lid 3: deskundigheid 1, 2, 3 en 4, niet in dienstverband, betrokken bij dierproeven.
Lid 4: deskundigheid 4, niet in dienstverband, niet betrokken bij dierproeven.
Lid 5: deskundigheid 1, 2 en 3, in dienst verband, betrokken bij dierproeven (lid vanaf 1-1-2011).
Lid 6: deskundigheid 1, en 2, in dienst verband, betrokken bij dierproeven.
Lid 7: deskundigheid 1, 2 en 3, niet in dienst verband, niet betrokken bij dierproeven

Tabel 2. Aanwezigheid DEC leden 2011

	Aantal leden aanwezig per vergadering			
	7	6	5	4
Aantal vergaderingen met dit aantal leden aanwezig	4	5	2	1
Inclusief schriftelijk inbreng	6	4	1	1



Tabel 3
Nieuwe onderzoeksplannen 2011 en de nog niet afgeronde onderzoeksplannen van 2010

Nummer onderzoeksplan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
overloop 2010						
N2010-25	1	2	positief			12
N2010-27	32	2	positief		37, 14	10
N2010-27	32	3	positief	25	38	10
N2010-27	32	4	positief	25		10
N2010-24	35	2	positief	21	9, 14, 38	8
2011						
N2011-04	1	1	positief		38, 24, 30	4
N2011-04	1	2	positief		38	4
N2011-05	1	1	intentie positief		37, 24,	5
N2011-07	1	1	intentie positief		38, 14	24
N2011-07	1	2	positief			24
N2011-08	1	1	positief		38, 10	4
N2011-08	1	2	positief			4
N2011-11	1	1	aanhouden		9, 38, 24, 19, 10	5
N2011-12	1	1	intentie positief		38, 19, 8, 24	9
N2011-12	1	2	positief			9
N2011-18	1	1	positief	37	38, 14	3
N2011-18	1	2	positief	37	38	3
N2011-18	1	3	positief	37		3
N2011-19	1	1	positief		38, 14	<1
N2011-19	1	2	positief			<1
N2011-20	1	1	geen		30, 33	<1
N2011-25	1	1	intentie positief		14 15	7
N2011-25	1	2	positief		38	7
N2011-27	1	1	aanhouden		14, 15, 19	1
N2011-26	2	1	positief			1
N2011-15	3	1	positief	14, 31	25, 14	3
N2011-15	3	2	positief	14, 31		3
N2011-24	3	1	positief			12
N2011-06	14	1	intentie positief		14, 31	4
N2011-06	14	2	positief		14	4
N2011-06	14	3	positief			4
N2011-16	27	1	positief	25	38, 14, 25, 31, 32	10
N2011-16	27	2	positief	25		10



Tabel 3 vervolg

Nummer onderzoeksplan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
N2011-01	32	1	aanhouden	25	38, 9, 7, 15, 14, 31	8
N2011-01	32	2	positief	25	38	8
N2011-01	32	3	positief	25		8
N2011-03	32	1	intentie positief		14, 38, 33	6
N2011-03	32	2	positief	25		6
N2011-09	32	1	aanhouden		38, 9, 8, 14, 25, 19	12
N2011-09	32	2	positief		19, 38	12
N2011-09	32	3	positief	19	19, 38	12
N2011-09	32	4	positief	19		12
N2011-14	32	1	intentie positief	19	7, 33, 38,	5
N2011-14	32	2	positief	19		5
N2011-22	32	1	aanhouden		14, 15, 24, 31	5
N2011-22	32	2	positief	21	14	5
N2011-23	32	1	aanhouden		7, 8, 14, 15, 24	5
N2011-23	32	2	positief	21	14, 24	5
N2011-13	33	1	aanhouden		7, 9, 14, 31	4
N2011-13	33	2	positief	19,37	7, 14, 19	4
N2011-13	33	3	positief	19,37	7, 14, 19	4
N2011-02	35	1	intentie positief		25, 14, 31	12
N2011-02	35	2	positief			12
N2011-17	35	1	positief		14	2
N2011-17	35	2	positief			2
N2011-21	35	1	positief		14	6
N2011-21	35	2	positief			6
N2011-10	37	1	positief		38, 25, 33	1
N2011-10	37	2	positief		38, 25, 33	1



