

Toelichting bij het werkprotocol

Fred Poelma

Inhoudsopgave

| | | |
|------|--|----|
| I. | Werken met WP formulier versie 7.0: Pilot | 3 |
| II. | Algemene toelichting – studiedossier en werkprotocol | 4 |
| III. | Routing WP - invullen en beoordeling van het werkprotocol..... | 6 |
| IV. | Toelichting op het werkprotocol - Voorblad..... | 8 |
| V. | Toelichting bij de vragen | 11 |
| | 1. Beschrijving onderzoek en statistiek..... | 11 |
| | 2. Dieren..... | 12 |
| | 3. Huisvesting | 14 |
| | 4. Antibiotica, anesthesie en analgesie..... | 16 |
| | 5. Beschrijf de opeenvolgende (be)handelingen in volgorde van tijd | 17 |
| | 6. Welzijnscontrole en humane eindpunt..... | 18 |
| | 7. Maximaal te verwachten ongerief per experimentele groep..... | 20 |
| | 8. Zieke en dode dieren tijdens het experiment..... | 20 |
| | 9. Bestemming van dieren na afloop van het experiment..... | 20 |
| VI. | Toelichting - Risicovolle stoffen | 21 |
| VII. | Toelichting - Registratie NVWA..... | 22 |

I. Werken met WP formulier versie 7.0: Pilot

Het formulier is nog wel beveiligd, maar niet langer met een wachtwoord. Deze beveiliging blijft nodig om invullen van drop-down-menu's en kruisjes mogelijk te maken. Om afbeeldingen en/of extra rijen in tabellen toe te voegen kun je de beveiliging er (tijdelijk) als volgt afhalen:

- Klik op de tab “controleren”.
- Klik op de knop “bewerking beperken”.
- Klik onderaan in de zijbalk die nu zichtbaar wordt op “beveiliging stoppen”.
- Je kunt nu afbeeldingen en/of extra rijen toevoegen.
- Als je in een tabel één (of meer) extra rij(en) wilt toevoegen, selecteer je de rij waaronder je de extra rij wilt toevoegen en geeft het commando kopiëren/plakken [Ctrl C]/[Ctrl V] tot je het gewenste aantal rijen hebt toegevoegd.
- Zet de beveiliging weer aan met de knop in de rechter zijbalk. Geen wachtwoord invullen!
- Heb je reeds ingevulde rijen gekopieerd, vervang dan nu de meegekopieerde tekst door nieuwe tekst.

II. Algemene toelichting – studiedossier en werkprotocol

1. De onderzoeker dient alle relevante informatie op studieniveau te bundelen in een studiedossier format. Dit ter verbetering van de overzichtelijkheid en om daarmee ook een betere borging en toetsing (door bijvoorbeeld de verantwoordelijk onderzoeker zelf, de IvD Utrecht (namens de vergunninghouders UU en UMC Utrecht) en/of NVWA-inspecteur) mogelijk te maken.
2. Het studiedossier (inclusief het werkprotocol (WP)) wordt tijdens de uitvoering van de dierproef dicht bij de betreffende dieren bewaard, waar het beschikbaar zal zijn voor medewerkers van de proefdierlocatie, onderzoekers, IvD-medewerkers, NVWA-inspecteurs en ISO/AAALAC-auditeurs, etc.
3. De Wet op de dierproeven (Wod) schrijft voor dat de verantwoordelijk onderzoeker:
 - a. relevante gegevens (waaronder het origineel van het werkprotocol en de registraties en resultaten) van dierproeven ten minste 3 jaar beschikbaar houdt voor inspecties;
 - b. documentatie van een project dat aan beoordeling achteraf moet worden onderworpen (bijvoorbeeld in geval van ernstig ongerief) ten minste bewaard wordt totdat deze beoordeling is afgerond.

Een studiedossier bestaat uit de onderdelen 1 t/m 11:

1. een chronologisch overzicht van wijzigingen in het werkprotocol (Overzicht mutaties WP)
2. de afzonderlijke wijzigingen in het WP
3. goedgekeurd werkprotocol (WP)
4. indien van toepassing RIE's (Risico-Inventarisatie en -Evaluatie) en andere addenda.

Vastlegging van uit te voeren handelingen gerelateerd aan observatie en borging van welzijn op de volgende formulieren:

5. het welzijnsdagboek¹
6. solitaire huisvesting (optioneel; GDL en RMI hanteren een vast format)²
7. melding onverwacht ongerief en opvolging (optioneel; GDL en RMI hanteren een vast format)²

Vastlegging van uit te voeren handelingen van/aan proefdieren (anders dan welzijnsbehandelingen) op het volgende formulier:

8. handelingenlijst (realisatielijst)³

¹ In geval van aanvullende studie-specifieke waarnemingen, staat het de onderzoeker vrij om in **aanvulling** op het **welzijnsdagboek** te komen met een formulier, indien het welzijnsdagboek onvoldoende passend is om op een goede manier de aanvullende studie-specifieke waarnemingen vast te leggen.

² Het GDL en het RMI gebruiken een **welzijnsdagboek**, een **formulier om solitaire huisvesting** vast te leggen en een **handelingenlijst**. Bovendien wordt in het GDL en RMI een procedure en formulier **melding onverwacht ongerief** gehanteerd. Het is door de vergunninghouders verplicht gesteld deze documenten (welzijnsdagboek, formulier solitaire huisvesting, handelingenlijst) op **elke** proefdierlocatie te gebruiken **ofwel** een **vergelijkbaar format dat meer is toegesneden op het type onderzoek/proefdier/proefdierlocatie**.

