

Inventaris Wob-verzoek W17-18										
nr.	document NTS 2016577	wordt verstrekt				weigeringsgronden				11.1
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g		
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	Projectvoorstel			x						
3	Niet-technische samenvatting oud			x						
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1			x						
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2			x						
6	DEC-advies				x		x	x		
7	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
8	Verzoek en reactie aanvulling I				x		x	x		
9	Niet-technische samenvatting nieuw	x								
10	Verzoek en reactie aanvulling II				x		x	x		
11	Verzoek en reactie aanvulling III				x		x	x		
12	Advies CCD		x							x
13	Beschikking en vergunning				x		x	x		

31 MEI 2016



## Aanvraag Projectvergunning Dierproeven Administratieve gegevens

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

### 1 Gegevens aanvrager

1.1	Heeft u een deelnemernummer van de NVWA? <i>Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Ja > Vul uw deelnemernummer in 22400 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen	
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie	Boehringer Ingelheim Animal Health Operations bv
		Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[REDACTED]
		KvK-nummer	55530133
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. <i>Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.</i>	Straat en huisnummer	J.C. van Houtenlaan 36
		Postbus	postbus 36 (1380AA Weesp)
		Postcode en plaats	1381CP Weesp
		IBAN	NL52DEUT0265175240
		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Boehringer Ingelheim AHO
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	[REDACTED] <input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.
		Functie	[REDACTED]
		Afdeling	Animal Investigations Group
		Telefoonnummer	[REDACTED]
		E-mailadres	[REDACTED]
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	(Titel) Naam en voorletters	<input type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.
		Functie	
		Afdeling	
		Telefoonnummer	
		E-mailadres	

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

## 2 Over uw aanvraag

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

## 3 Over uw project

- 3.1 Wat is de geplande start- en einddatum van het project?
- |            |              |
|------------|--------------|
| Startdatum | 1 - 6 - 2016 |
| Einddatum  | 1 - 6 - 2021 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Vermindering van antibiotica-resistente bacteriën in kippen
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- |             |                           |
|-------------|---------------------------|
| Naam DEC    | DEC BIAHO                 |
| Postadres   | postbus 36 (1380AA Weesp) |
| E-mailadres |                           |

## 4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?  Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1187 Lege  
 Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.  
*Bij een eenmalige incasso geeft u toestemming aan de CCD om eenmalig het bij 4.1 genoemde bedrag af te schrijven van het bij 1.2 opgegeven rekeningnummer.*  
 Via een eenmalige incasso  
 Na ontvangst van de factuur

## 5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

- Projectvoorstel  
 Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

- Melding Machtiging  
 *bijlagen*

## 6 Ondertekening

- 6.1 Print het formulier uit, onderteken het en stuur het inclusief bijlagen via de beveiligde e-mailverbinding naar de CCD of per post naar:

Centrale Commissie  
 Dierproeven  
 Postbus 20401  
 2500 EK Den Haag

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.7). De ondergetekende verklaart:

- dat het projectvoorstel is afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn.
- dat de personen die verantwoordelijk zijn voor de opzet van het project en de dierproef, de personen die de dieren verzorgen en/of doden en de personen die de dierproeven verrichten voldoen aan de wettelijke eisen gesteld aan deskundigheid en bekwaamheid.
- dat de dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU, behalve in het voorkomende geval de in onderdeel F van de bijlage bij het bij de aanvraag gevoegde projectvoorstel gemotiveerde uitzonderingen.
- dat door het ondertekenen van dit formulier de verplichting wordt aangegaan de leges te betalen voor de behandeling van de aanvraag.
- dat het formulier volledig en naar waarheid is ingevuld.

Naam

Functie

Plaats

Weesp

Datum

*30 - mei* 2016

Handtekening



## Format Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproever te schrijven
- Bij dit format hoort de bijlage Beschrijving dierproeven. Per type dierproef moet u deze bijlage toevoegen.
- Meer informatie over het projectvoorstel vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul de titel van het project in. **Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae**

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Algemene projectbeschrijving

#### 3.1 Achtergrond

Licht het project toe. Beschrijf de aanleiding, de achtergrond en de context. Besteed aandacht aan de bij vraag 2 aangekruiste categorieën.

- Geef in geval van 'wettelijk vereiste dierproeven' aan welke wettelijke eisen (in relatie tot beoogd gebruik en markttoelating) van toepassing zijn.
- Geef in geval van 'routinematige productie' aan welk(e) product(en) het betreft en voor welke toepassing(en).
- Geef in geval van 'hoger onderwijs of opleiding' aan waarom in dit project, in relatie tot het opleidingsprogramma en eindtermen, is gekozen voor dierproeven.

