

DEC  
Dierexperimentencommissie

Animal Ethical Committee



**JAARVERSLAG 2012**  
**Annual Report 2012**

Biomedical  
Primate  
Research  
Centre

Rijswijk, NL  
[dec@bprc.nl](mailto:dec@bprc.nl)  
[www.bprc.nl](http://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 2012. 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 instituufoverschrijdende 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. In het afgelopen jaar zijn daarnaast 17 meerjarige onderzoeks aanvragen ingediend. Dit betreft projectvoorstellen waarbij toestemming wordt gevraagd voor een langere periode voor het uitvoeren van een wetenschappelijk onderzoekstraject waarbij in een bestaand goed omschreven relevant diermodel onderzoek gedaan wordt naar preventie, behandeling of pathogenese van bepaalde ziektes. Positief advies kan worden afgegeven voor een periode van maximaal 5 jaar onder voorwaarde dat voor elk afzonderlijke dierexperiment een gedetailleerd sub-protocol wordt ingediend bij de vergunninghouder, met daarin specifieke informatie over exacte opzet en uitvoering van het experiment. De vergunninghouder vraagt nader advies aan de DEC, of zodra de nieuwe wet op de dierproeven geïmplementeerd wordt de "Instantie van Dierenwelzijn, IvD" over de uitvoering van het specifieke experiment. Voor 16 meerjarige onderzoeks aanvragen werd een positief advies gegeven. Over 1 onderzoeksplan is geen advies uitgebracht, omdat de commissie van mening was dat het betreffende diermodel nog niet voldoende gevalideerd was om een meerjarig advies te kunnen uitbrengen. 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 proefopzet en statistische onderbouwing van het aantal proefdieren dat in de experimenten worden gebruikt in relatie tot de hypothese en vraagstelling van het onderzoek. Zonder correcte verantwoording van het aantal dieren werd geen positief advies gegeven. Er wordt met nadruk aandacht besteed aan pijnbestrijding.

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 transplantatie 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 afkomstig uit de kolonie van de Universiteit van Utrecht bij het BPRC zijn 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. Afgelopen jaar zijn ook een aantal non humane primaten van andere onderzoeks instituten binnen Nederland op het BPRC gehuisvest.

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.

### 3. Samenstelling van de commissie

De commissie telde van januari tot oktober 7 leden en in november en december 8 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 heeft 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 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 2012 werd totaal 15 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 13 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 voor de duur van het experiment of ingeval het een meerjarige onderzoeksaanvraag betreft voor een periode van maximaal 5 jaar waarbij het laatste experiment binnen deze periode moet zijn voltooid. Vier onderzoeksplannen die in 2011 nog geen volledig advies hadden gekregen, maar waarbij nog aanvullend informatie gegeven moest worden, werden in 2012 behandeld. Deze onderzoeksplannen worden apart weergegeven in tabel 3. Uiteindelijk kregen deze onderzoeksplannen een positief advies. In totaal werden 45 nieuwe onderzoeksplannen ter advisering voorgelegd in 2012. In tabel 3 in de bijlage is weergegeven hoe de advies procedure per onderzoeksplan verliep. Bij 32 onderzoeksplannen in 2012 ingediend werd een voorwaardelijk positief advies uitgebracht en pas een definitief positief advies nadat de voorwaarden door de onderzoeker waren 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.

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

In 2012 is 34 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. In deze gevallen werd direct een positief advies gegeven. Drie keer werd eerst om aanvullende informatie gevraagd voordat er advies werd uitgebracht. Bij 6 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.

## **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.

Ten opzichte van 2011 en de jaren daarvoor is er een toename opgetreden in het aantal nieuwe onderzoeksplannen dat werd beoordeeld. Dit is een gevolg van de onduidelijkheid betreffende de implementatie van richtlijn 2010/63/EU per 1 januari 2013.

Als voorbeelden van typische onderzoeksplannen die in 2012 door de DEC-BPRC werden behandeld: de uitwerking van N2012-04 en N2012-12

#### Bespreking protocollen

N2012-04: Immunogenicity and efficacy evaluation of simultaneous pulmonary and parenteral BCG (SIM-BCG) vaccination.