³ Het WP en de **handelingenlijst** zijn nauw verweven. Het WP bevat een overall planning en een beschrijving van het dierexperiment (tabel 5.b. planning experimentele handelingen). In de handelingenlijst vertaalt de onderzoeker de planning van experimentele handelingen naar een handelingsplan per dag. De handelingenlijst wordt gebruikt om **vooraf** de uitvoering van dierexperimentele handelingen (anders dan welzijnscontroles) in de tijd vast te leggen en wordt tevens **tijdens** het experiment gebruikt om te registreren dat een bepaalde handeling op een dier of een groep dieren is uitgevoerd. Het spreekt voor zich dat de handelingenlijst in overeenstemming moet zijn met de planning, zoals vermeld in tabel 5.b "planning experimentele handelingen" van het WP. Indien het huidige format handelingenlijst onvoldoende passend is, kan de onderzoeker een voor de betreffende studie meer passend format dan het GDL-format aanleveren.

9. werkopdrachten van onderzoeker aan proefdierlocatie (optioneel)
10. instructies (optioneel)
11. overige correspondentie

Onderzoekers en proefdierlocatiemedewerkers die actief zijn in de betreffende studie dienen hun handelingen en correspondentie in één studiedossier bij te houden. Zij gebruiken de betreffende formulieren **gezamenlijk**. Het is dus **niet** de bedoeling dat de medewerker van de proefdierlocatie en de onderzoeker bijvoorbeeld ieder een eigen **welzijnsdagboek** heeft. Er is slechts één enkel welzijnsdagboek waarin zowel de medewerker van de proefdierlocatie als de onderzoeker de eigen afzonderlijke bevindingen noteert. Dit geldt ook voor bijvoorbeeld de formulieren m.b.t. **solitaire huisvesting en handelingenlijst**.

Eventuele **wijzigingen** in het **werkprotocol** kunnen via het **Formulier aanpassing** worden aangemeld. Zie ook www.ivd-utrecht.nl.

De volgende formulieren + toelichtingen zijn te vinden op de website van de IvD-Utrecht (www.ivd-utrecht.nl):

- Werkprotocol
- Werkprotocol fok zonder ongerief
- Werkprotocol fok met ongerief
- Voorbeeld Handelingenlijst
- Formulier welzijnsevaluatie
- Toelichting bij het werkprotocol
- Toelichting proefopzet en statistiek
- Formulier aanpassing
- Route indienen wijziging

III. Routing WP - invullen en beoordeling van het werkprotocol

De verantwoordelijk uitvoerende (VU) start het proces van beoordeling en goedkeuring van het WP:

Verantwoordelijk uitvoerende (VU)

- 1) De verantwoordelijk uitvoerende (VU) van het werkprotocol kan de verantwoordelijk onderzoeker (VO zoals vermeld in de projectaanvraag) zijn óf een andere onderzoeker.
- 2) De VU downloadt de meest recente versie van het WP + toelichting, en de handelingenlijst (Zie Algemene toelichting) van de website van de IvD (www.ivd-utrecht.nl).
- 3) De VU stuurt per e-mail het concept-WP, de handelingenlijst(en), en de bijlage(n) (indien van toepassing) naar de IvD (info@ivd-utrecht.nl). Niet meer dan één WP (inclusief bijlagen) tegelijk verzenden.

IvD

- 4) Het IvD-secretariaat controleert het concept-WP op volledigheid: zijn bijlage(n) (indien van toepassing) en handelingenlijst(en) aanwezig?
- 5) De IvD-dossierhouder beoordeelt aan de hand van de aard van het WP wie (o.a. IvD-dossierhouder, dierenarts, contactpersoon proefdierlocatie⁴, ...) bij de beoordeling worden betrokken.
- 6) Het IvD-secretariaat vraagt personen betrokken bij de beoordeling (o.a. wetenschapper, statisticus, ...) binnen 1 dag aan te geven of zij beschikbaar zijn om deel te nemen aan de beoordeling. Het IvD-secretariaat stuurt de contactpersoon van de proefdierlocatie en overige personen die betrokken zijn bij de beoordeling een mail met het concept-WP (+ eventuele bijlagen, handelingenlijst) en het afstemmingsformulier. Uiterste reactietijd van de proefdierlocatie (streven) is 5 werkdagen na ontvangst van het WP door de IvD.

Contactpersoon-proefdierlocatie

- 7) Indien gewenst neemt de contactpersoon van de proefdierlocatie rechtstreeks contact op met de onderzoeker voor het opvragen van de proefdierlocatie-specifieke formulieren (bijvoorbeeld een projectaanmelding).
- 8) Via de contactpersoon van de proefdierlocatie vindt een interne beoordelingsronde plaats van het WP. Het commentaar op het WP wordt verzameld op het afstemmingsformulier door de contactpersoon van de proefdierlocatie. De contactpersoon stuurt het WP + afstemmingsformulier naar het IvD-secretariaat.

⁴ Contactpersonen proefdierlocatie:

- GDL: Compliance (compliance@uu.nl)
- DGL: Hanke Bons-Clements (h.bons-clements@uu.nl)
- DGP: Robin van den Boom (r.vandenboom@uu.nl)
- DGG: Marianna Tryfonidou (m.a.tryfonidou@uu.nl)
- Biologie/Kruyt; vissen: Rudiger Schulz (r.w.schulz@uu.nl)
- RMI (Stratenum): Mieneke Luijendijk (m.c.m.luijendijk@umcutrecht.nl)

IvD

- 9) De IvD-dossierhouder redigeert de geleverde commentaren tot een eenduidig en voor de VU begrijpelijk commentaar en zendt dit per e-mail toe aan de VU.
- 10) Indien gewenst kan de IvD-dossierhouder een mondeling overleg organiseren tussen de IvD, (een van de) beoordelaars en de VU om het commentaar en/of het WP toe te lichten om eventuele problemen of onduidelijkheden te bespreken.

Verantwoordelijk uitvoerende (VU)

- 11) De VU past het WP n.a.v. het commentaar van de IvD aan, geeft een reactie in het afstemmingsformulier en retourneert het WP en het afstemmingsformulier naar de IvD.