[201605]

**Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) en AmpC beta-lactamase (AmpC) zijn groepen enzymen die door bacteriën gemaakt worden (de ESBL-vormende bacteriën). Deze enzymen zijn in staat de antibioticagroepen cefalosporine, cephamycine en penicilline (de  $\beta$ -lactamantibiotica) te hydrolyseren, waardoor deze antibiotica, waaronder sommige 3<sup>e</sup> generatie antibiotica, onwerkzaam worden. ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën lijken in toenemende mate in kippen voor te komen, en kunnen als zoonose een bedreiging voor de volksgezondheid vormen omdat ze resistent zijn tegen antibiotica. In samenwerking met diverse universiteiten, en gesubsidieerd door de Duitse overheid, wordt gezocht naar een oplossing voor het reduceren van ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën in deze dieren. Het doel van dit project is het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. Voor dit doel moet allereerst een kolonisatie model van onbehandelde dieren worden ontwikkeld en vervolgens de werkzaamheid van diverse cocktails van bacteriën in verschillende doseringen op de reductie van ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën worden getest.**

### **3.2 Doel**

Beschrijf de algemene doelstelling en haalbaarheid van het project.

- In het geval het project gericht is op één of meer onderzoeksdoelen: op welke vra(a)g(en) dient dit project antwoord(en) te verschaffen?
- In geval het een ander dan een onderzoeksdoel betreft: in welke concrete behoefte voorziet dit project?

**De doelstelling van dit project is het reduceren van ESBL/AmpC producerende enterobacteriën in kippen door middel van een cocktail van bacteriën die aan eendagskuikens kan worden gegeven.**

### **3.3 Belang**

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

**ESBL/AmpC producerende enterobacteriën vormen een groot risico voor de volksgezondheid omdat deze bacteriën humaan een infectie kunnen veroorzaken maar resistent zijn tegen 3<sup>e</sup>-generatie antibiotica.**

### **3.4 Onderzoeksstrategie**

3.4.1 Geef een overzicht van de algemene opzet van het project (strategie).

**Allereerst wordt een kolonisatie model in onbehandelde broilers ontwikkeld waarna vervolgens de werkzaamheid van diverse cocktails van bacteriën in verschillende doseringen kan worden getest.**

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

#### **Zie 3.4.1**

3.4.3 Beschrijf en benoem de logische samenhang van deze verschillende onderdelen en de eventuele fasering in de uitvoering. Vermeld eventuele mijlpalen en keuzemomenten.

Het kolonisatiemodel (bijlage 3.4.4.1) is nodig om het effect van de verschillende cocktails te kunnen onderzoeken in bijlage 3.4.4.2. Na het vaststellen van een model worden twee trials van bijlage 3.4.4.2 uitgevoerd, waarna de resultaten aan de DEC worden voorgelegd ter beoordeling van de gekozen groepsgrootte en proefopzet. Naar aanleiding van de resultaten kan de proefopzet in de overgebleven trials van 3.4.4.2 worden aangepast in overleg met de DEC.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	<b>201605.1 Colonization ability and kinetics of ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae</b>
2	<b>201605.2 Reduction/inhibition of colonization with ESBL-producer with probiotic strains</b>
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



## Format

### Niet-technische samenvatting

- Dit format gebruikt u om uw niet-technische samenvatting te schrijven
- Meer informatie over de niet-technische samenvatting vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project **Vermindering van antibiotica-resistente bacteriën in kippen**
- 1.2 Looptijd van het project **5 jaar**
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) **ESBL / antibiotica / resistentie/ kippen**

### 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.
- U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.*
- Fundamenteel onderzoek
- Translationeel of toegepast onderzoek
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- Hoger onderwijs of opleiding
- Forensisch onderzoek
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

### 3 Projectbeschrijving

- 3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)
- Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) en AmpC beta-lactamase (AmpC) zijn groepen enzymen die door bacteriën gemaakt worden (de ESBL/AmpC-producerende bacteriën). Deze enzymen zijn in staat belangrijke antibioticagroepen te inactiveren, waardoor deze antibiotica, onwerkzaam worden. ESBL/AmpC-producerende bacteriën komen voor in kippen en kunnen een bedreiging voor de volksgezondheid vormen omdat ze resistent zijn tegen antibiotica. In dit project wordt gezocht naar een oplossing door het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens als startflora voor het darmstelsel zodat ESBL/AmpC-producerende bacteriën geen kans krijgen om te gaan groeien.**