Naar schatting iedere 20 seconden sterft er iemand op de wereld aan tuberculose (TB), terwijl reeds tientallen jaren een vaccin in de vorm van BCG (Bacille Calmette-Guerin) beschikbaar is dat in meer dan 80% van alle pasgeborenen op de wereld wordt gebruikt voor de vaccinatie tegen TB. In grote delen van de wereld, m.n. zgn. derde wereldlanden, werkt het BCG vaccin echter niet tegen de levensbedreigende TB longontsteking op volwassen leeftijd. Ook de HIV/AIDS epidemie en antibioticumresistentie maken dat TB de volksgezondheid blijft bedreigen.

De gebruikelijke manier van BCG vaccinatie is via injectie in de huid. Echter TB is in de eerste plaats een longziekte. Mogelijk krijgt het immuunsysteem dus niet de juiste instructies bij vaccinatie door de huid alleen. Het doel van deze studie is om te onderzoeken of immunisatie tegelijkertijd via de huid en de



slijmvliezen van de luchtwegen betere bescherming biedt dan immunisatie alleen via de huid.

Omdat experimentele infectie met *Mycobacterium tuberculosis* tot ernstige ziekte kan leiden, wordt de volgtijd na infectie beperkt tot een maximale lengte van 12 weken. De methodes om de ziekte en daarmee de vaccineffecten in deze periode te volgen, zijn voorhanden. Mocht onverhoopt het ongerief t.g.v. de infectieziekte te hoog worden dan zal het betreffende dier op grond van humane eindpunten en middels euthanasie eerder uit de studie worden genomen.

Immuunreacties na vaccinatie en de ontwikkeling van ziekte (hier: TB) zijn zeer complexe processen die helaas niet nagebootst kunnen worden door alternatieve systemen zonder het gebruik van mens of dier. Experimentele infectie met TB in de mens en uitgebreid experimenteel ingrijpen zijn wettelijk niet toegestaan of niet mogelijk. Daarnaast is het wettelijk niet toegestaan om nieuwe vaccins zonder eerdere testgegevens uit (dier)modellen ook op mensen te testen. Met behulp van preklinische diermodellen bestaat evenwel de mogelijkheid om zowel een beter wetenschappelijk inzicht te krijgen alsook nieuwe vaccinatieschema's te testen. Resusapen lijken in vele opzichten op de mens en met name ook wat betreft de gelijkenis van het afweer- of immuunsysteem en wat betreft de vatbaarheid voor TB na infectie met de ziekteverwekker *Mycobacterium tuberculosis*. Om deze redenen en in het licht van de dreiging voor de volksgezondheid, die veelal de minder bedeelden in de zgn. ontwikkelingsgebieden treft is verder onderzoek in resusapen, zoals hier voorgesteld, zinvol en noodzakelijk om in de toekomst TB beter te kunnen begrijpen en bestrijden.

#### Eerste bespreking.

Bij de eerste bespreking had de commissie een vraag over TB vaccinatie experimenten in andere diersoorten en of de resultaten uit die experimenten van invloed zijn op het huidige experiment.

Er werd een positief advies gegeven, onder voorwaarde dat in geval dat de dieren bloedarmoede ontwikkelen de bloedafnames beperkt worden.

#### Tweede bespreking

De onderzoeker gaf schriftelijk een uitgebreid antwoord op de vraag en dit werd geaccepteerd door de commissie. De onderzoeker accepteerde de door de commissie gestelde voorwaarde.

N2012-12: Pilot study to optimise EEG recording followed by analgesic efficacy trials in common marmosets.

Om meer te weten te komen over neurodegeneratieve stoornissen bij mensen, zoals de ziekte van Parkinson, is het nodig meer inzicht te verkrijgen in de hersenactiviteit (met behulp van EEG). Voor dit onderzoek wordt op het BPRC een niet-humane primate gebruikt, de penseelaap. Deze noodzaak is tweeledig. Enerzijds komt de anatomie en de fysiologie van de hersenen van de penseelaap overeen met die van mensen en anderzijds ligt het cognitieve vermogen van penseelapen dichtbij het cognitieve vermogen van mensen, althans in vergelijking met knaagdieren.