IvD

- 12) Er kan zo nodig nog een terugkoppeling volgen (naar beoordelaars en VU) indien de aangepaste versie niet strookt met de door de IvD beoogde aanpassing.
- 13) Als de contactpersoon van de proefdierlocatie (en overige personen betrokken bij de interne beoordeling) akkoord zijn met het WP ('Gezien proefdierlocatie' + datum) wordt het WP naar de IvD gestuurd.
- 14) Nadat de IvD het WP heeft goedgekeurd stuurt de IvD het werkprotocol (PDF) (+ 'akkoord IvD' + 'akkoord Verantwoordelijk Onderzoeker' (VO) + stempel (logo) IvD) naar de VU en cc naar de contactpersoon van de proefdierlocatie en de VO.

VU en contactpersoon proefdierlocatie

- 15) In overleg tussen de VU en de contactpersoon van de proefdierlocatie kunnen nu dieren besteld worden en kan het onderzoek van start gaan.

IV. Toelichting op het werkprotocol - Voorblad

Voorwaarden CCD en IvD

Voorwaarden die de CCD heeft gesteld in de beschikking en voorwaarden van de IvD voor dit specifieke werkprotocol.

Betreft het een dierproef?

Dit werkprotocol dient ook gebruikt te worden wanneer er geen sprake is van een dierproef. Bijvoorbeeld gezondheidsbewaking of handelingen met dieren in het kader van onderwijs die 'beneden-drempelig' zijn worden wel door de IvD en de DEC beoordeeld. In dat geval "Nee" aankruisen.

Type dierproef (volgens CCD-aanvraag)

Uit keuzemenu kiezen, bijvoorbeeld nr. 1 of n.v.t.

Titel van het werkprotocol

In de titel van het werkprotocol in ieder geval opnemen trefwoorden die overeenkomen met de titel van het type dierproef zoals vermeld in de projectvergunning.

Projectnummer (CCD)

Het nummer dat op de projectvergunning, afgegeven door de CCD, staat vermeld.

Verantwoordelijk onderzoeker Project

De verantwoordelijk onderzoeker (VO) is de persoon die vermeld is op het aanvraagformulier voor de projectvergunning. Deze is de integraal eindverantwoordelijke voor het project en dus ook voor de dierproeven.

Titel project

Titel van het project zoals vermeld op de CCD-projectvergunning.

Einddatum CCD-vergunning

Einddatum zoals vermeld op de CCD-projectvergunning.

Nummer werkprotocol

Dit nummer wordt toegekend door GDL, RMI of de IvD.

Optioneel: experimentcode locatie

Proefdierlocaties hebben de optie om een eigen experimentcode toe te voegen aan het werkprotocol.

Proefdierlocatie

Kies hier uit het rolmenu een locatie.

Betrokken sectie(s) GDL; keuze 1 en keuze 2

In het werkprotocol wordt uitgevoerd in het GDL, kan het voorkomen dat een experiment op 2 verschillende secties wordt uitgevoerd: geef dit aan bij 'keuze 1' en 'keuze 2' (rolmenu). Indien het experiment maar op 1 locatie(sectie) wordt uitgevoerd, vul dan alleen 'keuze 1' in.

Geplande startdatum: geplande einddatum:

Geef de geplande startdatum en einddatum van het werkprotocol.

Worden dieren vóór de speenleeftijd ingezet in proef en als proefdier geregistreerd?

Geef hier aan of dieren vóór de speenleeftijd worden behandeld, en dus als proefdier geregistreerd moeten worden.

Worden er biologische agentia (wel/niet-GGO) en/of biologische producten en/of teststoffen en/of ioniserende straling gebruikt?

Indien er gewerkt wordt met biologische agentia, biologische producten, teststoffen, cytostatica, radioactief gelabelde stoffen, ioniserende straling, afwijkend voer, etc., vul dan het '**Overzicht Risicovolle Stoffen**' in en voeg een **RIE** (Risico-Inventarisatie en -Evaluatie) van betreffende stof(fen) om aan te geven welke risico's o.a. medewerkers lopen (ook milieu en andere studies), en welke aanvullende maatregelen er genomen moeten worden. Dit moet worden beoordeeld door de betreffende Biologische Veiligheidsfunctionaris (BVF) c.q. Stralingsdeskundige. Alle formulieren voor RIE's zijn te vinden op www.uu.nl/gdl (direct naar [Formulieren/procedures](#)). Zie ook hoofdstuk VI: Toelichting - Risicovolle Stoffen.

Verantwoordelijk uitvoerende (VU) en vervanger VU (VVU)

De Verantwoordelijk Uitvoerende (VU) is de verantwoordelijke voor de opzet en uitvoering van de dierproef zoals beschreven in het werkprotocol. Dit kan de VO zijn die is vermeld in het aanvraagformulier voor de projectvergunning of een andere bij het project betrokken onderzoeker (bijvoorbeeld een aio). Zowel de VO als de VU dienen bevoegd te zijn volgens artikel 9 van de Wet op de dierproeven. De VVU is degene die de VU kan vervangen bij (be)handelingen van/aan proefdieren en kan optreden als contactpersoon indien de VU niet bereikbaar is en er zich omstandigheden voordoen waarvoor overleg noodzakelijk is (bijvoorbeeld welzijnsproblemen / ziekte van de dieren in proef). Er dient altijd zowel een VU als een VVU op het werkprotocol aangegeven te zijn (+ mobiel telefoonnummer). De VVU en overig uitvoerenden kunnen bevoegd zijn volgens artikel 9 óf artikel 13.f.2. De personen die als VU, VVU of overige uitvoerende vermeld staan moeten allen zijn aangemeld bij de IvD. Personen die niet de juiste bevoegdheid hebben, dienen een ontheffing aan te vragen bij de IvD.

Proefdiercoördinator afdeling

Het kan gebeuren dat de proefdiercoördinator van de afdeling het werkprotocol wil inzien. Dit om een duidelijk overzicht te houden over hoeveel dieren er per project gebruikt zijn, welke studies er lopen, welke projecten er afgesloten zijn, of voor het controleren van de facturen, etc.