Tabel 4 Wijzigingen van onderzoeksplannen in 2010

Nummer onderzoeksplan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
W2011-01	1	1	positief			24
W2011-02	1	1	positief			12
W2011-03	1	1	positief			13
W2011-04	1	1	positief			14
W2011-04	1	2	positief			14
W2011-05	1	1	aanhouden		8, 37, 24	4
W2011-05	1	2	positief			4
W2011-06	1	1	positief	15	38	2
W2011-06	1	2	positief			2
W2011-08	1	1	positief			13
W2011-10	1	1	positief			24
W2011-12	1	1	positief	14		12
W2011-13	1	1	positief	14		2
W2011-14	1	1	positief			3
W2011-15	1	1	positief		37	13
W2011-15	1	2	positief		37	13
W2011-16	1	1	positief	16		3
W2011-18	1	1	positief	19		5
W2011-19	1	1	positief	14, 17, 19, 21, 37	19	24
W2011-19	1	2	positief		25	24
W2011-20	1	1	positief			13
W2011-22	1	1	positief			4
W2011-24	1	1	positief		38	32
W2011-27	1	1	positief		14	5
W2011-27	1	2	positief			5
W2011-29	1	1	positief			32
W2011-29	1	2	positief	19		32
W2011-30	1	1	positief			15
W2011-34	1	2	positief	37		15
W2011-35	1	1	positief		14	14
W2011-35	1	2	positief			14
W2011-37	1	1	positief			32
W2011-38	1	1	positief	14, 19		16
W2011-39	1	1	positief			12
W2011-42	1	1	positief	37	33	15
W2011-07	3	1	positief			6
W2011-17	14	1	positief		14	4
W2011-40	14	1	positief			4
W2011-09	32	1	positief			6
W2011-21	32	1	positief			8



Tabel 4 vervolg

Nummer onderzoeksplan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
W2011-23	32	1	positief	21, 37	14	12
W2011-23	32	2	positief	21, 37	14	12
W2011-31	32	1	positief	25		12
W2011-43	32	1	positief		25	12
W2011-11	33	1	positief			2
W2011-33	33	1	positief			4
W2011-41	33	1	positief			4
W2011-25	35	1	positief		33	8
W2011-25	35	2	positief			8
W2011-26	35	1	positief			14
W2011-28	37	1	positief		25	2
W2011-32	37	1	positief			2
W2011-36	37	1	positief	1, 14		3
W2011-36	37	2	positief	1, 14		3



Tabel 5. Codes hoofddoel van de proef betreffende onderzoeksplannen 2011

Hoofddoel van de proef:	<u>Codenummer</u>
A. Onderzoek t.b.v. de toepassing in de mens met betrekking tot:	
- de ontwikkeling van immuunsera, vaccins, of andere biologische producten	01
- productie, controle of ijking van immuunsera, vaccins of andere biologische producten	02
- de ontwikkeling van geneesmiddelen.....	03
- Onderzoek t.b.v. de toepassing in dieren met betrekking tot: andere ijkingen	14
C. Detectie van	
- ander dierkenmerken.....	27
E. Een antwoord te verkrijgen op een wetenschappelijke vraag met betrekking tot:	
- geestesziekten of ziekten van het zenuwstelsel bij de mens	32
- andere ziekten bij de mens	33
- gedrag bij dieren	35
- andere wetenschappelijke vraag	37



Tabel 6. Codes voorwaarden, redenen en vragen gesteld door de DEC aan de verantwoordelijke onderzoekers, voorafgaand aan het definitieve advies aan de vergunninghouder:

	Frequentie van gestelde voorwaarden	
	Nieuwe onderzoeksplannen 2011	Wijzigingen op onderzoeksplannen 2011
I Wettelijke bevoegdheden en regelgeving		
1 Verantwoordelijk onderzoeker		1
2 Andere regelgeving		
3 Bevoegdheid/deskundigheid		
4 Toezicht tijdens experiment		
II Doel, belang, (externe) wetenschappelijke beoordeling		
7 Doelonderzoek/vraagstelling		
8 Belang onderzoek: wetenschappelijk en/of maatschappelijk		
9 Wetenschappelijke beoordeling		
10 Ethische afweging		
III Het experiment		
14 Proefopzet	1	4
15 Biotechnische handelingen		1
16 Anesthesie/analgesie		1
17 Eerst pilot uitvoeren		1
18 Euthanasie		
19 Humane eindpunten	3	4
20 Looptijd		
21 Gefaseerd uitvoeren	2	2
IV 3 V's		
24 Vermindering, biostatistische onderbouwing aantal dieren		
25 Verfijning	3	1
26 Vervanging		
V Gegevens proefdieren		
27 Diersoort		
28 Herkomst dieren		
29 (Schatting) omvang fokoverschotten		
30 Bestemming overtollige dieren/hergebruik		
31 Huisvesting	1	
VI Ongerief		
33 Inschatting ongerief		
34 Aangetast fenotype		
VII Diversen		
37 (Tussentijdse) rapportage gevraagd	2	4
38 Verklaar onduidelijke tekst		
39 Onderzoeksplan teruggetrokken, onderzoeker gaf aan experiment niet uit te voeren.		



|

|



confidential

BPRC-DEC APPLICATION FORM FOR ANIMAL EXPERIMENTATION

Date received by DEC: _____

DEC # assigned: _____

INTRODUCTION:

This form was designed to include any information relevant to the evaluation of proposed animal experiments by ethical criteria, legal requirements and animal welfare aspects. The applicant should be registered ex art. 9 of the Dutch Law on Animal experimentation and is held responsible for the execution of the experiment according to protocol and any deviations from protocol. Deviations from protocol or unexpected events affecting animal welfare should be reported in any case.

Please use all indicated area's. Use Times Roman pt 12.

Title of the experiment: ...

Principal Investigator: ...

Samenvatting bestemd voor leken in het Nederlands:

Please insert a list of abbreviations:

.....
.....



1. GENERAL INFORMATION ON THE PROTOCOL

- 1.1 Title of the experiment ...
- 1.2 Part of larger program (specify): ...
- 1.3 Sponsor: ...
- 1.4 Principal investigator (must be Art.9): ...
Deputy study director (must be Art.9): ...
- 1.5 Internal collaborators and qualifications (only Art. 9/12):
.....
- 1.6 External collaborators and their affiliations and qualifications
(indicate Art. 9/12): ...
- 1.7 Personnel responsible for animal care and experimental techniques (must be Art 9/12) (indicate
unit leader and any person specifically assigned to the study):
- 1.8 Proposed starting date: ...
- 1.9 Duration of the study (from starting date): ...

The total duration of the study submitted for review should not exceed two years, unless the design clearly indicates a longer time needed. Studies that last longer than one year must be re-evaluated after one year.



2. SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH

- 2.1 Scientific significance (ultimate aim and contribution to scientific progress):
- 2.2 Applied significance (ultimate aim, any legal requirements to perform the study, specify):
- 2.3 Direct aim of the study (working hypothesis or practical purpose; specify):
- 2.4 Was the proposed research **and this protocol in particular** subjected to independent academic evaluation for scientific significance and quality?:
yes (give information about evaluation)
no (specify)

3. ALTERNATIVES

- 3.1 Explain why there is no alternative to an experiment on live animals. Please indicate how you have checked whether alternatives are possible or not.
.....
- 3.2 Give a concise review of the research conducted to support the move to this experiment.
.....
- 3.3 Explain to what extent alternative methods are applied, in terms of reduction of the number of animals, refinement of procedures, the contribution of ex vivo/ in vitro techniques to the research involved.
.....
- 3.4 In case of use of non-human primates: explain why other species of laboratory animals do not qualify for the proposed study or why the study cannot be conducted in humans:
.....