De hersenactiviteit van penseelapen kan worden gemeten door een zender op de schedel te monteren met tandartsceement, welke via elektrodes contact maakt met de hersenen. Hierdoor kan er bijvoorbeeld tijdens het slapen hersenactiviteit worden gemeten. Helaas lieten de zenders soms los, hetgeen extra ongerief geeft voor het dier als de zender opnieuw moet worden bevestigd. Ook moest soms een ander gebruikt worden, als opnieuw plaatsen niet mogelijk was.

Om het dierenwelzijn te kunnen verbeteren en minder dieren te hoeven gebruiken is besloten om een andere techniek te gaan gebruiken. De zender zal niet op het hoofd maar in de buikholte worden geplaatst. Om het succes van deze methode te meten, zullen naast de objectieve criteria (zoals het loslaten van elektroden) tevens gedragsobservaties plaatsvinden, om te bepalen of het implanteren van de zender in de buikholte invloed heeft op het normale gedrag. De buikoperatie weegt qua ongerief score het zwaarst mee. Aangezien er in de literatuur beschreven is dat penseelapen snel na een buikoperatie opknappen, zal het totaal ondervonden ongerief matig zijn.

Indien deze methode goed blijkt te werken, zal vervolgens de bruikbaarheid in een vervolg experiment worden getest. In de apengeneeskunde is er een groot gebrek aan kennis omtrent het scoren van pijn en pijnbestrijding. Dit wil zeggen, er zijn geen objectieve methodes voor meten van pijn en de effectiviteit van de toegepaste pijnbestrijding is alleen op uiterlijke kenmerken vast te stellen. Wij willen dit hiaat gedeeltelijk opvullen. In de eerste fase van dit onderzoek zal worden geobserveerd of er een veranderde hersenactiviteit kan worden gemeten tijdens het toedienen van korte elektrische pijnprikkels. Door dit onder isofluraan gasnarcose uit te voeren, zullen de hersenen wel de pijn registreren, maar de apen zullen zich echter niet



van deze pijn bewust worden; de emotionele fase van pijngewaarwording zal niet plaatsvinden. Als dit lukt, zal vervolgens worden onderzocht of na toediening van een pijnstillert de hersenwaarneming van de pijnprikkel kan worden voorkomen. De mate van ongerief in dit onderzoek zal ook matig zijn en voornamelijk worden veroorzaakt door het veelvuldige onder narcose brengen. Dit experiment zal in een grote verfijning met betrekking tot pijnbestrijding in penseelapen resulteren.

Na deze tweede onderzoeksfase zullen de dieren worden geëuthanaseerd om de locatie van de elektrodes te verifiëren, te kijken of de elektrodes nog stevig vastzitten, of ze de onderliggende hersenen niet hebben beschadigd en om eventuele complicaties van de zender in de buikholte te onderzoeken.

#### Eerste bespreking

Bij de eerste bespreking had de commissie een aantal vragen met name over het tweede experiment betreffende het meten van pijn en

het effect van pijnbestrijding. Het betrof vragen over technische aspecten van meten van pijn en het opwekken van pijnprikkels, het gebruik van de isofluraan narcose, de operatie procedure, de mate van ongerief en humane eindpunten. Verder waren er een aantal opmerking over onduidelijkheden in de tekst en gebruikte terminologie.

Er werd geen advies uitgebracht.

#### Tweede bespreking

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

Er werd een positief advies gegeven, met als voorwaarde dat het vervolg experiment betreffende meten en bestrijden van pijn eerst in 1 dier moet worden uitgetest en dat dit pas na een positieve uitkomst bij de overige dieren uitgevoerd mag worden.