Contactpersoon Proefdierlocatie

Deze wordt door de proefdierlocatie toegewezen. Op momenten dat de contactpersoon van de proefdierlocatie niet beschikbaar of bereikbaar is, wordt deze vervangen door het unithoofd of een andere persoon van de proefdierlocatie.

Contactpersoon Proefdierafdeling

Ten behoeve van praktische zaken (contacten werkvloer, werkafspraken, meldpunt zieke/dode dieren, etc.) wordt hier door de proefdierlocatie de naam van de contactpersoon proefdierafdeling vermeld.

Origineel werkprotocol en ruwe data na afloop van de dierproef (werkprotocol) opsturen naar:

Geef aan naar welk postadres (van VU) het werkprotocol gestuurd moet worden na afsluiting van het WP. Stuur binnen 2 weken na afsluiten van het WP een welzijnsevaluatie naar info@ivd-utrecht.nl (en cc naar de proefdiercoördinator van uw afdeling). Zie Afsluiten werkprotocol (bovenaan titelblad: aankruisen, paraferen en dateren).

Gezien en Akkoord Verantwoordelijk Onderzoeker Project

De VO van het project vult hier naam en datum in voor akkoord.

Gezien Proefdierlocatie

De IvD legt het WP voor aan de proefdierlocatie waar de dierproef wordt uitgevoerd (zie Routing WP). De proefdierlocatie kan dan beoordelen of de dierproef op de betreffende locatie kan worden uitgevoerd (huisvesting, assistentie, veiligheidsaspecten). Nadat het WP door de proefdierlocatie is gezien en akkoord bevonden, kruist de contactpersoon van de proefdierlocatie aan: "Gezien proefdierlocatie". Indien van toepassing kan de BVF separaat van de routing WP, RIE's bespreken met de VU. Op het afstemmingsformulier wordt dan aangegeven dat over de RIE's nog overlegd dient te worden.

Akkoord IvD

Zodra het WP de routing heeft doorlopen en is goedgekeurd door de proefdierlocatie én de IvD, zal de IvD aankruisen "Akkoord IvD", de datum invullen, een stempel aanbrengen en vervolgens het WP (PDF) naar de VU en cc naar de VO en de proefdierlocatie sturen. Het WP kan nu tot uitvoer worden gebracht.

V. Toelichting bij de vragen

1. Beschrijving onderzoek en statistiek

(zie [Toelichting Proefopzet en Statistiek](#)):

1.a. Samenvatting:

1.b. Wat is de specifieke onderzoeksvraag in dit werkprotocol en hoe past dit in de onderzoeksstrategie?

1.c. Proefopzet en Statistiek:

1.d. Vindt randomisatie plaats? Zo ja, hoe? Zo nee, waarom niet?

1.e. Vindt blinding plaats bij de behandeling van dieren en bij de analyse van de resultaten? Zo ja, hoe? Zo nee, waarom niet?

2. Dieren

a. Te gebruiken dieren van diersoort – Keuze

Per werkprotocol kan slechts 1 diersoort gekozen worden : keuzemenu, indien keuze 'Anders': toelichten. Bij A, B, C kunnen verschillende genotypen aangegeven worden.

Ras/stamnaam

Vermeld de officiële stamnaam zoals vermeld op de website of in de catalogus van de leverancier, indien mogelijk aangevuld met het stock-/referentienummer van de leverancier.

GG

Geef hier aan of de te gebruiken dieren van deze stam genetisch gemodificeerd zijn. De VU is zelf verantwoordelijk voor het opnemen van deze dieren in een kennisgeving/vergunning en risicobeoordelingsverslag.

Immuuncompetent

Geef hier aan of de te gebruiken dieren immuuncompetent zijn (ja, nee). Indien dit niet bekend is, bijvoorbeeld als bij een nieuwe kruising op voorhand niet bekend is of de nakomelingen immuuncompetent zijn, vul 'onbekend' in.

Herkomstcode

Geef hier aan wat de herkomst (= geboorteplaats/land) is van de dieren.

| Code | Omschrijving |
|------|---|
| 1 | Hergebruikt (inclusief primaten). Zie verdere toelichting onder 'Hergebruik' |
| 2 | Geregistreerd fok- of afleveringsbedrijf in de EU, inclusief Nederland (geen apen) |
| 3 | Niet-geregistreerd fok- of afleveringsbedrijf in de EU, inclusief Nederland (geen apen) |
| 4 | In de rest van Europa (geen apen) |
| 5 | Elders ter wereld geboren (geen apen) |

Leeftijd/gewicht

Vul hier de gewenste leeftijd en/of gewicht in.

*Indien Genetisch Gemodificeerd, geef bijbehorende IG-nummer hier aan:

Voor de werkzaamheden met GGO's moet een IG (Ingeperkt Gebruik)-kennisgeving/vergunning worden aangevraagd bij het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat via Bureau GGO. Het IG-nummer staat vermeld op uw kennisgeving/vergunning.

Inschalingsartikel voor IG-vergunning verleend na 1 maart 2015:

Het inschalingsartikel volgt uit de risicobeoordeling van het gebruikte GGO.

b. Motiveer de keuze van diersoort, stam(men) sekse en, indien van toepassing, de reden van het gebruik van de hier genoemde transgenen/k.o.'s

Houd bij de motivatie rekening met de motivatie die in het projectvoorstel gegeven is. De motivatie in het WP mag in ieder geval niet in tegenspraak zijn met de motivatie in het projectvoorstel.

c. Hergebruik

Geef aan of dieren reeds eerder in een ander werkprotocol (experiment of practicum) zijn gebruikt. Er is sprake van hergebruik van een dier wanneer voor een vervolgproef in plaats van het betreffende dier evengoed een ander dier gebruikt kan worden. Wanneer over een dier informatie beschikbaar is die van belang is voor het volgende experiment, is er geen sprake van hergebruik. Ook instrumentatie van een dier (bijvoorbeeld telemetrie) of een voorafgaande operatie (bijvoorbeeld gonadectomie) kan dit dier vervolgens bijzonder (dat is meer dan een willekeurig ander dier) geschikt maken voor een andere proef. Ook in deze situaties is dan geen sprake van hergebruik.