4. ANIMALS

- 4.1 Species/strain (give specifications): species
- 4.2 Number of animals in entire study:
- 4.3.1 Age range: ...
- 4.3.2 sex:
- 4.3.3 range of body weight
- 4.3.4 Remarks (such as genetic background):
- 4.4.1 Origin of the animals / supplier:
- 4.4.2 Country of origin of supplier:



- 4.5 Experimental history (per animal if relevant, specify previous discomfort):
- 4.6 Does the acquisition of the animals imply ethical or welfare restrictions (genetic modification, inborn abnormalities, transportation over a great distance, etc.):....
- 4.7 Does this project imply Biotechnological techniques as defined in Article 66 of the Law on Animal Health and Welfare, or the use of transgenic animals? If yes, what are the consequences for the phenotype. Are there consequences for the housing conditions?
- 4.8 Are there any other aspects relevant for the consideration of the Committee (for instance: combined use, surplus animals? (if any, specify): ...

5. EXPERIMENTAL DESIGN

- 5.1 Design according to dose groups, number of animals per group, etc.:
Give a schedule (use example below or give schedule in annex): ...

GROUP <i>(number/ letter or other identification)</i>	EXPERIMENTAL TREATMENT <i>(independent variable, e.g. placebo treated control group)</i>	BIOTECHNIQUES <i>(to be named here and specified in questions 5.2 and 6)</i>	NUMBER	SEX

- 5.2 Treatment schedule for each animal (experimental techniques scheduled according to an hourly, daily or weekly schedule, whatever is most appropriate):
Give a schedule (use example below or give schedule in annex): ...

	Time dimension specify										
technique*											

- 5.3 Motivation of number of animals (based on statistical power assessment, related to the variation in response parameters to be measured, the quality and uniformity of the animals, etcetera):
.
- 5.4 Endpoint of the study: at what stage will the relevant information be available? Is there any sort of phased decision making (go/ no go)?



6. EXPERIMENTAL PROCEDURES

- 6.1 Describe preparative actions (surgery, training to a task, or the like) and the techniques to be used:
- 6.2 Describe dosing techniques:
- 6.3 Describe observations:
- 6.4 Describe sampling techniques:
- 6.5 Restraint and analgesia (specify for every type of handling: the method, the preparation and dosage to be used, any preparative measures to be taken, such as fasting or training to the procedure):

Handling / procedure / model related discomfort	Restraint and analgesia Specify type of drug, dose and duration		
	Restraint Analgesic Anaesthetic	Dose of Analgesic or anaesthetic	duration

- 6.6 Have any other legal and safety requirements (related to physical, chemical, microbiological, recombinant DNA) been met? Specify as needed:

7. ANIMAL HOUSING & CARE*

- 7.1 Location of the experiment (*where will the animal be housed*): ...
- 7.2 Type of cage, composition of the group (indicate enrichment): ...
- 7.3 Must the animal be moved or group composition changed for this experiment? In what sense?: ...
- 7.4 Diet (describe any non-standard feeding regimen): ...
- 7.5 Clinical observations (frequency, additional parameters such as weighing, excreta, clinical signs specific to the disease model involved): ...

*



8. DISCOMFORT

8.1 Describe the anticipated discomfort according to procedures to be used:

8.2 Classify the maximum grade and duration of discomfort to be expected per experimental group in the schedule below:

Experimental procedures: maximum degree and duration of discomfort anticipated in the course of the **entire** experiment:

Degree:

Duration:

Causes of discomfort:

Table: degree and duration of discomfort anticipated per procedure		Duration			
		< 1 day	1-7 days	7-30 days	> 30 days*
procedure	Degree**				

*: indicate duration if longer than 30 days

**: indicate with letter:

A: minor	D: moderate to serious
B: minor to moderate	E: serious
C: moderate	F: very serious

8.3 Housing conditions: classify the maximum grade and duration of the additional discomfort to be expected due to experimental housing conditions

Table: degree and duration of discomfort anticipated per group		Duration			
		< 1 day	1-7 days	7-30 days	> 30 days*
	No addition discomfort				
Degree	A: minor				
	B: minor to moderate				
	C: moderate				
	D: moderate to serious				
	E: serious				
	F: very serious				

*: indicate duration if longer than 30 days

8.4 Indicate what may or will be done to reduce discomfort (E.g.: remove animal from experiment, euthanise the animal, start supportive care or palliative treatment):

... ..