Bijlagen:

## Tabellen

*Tabel 1. Samenstelling DEC BPRC in 2012*

Lid 1, Voorzitter: deskundigheid 1, 2, 3 en 4, niet in dienstverband, niet betrokken bij dierproeven.
Lid 2, Secretaris tot september 2012: deskundigheid 1, 2 en 4 in dienstverband, betrokken bij dierproeven.
Lid 3: Secretaris vanaf september 2012: deskundigheid 1, en 2, in dienst verband, betrokken bij dierproeven
Lid 4: deskundigheid 1, 2 en 4, niet in dienstverband, betrokken bij dierproeven.
Lid 5: deskundigheid 4, niet in dienstverband, niet betrokken bij dierproeven.
Lid 6: deskundigheid 1 en 3, niet in dienst verband, niet betrokken bij dierproeven
Lid 7: deskundigheid 1 en 3, in dienst verband, betrokken bij dierproeven.
Lid 8: deskundigheid 1, in dienst verband, betrokken bij dierproeven

*Tabel 2. Aanwezigheid DEC leden 2012*

	Aantal leden aanwezig per vergadering			
	7-8	6	5	4
Aantal vergaderingen met dit aantal leden aanwezig	8	6		1
Inclusief schriftelijk inbreng	10	4		1





Tabel 3

Nieuwe onderzoeksplannen 2012 en de nog niet afgeronde onderzoeksplannen van 2011

Nummer Onderzoeks- plan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
<b>Overloop 2011</b>						
N2011-09	32	1	positief			12
N2011-22	32	3	positief	21	24	5
N2011-22	32	4	positief	21		5
N2011-22	32	5	positief			5
N2011-23	32	3	positief	21	24	5
N2011-23	32	4	positief	21		5
N2011-27	1	2	positief	15	14	1
N2011-27	1	3	positief	15		1
<b>2012</b>						
N2012-01	3	1	positief	15	24	12
N2012-01	3	2	positief	15		12
N2012-02	32	1	positief	19, 25	38	5
N2012-02	32	2	positief	19, 25		5
N2012-02	32	3	positief			5
N2012-03	1	1	aanhouden	31	8, 10, 24, 38	1
N2012-03	1	2	aanhouden	31	8, 10, 24, 38	1
N2012-03	1	3	positief	15, 31		1
N2012-04	1	1	positief	25	14	8
N2012-04	1	2	positief	25		8
N2012-05	1	1	aanhouden	19	7, 14,	1
N2012-05	1	2	positief	19, 31	7, 14,	1
N2012-06	1	1	aanhouden		24, 31, 38, 33	14
N2012-06	1	2	positief		31	14
N2012-07	3	1	positief		14	6
N2012-07	3	2	positief			6
N2012-08	1	1	positief	27,19	3,33,14	2
N2012-08	1	2	positief	14	14	2
N2012-08	1	3	positief	14	24	2
N2012-08	1	4	positief			2
N2012-09	1	1	positief	27,19	3,33,14	2
N2012-09	1	2	positief	14	14	2
N2012-09	1	3	positief	14	14	2
N2012-09	1	4	positief	14	24	2
N2012-09	1	5	positief			2
N2012-10	1	1	positief	27,19	3,33,14	2
N2012-10	1	2	positief	14	14	2
N2012-10	1	3	positief	14	14	2
N2012-10	1	4	positief	14	24	2
N2012-10	1	5	positief			2