WP nummer – met welk ongerief

Bij hergebruik aangeven bij welk WP-nummer de dieren eerder zijn gebruikt en met welke mate van ongerief. De IvD beoordeelt of hergebruik toegestaan is (zie Wod Artikel 1e). De IvD zal ook beoordelen of dieren die uit oude DEC-aanvragen afkomstig zijn (vergund vóór 18 december 2014) volgens de criteria van de nieuwe wet (art. 1e) nog hergebruikt kunnen worden.

d. Surplusdieren

Geef hier aan of u gebruik kunt maken van surplusdieren of niet. Deze keuze dient toegelicht te worden. De vergunninghouders UU en UMC Utrecht streven ernaar het aantal surplusdieren (met name fokoverschot) terug te dringen door bijvoorbeeld het gebruik van beide geslachten en een efficiënter fokbeleid te stimuleren.

3. Huisvesting

Groepshuisvesting

Te maken keuze: ja (meer dan 1 dier) of nee (solitaire huisvesting). Daar solitaire huisvesting als ongerief wordt gezien, in de toelichting (onder in tabel) motiveren waarom dieren solitair gehuisvest worden.

Bedding

Te maken keuze: o.a. 'standaard proefdierlocatie', 'geen' of 'anders, te weten'. Bij de keuze 'geen bedding' (wordt beschouwd als ongerief) in de toelichting (onder in tabel) motiveren waarom. *In geval van 'anders, te weten', preciseer/concretiseer bij toelichting wensen/eisen huisvesting.*

Kooiverrijking

Kies uit de verschillende mogelijkheden. *In geval van 'geen' of 'anders, te weten', preciseer en motiveer in de toelichting (onder in tabel).*

Voer

Te maken keuze: 'standaard proefdierlocatie', 'GDL-behandeld' (GDL voer bestraald of geautoclaveerd) of 'anders, te weten' (bijvoorbeeld voer van een andere leverancier). Indien een rantsoen wordt gegeven, keuze 'anders, te weten' en preciseer en motiveer in de toelichting (onder in tabel). In het kader van fok kan daar waar mogelijk behandeld (bestraald of geautoclaveerd) voer worden gebruikt.

Ingeval afwijkende aard van voer/drinkwater: 'Overzicht Risicovolle Stoffen' invullen.

Indien op de proefdierlocatie voer met studiespecifieke toevoegingen, dan wel voer van een andere leverancier wordt gebruikt, of toevoegingen in het drinkwater worden gedaan, vul dan de bijlage 'risicovolle stoffen' in. Voor het GDL/RMI geldt: de bijlage 'risicovolle stoffen' dient ter goedkeuring voorgelegd te worden aan de biologische veiligheidsfunctionaris van het GDL, samen met de van toepassing zijnde RIE biologische agentia. Voor het GDL geldt ook: als voer van een andere leverancier komt dient dit behandeld te zijn (bestraald 20 kGy dan wel geautoclaveerd). Indien voer niet kan worden behandeld zal een dergelijk experiment mogelijk alleen kunnen plaatsvinden in de infectie-unit (achter een negatieve druk-barrière), vanwege het mogelijke risico van de aanwezigheid van ongewenste micro-organismen.

Drinkwater

Te maken keuze: 'standaard proefdierlocatie' of 'anders, te weten': bijvoorbeeld geautoclaveerd kraanwater – vaak gebruikt bij immuundeficiënte dieren. In geval van 'anders, te weten', preciseer en motiveer in de toelichting (onder in tabel).

Huisvestingstype

Beschikbare huisvestingstypen: o.a. open (kooi), filtertop, IVC, Isocage, Isolator, box, paddock, loopstal, etc. *In geval van 'anders, te weten', preciseer en motiveer in de toelichting (onder in tabel).*

Inperkingsniveau

Te maken keuze: geen, D-I, DM-I, DM-II of DM-III. De inperkingsmaatregelen van een dierenverblijf met ingeperkt gebruik niveau D-I zijn gericht op het voorkomen van het ontsnappen van daarin gehouden genetisch gemodificeerde dieren. De dierenverblijven met ingeperkt gebruik niveau DM-I t/m DM-III zijn geschikt voor activiteiten met (genetisch gemodificeerde) dieren in associatie met genetisch gemodificeerde micro-organismen. Daar waar van toepassing staan inperkingsniveaus ook vermeld op de IG-kennisgeving/vergunning.

Indien gebruik wordt gemaakt van verschillende combinaties, al dan niet genetisch gemodificeerde dieren in combinatie met op verschillende niveaus ingeschaalde micro-organismen, vermeld dan hier het hoogste inperkingsniveau.

4. Antibiotica, anesthesie en analgesie

a. Worden antibiotica en/of andersoortige antimicrobiële profylactica en/of therapeutica toegepast?

Voor vragen of advies betreffende antibiotica of andere antimicrobiële middelen (inclusief antimycotica, antiparasitica, etc.) kunt u contact opnemen met een van de dierenartsen van het GDL, e-mail dierenartsenGDL@uu.nl of via de IvD.

b. Wordt er anesthesie toegepast?

Indien 'Ja' is aangekruist, vul dan de tabel in.

De IvD adviseert standaard doseringen betreffende anesthesiegebruik, bijvoorbeeld voor gebruik van isofluraan geldt:

- 3-4% voor inductie bij algehele anesthesie
- 1-1,5% voor onderhoud bij sedatie
- 1,5-2% voor onderhoud bij algehele anesthesie
- 5% voor inductie/onderhoud bij terminale anesthesie

Geef eventueel een toelichting geven bij gebruik van afwijkende, bijzondere anesthesie. Voor vragen of advies betreffende anesthesie: mail de dierenartsen van het GDL (dierenartsenGDL@uu.nl) of de IvD (<mailto:info@ivd-utrecht.nl>).

c. Wordt er analgesie toegepast?