9. DESTINATION OF THE ANIMAL

9.1 Specify the destination of the animal after completion of the study and specify humane endpoint of the study (in case of return to experimental stock colony):

In case of euthanasia, specify humane endpoint and method of euthanasia:

9.2 Are there any restrictions for further use (specify in terms of discomfort, putative late effects, incompatibility with some research applications):

9.3 Is any additional testing or treatment required to render return to experimental stock colony possible (if any, specify and classify any discomfort additional to the study proper):

10. ANY OTHER RELEVANT INFORMATION

Specify as desired:

11. ETHICAL CONSIDERATIONS

Why do you think **this** protocol is ethically justified?

12. CODING FOR REGISTRATION

This refers to the legally required registration of animal experiments. Refer to summary of codes (annex) for completion:

Codes (numbers) VHI-registration starting 1998:

group	< columns >												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
..
..
..
..
..

Add any further information here:

13. DATED SIGNATURES (SEQUENTIAL)

13.1 Applicant (principal investigator):

Deputy study director:

13.2 Departmental chair or person so authorized during absence:

13.3 DEC (see advice annex):

13.4 Director:



CODERING REGISTRATIE DIERPROEVEN

Kolom 1 <u>Bijzonderheid dier</u> A. Gewoon dier 1 C. Wildvang 3 B. Transgeen dier 2 D. Biotoop 4	Kolom 6 <u>Belang van de proef</u> A. Gezondheid of voeding: Ja 01 B. Gezondheid of voeding: Nee 02
Kolom 2 <u>Diersoorten</u> Muizen 01 Paarden 41 Ratten 02 Varkens 42 Hamsters 03 Geiten 43 Cavia's 04 Schapen 44 Andere knaagdieren * 09 Runderen 45 Konijnen 11 Andere Zoogdieren * 49 Honden 21 Kippen 51 Katten 22 Kwartels 52 Fretten 23 Andere vogels * 59 Andere vleeseters * 29 Reptielen * 69 Prosimians * 31 Amfibieën* 79 Nieuwe wereld apen* 32 Vissen * 89 Oude wereld apen * 33 Cyclostomata 91 Mensapen* 34 *Dieren nader te specificeren <u>Kolom 3</u>	Kolom 7 <u>Wettelijke bepalingen</u> A. Geen wettelijke bepaling 01 B. Uitsluitend Nederland 02 C. Uitsluitend EU Lidstaten 03 D. Uitsluitend Lidstaten Raad v. Europa 04 E. Uitsluitend Europese landen 05 F. Andere wettelijke bepalingen 06 G. Combinatie van B. C. D. E. en F 07 H.. Andere dan bovenvermelde mogelijkheden 08
<u>Herkomst dieren</u> A. Geregistreerde fok/aflevering in Nederland 1 B. Van EU Lidstaten 2 C. Niet geregistreerd fok/aflevering in Nederland 3 D. Niet geregistreerd fok/aflevering in andere EU Lid Staten 4 E. Andere herkomst 5 F. Hergebruik 1 maal in het registratiejaar 6 G. Hergebruik > 1 maal in het registratiejaar 7	Kolom 8 <u>Toxicologisch, inclusief Veiligheidsonderzoek</u> A. Geen toxicologisch onderzoek 01 B. Acuut tox. met letaliteit 02 C. Acuut tox. LD50/ LC50 03 D. Overig acuut tox. (geen letaliteit) 04 E. Sub-acuut tox. 05 F. Sub-chronisch en chronisch tox. 06 G. Carcinogeniteitsonderzoek 07 H. Mutageniteitsonderzoek 08 I. Teratogeniteitsonderz. (segment II) 09 J. Reproductie-onderzoek (segment 1 en III) 10 K. Overig toxiciteitsonderzoek 11