Tabel 3 vervolg

Nummer Onderzoeks- plan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
N2012-11	5	1	positief		15,33	1
N2012-11	5	2	positief			1
N2012-12	37	1	aanhouden	15,21	15,9	5
N2012-12	37	2	positief	21	15,9	5
N2012-13	32	1	aanhouden		21,20,24,19,33	20
N2012-13	32	2	positief	15	18,38	20
N2012-13	32	3	positief			20
N2012-14	1	1	positief	37,24	24	5
N2012-15	1	1	positief	15	27	3
N2012-15	1	2	positief			3
N2012-16	32	1	aanhouden		14	5
N2012-16	32	2	positief			5
N2012-17	3	1	positief		14,24	3
N2012-17	3	2	positief	37,4	14	3
N2012-18	35	1	positief		14,24	12
N2012-18	35	2	positief			12
N2012-19	1	1	positief	20,24	8,15	3
N2012-19	1	2	positief			3
N2012-20	33	1	aanhouden	37	14,15	6
N2012-20	33	2	positief		15, 31	6
N2012-20	33	3	positief		38	6
N2012-21	3	1	intentie positief	20	2,3,14, 24,25,33	6
N2012-21	3	2	intentie positief		3,14,20	6
N2012-21	3	3	positief			6
N2012-22	3	1	intentie positief		14,15,24,33	1-2
N2012-22	3	2	positief		24,20,33	1-2
N2012-22	3	3	positief	33		1-2
N2012-23	3	1	positief	20,37	33	1-2
N2012-23	3	2	positief			1-2
N2012-24	3	1	intentie positief	20	14, 33	5-6
N2012-24	3	2	positief		20	5-6
N2012-24	3	3	positief			5-6
N2012-25	3	1	positief	19	14,24	6
N2012-25	3	2	positief	37	24	6
N2012-25	3	3	positief			6
N2012-26	1	1	intentie positief	28	14,27	2
N2012-26	1	2	positief	14	20,28	2
N2012-26	1	3	positief			2



Tabel 3 vervolg

Nummer Onderzoeksplan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
N2012-27	1	1	intentie positief		14,16,19,24	2
N2012-27	1	2	intentie positief	19	14,16	2
N2012-27	1	3	positief			2
N2012-28	1	1	intentie positief		14,15,19, 24	22
N2012-28	1	2	intentie positief		14,19,38	22
N2012-28	1	3	positief		33,38	22
N2012-29	1	1	intentie positief	28	7,14,24,25	4
N2012-29	1	2	positief		20,28	4
N2012-29	1	3	positief			4
N2012-30	32	1	aanhouden		14,21,27	1
N2012-30	32	1	aanhouden		10,15	1
N2012-30	32	2	positief	37		1
N2012-31	24	1	positief		9, 15	0
N2012-31	24	2	positief		15	<1
N2012-31	24	3	positief			0
N2012-32	1	1	intentie positief		8,14,24, 27	1-2
N2012-32	1	2	positief		38	1-2
N2012-33	1	1	aanhouden		8,24	2-3
N2012-33	1	2	positief			2-3
N2012-34	1	1	geen			3-5
N2012-35	1	1	intentie positief		16,20,33,38	1-2
N2012-35	1	2	intentie positief		14,16,38	1-2
N2012-35	1	3	positief			1-2
N2012-36	1	1	aanhouden		8,14,15,24,33, 38	8
N2012-36	1	2	positief	14,15	15,33	8
N2012-36	1	3	positief			8
N2012-37	33	1	positief		15,33	5
N2012-37	33	2	positief		16	5
N2012-38	1	1	intentie positief		14,15,16,19,33	4
N2012-38	1	2	positief	19		4
N2012-39	8	1	aanhouden	15	8,9,14,15,19,24,33	6
N2012-39	8	2	positief		14,15,19,33	6
N2012-39	8	3	positief	37		6
N2012-40	1	1	intentie positief	9,15	14,15,24	10
N2012-40	1	2	positief	33		10
N2012-41	1/33	1	intentie positief	15	1,7,16,20,24,33	4
N2012-41	1/33	2	positief	20,16,25		4
N2012-42	1	1	aanhouden		7,15,16,19,33	open
N2012-42	1	2	positief	38		open



Tabel 3 vervolg

Nummer Onderzoeks- plan VWA	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
N2012-43	3	1	intentie positief	15,24	14,19,38	2-7
N2012-43	3	2	positief	38		2-7
N2012-44	29/33	1	intentie positief		24,33,38	<1
N2012-44	29/33	2	positief		38	<1
N2012-45	35	1	positief		7,14,24,38	6
N2012-45	35	2	positief	38		6