Indien 'Ja' aangekruist, vul dan de tabel in. Ook hier adviseert de IvD om waar mogelijk standaard doseringen toe te passen, en verwijst naar standaard werkwijzen (SOP's, KAM documenten, literatuurreferenties). Motiveer waarom geen analgesie wordt toegepast. Het kan zijn dat er geen sprake is van pijn, maar het kan ook zijn dat het wel geïndiceerd is, maar dat er andere redenen zijn (bijvoorbeeld: interfereert met uitleesparameter) waarom geen analgesie wordt toegepast. Dit moet dan onderbouwd worden met een literatuurreferentie. Voor vragen of advies betreffende analgesie: mail de dierenartsen van het GDL (dierenartsenGDL@uu.nl) of de IvD (<mailto:info@ivd-utrecht.nl>).

5. Beschrijf de opeenvolgende (be)handelingen in volgorde van tijd

a. Acclimatisatie

De IvD adviseert standaard een acclimatisatieperiode van 1 week. Houd rekening met de mogelijkheid dat, afhankelijk van de herkomst en voorgeschiedenis van de dieren en de aard van de proef, een afwijkende duur van de acclimatisatieperiode een punt van aandacht en afweging is voor de IvD.

b. Planning experimentele handelingen

Voor het tijdpad graag een relatieve tijdsaanduiding gebruiken (bijvoorbeeld dag -3, dag 0 (start eigenlijke experiment), dag 3, enz.)! En, let op: de feitelijke vastlegging van uitvoering van experimentele handelingen (anders dan welzijnsobservaties) wordt gedaan in de handelingenlijst. In tegenstelling tot Tabel 5.b dient in de **handelingenlijst** wel een strikte chronologische volgorde (tijd-as) van uit te voeren handelingen per groep te worden beschreven, om zo toezichthouders (bijvoorbeeld de NVWA, de IvD) het mogelijk te maken om makkelijk na te gaan of vooraf geplande experimentele handelingen in lijn met de planning in het WP worden uitgevoerd. Momenten van experiment-specifieke welzijnsobservaties worden aangegeven in Tabel 6.b, de vastlegging van de bevindingen vindt plaats in het welzijnsdagboek. **Ingeschat ongerief:** keuze uit **licht, matig, ernstig, terminaal**. Zie voorbeelden in bijlage VIII van de Richtlijn, te vinden op www.ivd-utrecht.nl.

Tabel 5.b. (Voorbeeld ter illustratie van de wijze van invullen)

| Re-gel | Relatie ve dag in proef | Exp. groep | Omschrijving van de handeling | Duur | Omschrijving ongerief tijdens en ten gevolge van de handeling | Duur onge-rief | Inge-schat onge-rief | Wie (zie blz. 1) |
|--------|---------------------------|------------|--|-------|---|----------------|----------------------|------------------|
| 1 | D3, D6 en D14 | 1, 2, 3 | Bloedafname 100 µl via vena saphena | 5 min | Ongerief t.g.v. fixatie en bloedafname | 5 min | licht | VU |
| 2 | D0, D7 | 1, 2, 3 | Subcutane injectie 2 ml PBS (groep 1) vaccin X (groep 2 en 3) | 5 min | Ongerief t.g.v. fixatie en injectie | 5 min | licht | VU |
| 3 | D15 | 1, 2 | Challenge met AI 6log ₁₀ tcid 50 µl, in 1 ml/neusgat, intranasaal druppelen | 5 min | Ongerief t.g.v. fixatie en intranasaal druppelen | 5 min | licht | VU |
| 4 | D15 | 3 | Challenge met AI 4log ₁₀ tcid 50 µl, in 1 ml/neusgat, intranasaal druppelen | 5 min | Ongerief t.g.v. fixatie en intranasaal druppelen | 5 min | licht | VU |
| 5 | D17, D19, D21, D23 en D25 | 1, 2, 3 | Keelwab monsternamen | 2 min | Ongerief t.g.v. fixatie en keelwab | 2 min | licht | VU |
| 6 | D28 | 1, 2, 3 | Euthanasie | 1 min | Ongerief t.g.v. fixatie en wijze van doden | 1 min | licht | VU |

6. Welzijnscontrole en humane eindpunt

a. Reguliere welzijnscontrole

Uitgangspunt is dat te allen tijde (vanaf het moment dat het dier de dierfaciliteit/dierverblijf binnenkomt) het dier en het verblijf **dagelijks** worden gecontroleerd. Dit is een routinematige controle op calamiteiten. Dagelijks controleert de diervorzorger de proefdieren op dierverblijfniveau (kooi). De dagelijkse controle is niet meer dan een snelle en grove check – een scanning van kooien op enige afstand waarbij de kooien niet worden beroerd. Deze dagelijkse check wordt vastgelegd in een (ruimte)logboek. **Minimaal 1x per 7 dagen** dient een grondige controle van het welzijn van het dier te worden uitgevoerd op basis van **gedrag, houding, gang/mobiliteit, voedingstoestand, verzorgingstoestand en andere in het oog springende algemene klinische verschijnselen**. Bevindingen van deze welzijnscontrole worden vastgelegd in het welzijnsdagboek.

b. Aanvullende welzijnscontrole in het kader van mogelijke experiment-specifieke klinische verschijnselen

Afhankelijk van het experiment kunnen zogenaamde experiment-specifieke klinische verschijnselen optreden, die in aanvulling op de wekelijks uitgevoerde welzijnsbeoordeling zoals beschreven onder 6.a. meer uitgebreide welzijnsbeoordelingen noodzakelijk maken. Indien 'ja' is aangekruist, dan graag in onderstaande tabel aangeven:

- Op welke momenten welke proefdieren moeten worden beoordeeld. Beschrijf de experiment-specifieke klinische verschijnselen en eventueel daardoor veroorzaakte algemene verschijnselen⁵ die op betreffende moment(en) worden verwacht en/of het een aanvullende uitgebreide reguliere welzijnsbeoordeling betreft. Kwantificeer indien mogelijk een klinisch(e) verschijnsel/parameter, bijvoorbeeld het volume van een tumor, de omvang van een zwelling bij het kniegewricht.
- Geef ook de verwachte mate van ongerief (licht, matig, ernstig) aan.