Kolom 4 <u>Aantal dieren</u>	Kolom 9 <u>Bijzondere technieken</u> A. Geen van onderstaande technieken of ingrepen 01 B. Doden zonder voorafgaande handelingen 02 C. Curare-achtige stoffen zonder anesthesie 03 D. Technieken/ingrepen ter verkrijging v. transgene dieren 04 E. Toedienen van mogelijk irriterende stoffen - via de luchtwegen 05 - op het oog 06 - op andere slijmvliezen of op de huid 07 F. Huidsensibilisaties 08 G. Bestraling, met schadelijke effecten 09 H. Traumatiserende fysische of chemische prikkels (CZ) 10 I. Traumatiserende psychische prikkels 11 J. Technieken/ingrepen anders dan C t/m H, gericht: op - opwekken van ontstekingen/infecties 12 - opwekken van verbranding, fractuur of letsel (trauma) 13 - opwekken van poly- en monoclonale antistoffen 14 - produceren van monoclonale antistoffen 15 K. Meer dan een onder G t/m J vermelde mogelijkheden 16
Kolom 5 <u>Doel van de proef</u> A. Onderzoek m.b.t. de mens: - ontwikkeling van sera/vaccins/biologische producten 01 - productie/controle/ijsing van sera/vaccins/biologische producten 02 - ontwikkeling van geneesmiddelen 03 - productie/controle/ijsing van geneesmiddelen 04 - Ontwikkeling van medische hulpmiddelen/toepassingen 05 - productie/controle/ijsing van med.hulpmiddelen/toepassingen 06 - andere ijsingen 07 Onderzoek m.b.t. het dier: - ontwikkeling van sera/vaccins/biologische producten 08 - productie/controle/ijsing van sera/vaccins/biologische producten 09 - ontwikkeling van geneesmiddelen 10 - productie/controle/ijsing van geneesmiddelen 11 - ontwikkeling van medische hulpmiddelen/toepassingen 12 - productie/controle/ijsing van med.hulpmiddelen/toepassingen 13 - andere ijsingen 14 B. Onderzoek m.b.t.: - agrarische sector 15 - industrie 16 - huishouden 17 - cosmetica / toiletartikelen 18 - voedingsmiddelen voor menselijke consumptie 19 - voedingsmiddelen voor dierlijke consumptie 20 - tabak en andere rookwaren 21 - stoffen schadelijk voor het milieu 22 - anders 23 C. Opsporen van: - ziekten bij mensen 24 - andere lichamelijke kenmerken bij mensen 25 - ziekten bij dieren 26 - andere lichamelijke kenmerken bij dieren 27 - ziekten of kenmerken bij planten 28 D. Onderwijs of Training 29 E. Wetenschappelijke vraag m.b.t.: - kanker (excl. carcinogene stoffen) bij mensen 30 - hart- en vaatziekten bij mensen 31 - geestesziekte of zenuwziekte bij mensen 32 - andere ziekten bij mensen 33 - andere lichamelijke kenmerken bij mensen 34 - gedrag van dieren 35 - ziekten bij dieren 36 - andere wetenschappelijke vraag 37	Kolom 10 <u>Anesthesie</u> A. Is niet toegepast (geen aanleiding) 1 B. Is niet toegepast (onverenigbaar met proef) 2 C. Is niet toegepast (praktisch onuitvoerbaar) 3 D. Is wel toegepast 4 Kolom 11 <u>Pijnbestrijding, postoperatie of op ander tijdstip</u> A. Is niet toegepast (geen aanleiding) 1 B. Is niet toegepast (onverenigbaar met proef) 2 C. Is niet toegepast (praktisch onuitvoerbaar) 3 D. Is wel toegepast 4 Kolom 12 <u>Mate van ongerief</u> A. Gering 1 B. Gering / matig 2 C. Matig 3 D. Matig / ernstig 4 E. Ernstig 5 F. Zeer ernstig 6 Kolom 13 <u>Toestand van het dier na einde proef</u> A. Dood in de proef / dood na de proef 1 B. Gedood na beëindiging van de proef 2 C. Na einde proef in leven gelaten 3