Tabel 4 Wijzigingen van onderzoeksplannen in 2012

Nummer Onderzoeksplan	doel code	bespreking	advies	voorwaarden codes	opmerkingen en vragen	looptijd experiment (maanden)
W2012-01	33	1	positief			4
W2012-02	1	1	positief			24
W2012-03	1	1	positief			3
W2012-04	35	1	positief	25		12
W2012-04	35	2	positief	25		
W2012-05	1	1	positief	25	8	9
W2012-05	1	2	positief	25		9
W2012-06	27	1	positief		14	10+12
W2012-06	27	2	positief	37		10
W2012-07	32	1	positief	19, 25		12
W2012-07	32	2	positief	19, 25		12
W2012-08	1	1	aanhouden		8	12
W2012-08	1	2	positief			12
W2012-09	32	1	aanhouden		15	5
W2012-09	32	2	positief			5
W2012-10	1	1	positief	25		24
W2012-11	1	1	positief			12
W2012-12	1	1	positief			34
W2012-13	32	1	positief		15	8
W2012-14	1	1	positief			24
W2012-15	32	1	positief			5
W2012-16	1	1	positief			7
W2012-17	1	1	positief			14
W2012-18	3	1	positief			6
W2012-19	32	1	positief			12
W2012-20	27	1	positief	18		10+12
W2012-21	1	1	positief			8
W2012-22	1	1	positief			14
W2012-23	35	1	positief			12+5.5
W2012-24	1	1	positief			1
W2012-25	1	1	positief			1
W2012-26	1	1	positief			1
W2012-27	3	1	positief			6
W2012-28	1	1	positief		7,27	5
W2012-28	1	2	positief			5
W2012-29	35	1	positief			12
W2012-30	1	1	positief			9
W2012-31	1	1	positief			1
W2012-32	1	1	positief			8
W2012-33	3	1	aanhouden		24,33	3
W2012-33	3	2	positief		24	3
W2012-34	1	1	positief			1



Tabel 5. Codes hoofddoel van de proef betreffende onderzoeksplannen 2012

Hoofddoel van de proef:	Codenummer
A. Onderzoek t.b.v. de toepassing in de mens met betrekking tot:	
- de ontwikkeling van immuunsera, vaccins, of andere biologische producten voor toepassing in mensen	.01
- de ontwikkeling van geneesmiddelen.....	03
- ontwikkeling van medische apparatuur.....	05
- de ontwikkeling van immuunsera, vaccins, of andere biologische producten voor gebruik in dieren.....	08
C. Detectie van	
- ziektes bij de mens.....	24
- ander dierkenmerken.....	27
D. Educatie/training.....	29
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 <b>voorwaarden</b>	
	Nieuwe onderzoeksplannen 2012	Wijzigingen op onderzoeksplannen 2012
<b>I Wettelijke bevoegdheden en regelgeving</b>		
1 Verantwoordelijk onderzoeker		
2 Andere regelgeving		
3 Bevoegdheid/deskundigheid		
4 Toezicht tijdens experiment	1	
<b>II Doel, belang, (externe) wetenschappelijke beoordeling</b>		
7 Doelonderzoek/vraagstelling		
8 Belang onderzoek: wetenschappelijk en/of maatschappelijk		
9 Wetenschappelijke beoordeling	1	
10 Ethische afweging		
<b>III Het experiment</b>		
14 Proefopzet	5	
15 Biotechnische handelingen	10	
16 Anesthesie/analgesie	1	
17 Eerst pilot uitvoeren		
18 Euthanasie		1
19 Humane eindpunten	8	1
20 Looptijd	5	
21 Gefaseerd uitvoeren	1	
<b>IV 3 V's</b>		
24 Vermindering, biostatistische onderbouwing aantal dieren	3	
25 Verfijning	3	4
26 Vervanging		
<b>V Gegevens proefdieren</b>		
27 Diersoort	3	
28 Herkomst dieren	2	
29 (Schatting) omvang fokoverschotten		
30 Bestemming overtollige dieren/hergebruik		
31 Huisvesting	2	
<b>VI Ongerief</b>		
33 Inschatting ongerief	2	
34 Aangetast fenotype		
<b>VII Diversen</b>		
37 (Tussentijdse) rapportage gevraagd	7	1
38 Verklaar onduidelijke tekst	3	
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