Tabel 6.b. Momenten (relatieve dag in proef) van observatie en de daarbij te beoordelen experiment-specifieke klinische verschijnselen

(Voorbeeld ter illustratie van de wijze van invullen)

| Regel | Dag/periode in proef | Observatie frequentie | Experimentele groep | Te beoordelen experiment-specifieke klinische verschijnselen | Ingeschat ongerief | Wie (zie blz.1) |
|-------|----------------------|-----------------------|---------------------|---|--------------------|-----------------|
| 1 | D19 | 2x | 1 | Lichte neusuitvloeiing/roodheid neusslijmvlies, lichte hoest, geen koorts | licht | VU |
| 2 | D21 | 2x | 1 | Matige neusuitvloeiing /roodheid neusslijmvlies, matige hoest, koorts (minder dan 40°C) | matig | VU |
| 3 | D21 | 1x | 2 en 3 | Lichte neusuitvloeiing /roodheid neusslijmvlies, lichte hoest, geen koorts | licht | VU |

⁵ Experiment-specifieke klinische verschijnselen (bijvoorbeeld tumorgrootte, zwelling kniegewricht) kunnen van invloed zijn op parameters van algemene aard (bijvoorbeeld resulterend in afwijkend gedrag, afwijkende houding, afwijkende gang/mobiliteit, afwijkende voedingstoestand, en/of afwijkende verzorgingstoestand). Indien van toepassing en relevant, kunt u dergelijke verschijnselen van algemene aard ook benoemen. Overleg eventueel met de IvD.

| Regel | Dag/periode in proef | Observatie frequentie | Experimentele groep | Te beoordelen experiment-specifieke klinische verschijnselen | Ingeschat ongerief | Wie (zie blz.1) |
|-------|----------------------|-----------------------|---------------------|--|--------------------|-----------------|
| 4 | D23 | 3x | 1 | Sterke neusuitvloeiing /roodheid neusslijmvlies en korstvorming, veelvuldige hoest, koorts (40-41°C) | ernstig | VU |
| 5 | D23 | 3x | 2 | Matige neusuitvloeiing /roodheid neusslijmvlies, matige hoest, koorts (minder dan 40°C) | matig | VU |
| 6 | D23 | 1x | 3 | Lichte neusuitvloeiing /roodheid neusslijmvlies, lichte hoest, geen koorts | licht | VU |
| 7 | D25 en D27 | 3x | 1 | Sterke neusuitvloeiing /roodheid neusslijmvlies en korstvorming, veelvuldige hoest, koorts (40-42°C) | ernstig | VU |
| 8 | D25 en D27 | 3x | 2 | Sterke neusuitvloeiing /roodheid neusslijmvlies, lichte korstvorming, matige hoest, koorts (minder dan 40°C) | matig | VU |

c. Humaan eindpunt / Dier voortijdig uit proef nemen

Het primaire doel van een humaan eindpunt is het voorkómen van onnodig en vermijdbaar ongerief bij het dier. Het humane eindpunt is het punt waarbij het noodzakelijk is het dier uit de proef te nemen, de pijn en/of ongerief te verminderen, of het dier te euthanaseren. Dit punt is bereikt wanneer:

I. Het ongerief van een individueel dier dat inherent is aan het experiment groter is dan het in het project beschreven maximale ongerief voor dit dier

Geef hier zo precies mogelijk aan op basis van welke klinische verschijnselen en/of andere parameters/criteria (bijvoorbeeld gewicht, metastasen (bioluminescentie)) wordt bepaald of het humane eindpunt bereikt is. Kwantificeer indien mogelijk een klinisch(e) verschijnsel/parameter kwantificeren, bijvoorbeeld de doorsnee van een tumor, de omvang van een zwelling bij het kniegewricht, het percentage gewichtsverlies per dag, etc.

II. Het wetenschappelijke doel is bereikt

Beschrijf op dierniveau wanneer het wetenschappelijke eindpunt is bereikt en wat daarbij de criteria zijn om een dier uit de proef te halen. Bijvoorbeeld: een vooraf afgesproken tumorgrootte is gehaald, of metastasering (primaire uitleesparameter) is vastgesteld door imaging.

III. Het wetenschappelijk eindpunt kan niet meer kan worden bereikt

Hier hoeft niets ingevuld te worden. Het is wel een **belangrijk aandachtspunt**. Bijvoorbeeld: door uitval kunnen geen significante resultaten worden behaald. Of de uitleesparameter is beïnvloed door externe factoren (bijvoorbeeld door ontstekingen ten gevolge van bijtonden door onderling vechtende muizen), waardoor het dier niet meer geschikt is om betrouwbare resultaten te behalen. Indien zich dit voordoet, teken het aan in het welzijnsdagboek en meldt het bij de IvD.

7. Maximaal te verwachten ongerief per experimentele groep

Geef hier per proefgroep aan wat het maximaal te verwachten ongerief is. Gebruik a.u.b. per proefgroep een aparte regel (zie ook onderstaand voorbeeld).

| Experimentele groep | Maximaal te verwachten ongerief | Onderbouwing ongerief (op basis van soort en aantal handelingen – zie Tabel 5.b., en klinische verschijnselen – zie Tabel 6.b.) |
|---------------------|---------------------------------|---|
| 1 | Ernstig | (zie totaal aan handelingen in Tabel 5.b. i.c.m. klinische verschijnselen t.g.v. AI virale challenge controle) |
| 2 | Matig | (zie totaal aan handelingen in Tabel 5.b. i.c.m. klinische verschijnselen t.g.v. AI virale challenge; hoge challenge dosis) |
| 3 | Matig | (zie totaal aan handelingen in Tabel 5.b. i.c.m. klinische verschijnselen t.g.v. AI virale challenge; lage challenge dosis) |

8. Zieke en dode dieren tijdens het experiment

1. Onverwacht zieke/dode dieren moeten altijd gemeld worden bij een medewerker van de proefdierlocatie en de IvD.
2. Onderzoek naar een mogelijke ziekte/doodsoorzaak wordt sterk aangeraden. Het resultaat van dit onderzoek kan helpen om ziekte/dood bij toekomstig onderzoek te voorkomen én het kan informatie opleveren die betrekking heeft op de gezondheidsstatus van andere dieren op de proefdierlocatie.