CODING FOR REGISTRATION

Column 1		Column 6	
<u>Background animals</u>		<u>Significance of the experiment</u>	
A. Regular	1	C. Wild fauna	3
B. Transgenic	2	D. Biotope	4
Column 2		Column 7	
<u>Animal species</u>		<u>Legal requirements</u>	
Mice	01	Horses	41
Rats	02	Pigs	42
Hamsters	03	Goats	43
Guinea pigs	04	Sheep	44
Other rodents *	09	Bovines	45
Rabbits	11	Other mammals *	49
Dogs	21	Chickens	51
Cats	22	Quail	52
Ferrets	23	Other birds *	59
Other carnivores *	29	Reptiles *	69
Prosimians *	31	Amfibians*	79
New world monkeys*	32	Fish *	89
Old world monkeys *	33	Cyclostomata	91
Apes*	34		
*specify			
Column 3		Column 8	
<u>Origin of the animals</u>		<u>Toxicology/safety testing</u>	
A. Licenced breeder/supplier (Lb) in the Netherlands	1	A. not applicable	01
B. Ld in EU member states	2	B. acute tox. with lethality	02
C. Other breeder in NL	3	C. acute tox. LD50/ LC50	03
D. Other breeder in EU country	4	D. other tox. (no lethality)	04
E. Other origin	5	E. Sub-acute tox.	05
F. First re-use in registration year	6	F. Sub-chronic and chronic tox.	06
G. Repeated re-use in registration year	7	G. carcinogenicity	07
		H. mutagenicity	08
		I. teratogenicity. (segment II)	09
		J. reproductive tox (segment I en III)	10
		K. theratotoxicity testing	11
Column 4		Column 9	
<u>Number of animals</u>		<u>Special techniques</u>	
Column 5		A. none of the following	
<u>Purpose of the study</u>		B. killing without other experimental actions	
A. Research for human use:		C. potent muscle relaxants without anaesthesia	
- development of sera, vaccines and biologicals		D. techniques for obtaining transgenic animals	
- production, quality control,, equivalence testing of sera, vaccines and biologicals		E. application potential irritants	
- drug development		- respiratory tract	
- production, quality control,, equivalence testing of drugs		- eye	
- development of medical devices/applications		- skin or mucosa	
- production, quality control,, equivalence testing of medical devices/applications		F. skin sensitization	
- other testing		G. irradiation with biological damage	
Research for animal use		H. traumatizing chemical or physical stimuli (CNS)	
- development of sera, vaccines and biologicals		I. traumatizing psychic stimuli	
- production, quality control,, equivalence testing of sera, vaccines and biologicals		J. Techniques/procedures other than C-H to induce:	
- drug development		- infection/inflammation	
- production, quality control,, equivalence testing of drugs		- burns, fracture, damage (trauma)	
- development of medical devices/applications		- poly and monoclonal antibodies	
- production, quality control,, equivalence testing of medical devices/applications		- production monoclonal antibodies	
- other testing		K. other not mentioned in A-J	
B. Research for.:		Column 10	
- agriculture		<u>Anesthesia</u>	
- industry		A. none (not indicated)	
- domestic use		B. none (interferes with research)	
- cosmetics/toiletries		C. none (practically unfeasible)	
- human nutrition		D. applied	
- animal nutrition		Column 11	
- tobacco / other smoking		<u>Analgesia</u>	
- environmental hazard		A. none (not indicated)	
- other testing		B. none (interferes with research)	
C. Detection of:		C. none (practically unfeasible)	
- human disease		D. applied	
- other human features		Column 12	
- animal disease		<u>Discomfort</u>	
- other animals features		A. minor	
- plant disease		B. minor / moderate	
D. Education / training		C. moderate	
E. Scientific questions on.:		D. moderate / serious	
- cancer (excl. carcinogenicity testing) in humans		E. serious	
- cardiovascular disease humans		F. very serious	
- neural/mental diseases humans		Column 13	
- other diseases humans		<u>Endpoint of the animals</u>	
- other features of humans		A. killed during at the end experiment	
- animal behaviour		B. killed after termination of experiment	
		C. alive after termination of experiment	
- animal diseases			
- other scientific question			