<b>Kolom 1</b> <u>Bijzonderheid dier</u> A. Gewoon dier 1 C. Wildvang 3 B. Transgeen dier 2 D. Biotoop 4	<b>Kolom 6</b> <u>Belang van de proef</u> A. Gezondheid of voeding: Ja 01 B. Gezondheid of voeding: Nee 02
<b>Kolom 2</b> <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>	<b>Kolom 7</b> <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	<b>Kolom 8</b> <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
<b>Kolom 4</b> <u>Aantal dieren</u>	<b>Kolom 9</b> <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
<b>Kolom 5</b> <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	<b>Kolom 10</b> <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 <b>Kolom 11</b> <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 <b>Kolom 12</b> <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 <b>Kolom 13</b> <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

<b>Column 1</b>		<b>Column 6</b>	
<u>Background animals</u>		<u>Significance of the experiment</u>	
A. Regular	1	C. Wild fauna	3
B. Transgenic	2	D. Biotope	4
<b>Column 2</b>		<b>Column 7</b>	
<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			
<b>Column 3</b>		<b>Column 8</b>	
<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
<b>Column 4</b>		<b>Column 9</b>	
<u>Number of animals</u>		<u>Special techniques</u>	
<b>Column 5</b>		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	01	D. techniques for obtaining transgenic animals	
- production, quality control,, equivalence testing of sera, vaccines and biologicals	02	E. application potential irritants	
- drug development	03	- respiratory tract	05
- production, quality control,, equivalence testing of drugs	04	- eye	06
- development of medical devices/applications	05	- skin or mucosa	07
- production, quality control,, equivalence testing of medical devices/applications	06	F. skin sensitization	08
- other testing	07	G. irradiation with biological damage	09
Research for animal use		H. traumatizing chemical or physical stimuli (CNS)	10
- development of sera, vaccines and biologicals	08	I. traumatizing psychic stimuli	11
- production, quality control,, equivalence testing of sera, vaccines and biologicals	09	J. Techniques/procedures other than C-H to induce:	
- drug development	10	- infection/inflammation	12
- production, quality control,, equivalence testing of drugs	11	- burns, fracture, damage (trauma)	13
- development of medical devices/applications	12	- poly and monoclonal antibodies	14
- production, quality control,, equivalence testing of medical devices/applications	13	- production monoclonal antibodies	15
- other testing	14	K. other not mentioned in A-J	16
B. Research for.:		<b>Column 10</b>	
- agriculture	15	<u>Anesthesia</u>	
- industry	16	A. none (not indicated)	1
- domestic use	17	B. none (interferes with research)	2
- cosmetics/toiletries	18	C. none (practically unfeasible)	3
- human nutrition	19	D. applied	4
- animal nutrition	20	<b>Column 11</b>	
- tobacco / other smoking	21	<u>Analgesia</u>	
- environmental hazard	22	A. none (not indicated)	1
- other testing	23	B. none (interferes with research)	2
C. Detection of:		C. none (practically unfeasible)	3
- human disease	24	D. applied	4
- other human features	25	<b>Column 12</b>	
- animal disease	26	<u>Discomfort</u>	
- other animals features	27	A. minor	1
- plant disease	28	B. minor / moderate	2
D. Education / training	29	C. moderate	3
E. Scientific questions on.:		D. moderate / serious	4
- cancer (excl. carcinogenicity testing) in humans	30	E. serious	5
- cardiovascular disease humans	31	F. very serious	6
- neural/mental diseases humans	32	<b>Column 13</b>	
- other diseases humans	33	<u>Endpoint of the animals</u>	
- other features of humans	34	A. killed during at the end experiment	1
- animal behaviour	35	B. killed after termination of experiment	2
	36	C. alive after termination of experiment	3
- animal diseases	37		
- other scientific question			