9. Bestemming van dieren na afloop van het experiment

Bestemming

Te maken keuze: euthanasie of hergebruik. In geval van het beschikbaar komen van surplus-proefdieren en de mogelijkheid voor hergebruik, dient bij 'toelichting indien hergebruik mogelijk is' o.a. de datum van beschikbaar komen vermeld te worden. In een klein deel van de gevallen kunnen dieren in aanmerking komen voor adoptie/herplaatsing. Zie [Adoptie](#). De onderzoeker meldt de dieren aan als surplus-proefdieren bij de IvD (info@ivd-utrecht.nl) 2 weken voor de datum van beschikbaar komen. Zie ook het [beleidsdocument over surplusdieren](#).

Euthanasiemethode

Te maken keuze: bijvoorbeeld muis/rat/vogel cervicale dislocatie. Indien de toegepaste methode niet vermeld staat, dan "anders, zie toelichting" kiezen en bij de toelichting de methode beschrijven. Houd er wel rekening mee dat de weergegeven methode strookt met a) de informatie die is gegeven in het projectvoorstel en b) de in [Annex IV van EU Richtlijn 2010/63/EU](#) genoemde methoden.

VI. Toelichting – Overzicht Risicovolle stoffen

Worden er biologische agentia (wel/niet-GG) en/of biologische producten en/of teststoffen en/of afwijkend voer en/of ioniserende straling gebruikt?

Alle formulieren voor Risico-Inventarisatie en -Evaluatie (RIE's) kunt u terugvinden op www.uu.nl/gdl. Alle RIE's worden beoordeeld op veiligheid voor mensen (medewerkers/onderzoekers), andere studies en milieu.

Agentianummer PRIS: Indien de risicovolle stof al eerder is beoordeeld, kunt u dit nummer vermelden, dit versnelt de beoordelingsprocedure, de RIE moet wel toegevoegd worden.

- A. Biologische agentia, zowel GG als niet-GG (micro-organismen, getransduceerde cellen/cellijnen). Voor de GG biologische agentia geldt dat de onderzoeker zelf verantwoordelijk is voor het aanvragen van een IG kennisgeving/vergunning en het bijhouden van het risicobeoordelingsverslag. Voor de wildtypes worden dezelfde veiligheidsniveaus en werkvoorschriften gehanteerd.
- B. Biologische producten van humane dan wel dierlijke afkomst (bijvoorbeeld organen, weefsels, cellen, cytokines, antilichamen) moeten gemeld worden om te kunnen beoordelen of ze een risico vormen voor de microbiologische status van de proefdierlocatie.
- C. Test-/hulpstoffen (toxische stoffen, cytostatica, farmaca, etc.). Specifieke informatie over de teststoffen is van belang om te beoordelen of er aanvullende maatregelen getroffen moeten worden om veilig te kunnen werken. Indien een MSDS (Material Safety Data Sheet (veiligheidsinfo van de leverancier), of in geval van farmaca een bijsluiter beschikbaar is, kan in de RIE hiernaar verwezen worden. Voeg de MSDS/bijsluiter toe.
- D. Afwijkend voer. Het GDL heeft vaste voerleveranciers, die voer mogen leveren. Indien voer wordt betrokken van een andere leverancier of speciale toevoegingen worden gedaan aan voer, moet beoordeeld worden of deze een risico vormen voor de microbiologische status van het GDL en/of veiligheid van medewerkers.
- E. Omschrijf hier eventuele mogelijke **bijwerkingen met bijbehorend ongerief** bij de dieren van de stoffen vermeld in A t/m D.
- F. Ioniserende straling. De toepassing van ioniserende straling valt onder het toezicht van de stralingsdeskundigen van GDL, DGK en UU.

Voor toepassing van zowel open als gesloten bronnen is een schriftelijke interne toestemming (SIT) nodig. Voor het toepassen van open bronnen zal meestal een nieuwe SIT aangevraagd moeten worden bij de coördinerend stralingsdeskundige van de UU, voor het gebruik van bestaande gesloten bronnen kan verwezen worden naar de van toepassing zijnde SIT's:

- C-boog GDL: 2578 09.065 GDL SIT BV Pulsera release 2-2 NZS92 toestel
- Rö-kabinet infectie unit GDL: 1797 DGK GDL SIT Therapie Smart 225 toestel
- micro CT-scanner GDL: 2903 DGK GDL SIT micro CT scanner toestel
- Vaste C-boog OK 6 GDL: 2919 DGK GDL SIT Allura Aper FD20 NZA 135 toestel

Voor een overzicht van alle SIT's, zie <https://uniteams.services.uu.nl/ubd/SBE/default.aspx>

VII. Toelichting - Registratie NVWA

Graag de codenummers volgens de NVWA-registratie voor de uitvoering van het werkprotocol voorlopig invullen in de tabel. Een toelichting op de codes staat vermeld op de laatste bladzijde. Na afloop van uitvoering van het werkprotocol dient u de codes uit deze tabel, na aanpassing aan de werkelijk opgetreden situatie (meer/minder ongerief dan verwacht, dieren die spontaan zijn overleden of zijn gedood vanwege het bereiken van een humaan eindpunt) over te nemen in het welzijnsevaluatieformulier. Het welzijnsevaluatieformulier dient u **binnen twee weken na afsluiting van het werkprotocol**, inclusief de tabel met in kolom 12 het **werkelijk ondervonden ongerief** naar de IvD en aan de proefdiercoördinator van uw eigen afdeling te sturen.