- |     |   |  |
|-----|---|--|
| 3.2 | Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? | <b>De opbrengst van dit project is het vinden van een oplossing voor het voorkomen van ESBL/AmpC-producerende bacteriën in kippen zodat de kans dat mensen besmet raken met deze bacteriën, die niet kunnen worden bestreden met antibiotica, afneemt.</b> |
| 3.3 | Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?  | <b>Diersoort: Kippen<br/>Maximaal 2460 dieren</b>  |
| 3.4 | Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?                                     | <b>Kippen worden zelf niet ziek van ESBL/AmpC-producerende bacteriën en derhalve worden geen negatieve gevolgen verwacht voor het welzijn van de proefdieren.</b>  |
| 3.5 | Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?   | <b>Matig ongerief: maximaal 2460 dieren</b>  |
| 3.6 | Wat is de bestemming van de dieren na afloop?   | <b>De dieren worden in het kader, of na afloop van de dierproef gedood.</b>  |

## 4 Drie V's

- |     |  |  |
|-----|--|--|
| 4.1 | <b>Vervanging</b><br>Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.     | <b>Het onderzoek naar de groei van bacteriën in het maag-darmstelsel van kippen kan alleen worden uitgevoerd in levende kippen.</b>  |
| 4.2 | <b>Vermindering</b><br>Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.   | <b>De groepsgrootte is gekozen zodat voldoende informatie kan worden gekregen om een goed middel te ontwikkelen. Keuzemomenten zijn in het project ingebouwd om het aantal dieren per groep beter te kunnen afstemmen.</b> |
| 4.3 | <b>Verfijning</b><br>Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project. | <b>Kippen zijn het doeldier en kunnen niet worden vervangen voor een andere diersoort.</b>   |

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

**De dieren worden dagelijkse klinisch geïnspecteerd en bij ziekte of aantasting van het welzijn worden de inspecties opgevoerd zodat het humane eindpunt beter kan worden bepaald.**

**De dierproeven worden uitgevoerd door bevoegd en competent personeel.**

## **5** In te vullen door de CCD

Publicatie datum

Beoordeling achteraf

Andere opmerkingen



## Bijlage

### Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

#### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer     | Type dierproef             |
|----------------|----------------------------|
| <b>3.4.4.1</b> | <b>Toegepast onderzoek</b> |

*Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

#### 2 Beschrijving dierproeven

##### A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

##### [201605.1 Colonization ability and kinetics of ESBL/AmpC-producing Enterobacteriaceae]

Voor het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriaceae kan worden gereduceerd, is het noodzakelijk een kolonisatie model te ontwikkelen waarmee de mate van kolonisatie van verschillende enterobacteriën in het doeldier kan worden gekwantificeerd en gestandaardiseerd. Voor dit doel worden broilers, welke vrij zijn van ESBL/AmpC-producerende bacteriën, behandeld met verschillende Enterobacteriaceae isolaten, en wordt van de dieren op verschillende momenten swabs genomen om een geschikt moment van sample nemen te bepalen, en dieren voor sectie aangeboden om kolonisatie van ESBL/AmpC-producerende bacteriën in de interne organen te bepalen.

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

**Maximaal zes groepen van 30 broilers, welke vrij zijn van ESBL/AmpC-producerende bacteriën, worden op 2 dagen leeftijd behandeld met verschillende Enterobacteriaceae isolaten. Op dag 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, en 16 dagen leeftijd worden cloacale swabs genomen. Op dag 16 wordt van alle dieren bloed afgenomen en worden de dieren aangeboden voor sectie. Indien gedurende de dierproef dieren een klinisch beeld zou kunnen gaan vertonen, kunnen deze dieren worden geëuthanaseerd en aangeboden voor sectie.**

Geef aan welke overwegingen en statistische methoden worden gebruikt om het aantal benodigde dieren tot

een minimum te beperken.

**Het aantal dieren is nodig om de mate van kolonisatie te kunnen beoordelen. Omdat de kolonisatie in broilers nog niet is gekwantificeerd is gekozen voor 30 dieren per groep waarbij rekening is gehouden met non-responders en variatie tussen dieren. Na de eerste twee trials zal bekeken worden of het aantal swabmomenten en aantal dieren kan worden aangepast en afgestemd met de IvD.**

#### **B. De dieren**

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

**Kip is het doeldier; Maximaal 300 broilers (welke vrij van ESBL/AmpC-producerende bacteriën) in totaal (30 per trial voor trial 1 en 2; en maximaal 60 dieren per trial voor trail 3 - 6)**

#### **C. Hergebruik**

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

#### **D. Vervanging, vermindering en verfijning**

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welk keuzes daarbij zijn gemaakt.

**Het aantal dieren is nodig om, rekening houdend met non-responders en variatie, voldoende informatie te genereren van de mate van kolonisatie door de verschillende isolaten. Het aantal dieren per groep en aantal swabmomenten kan worden aangepast na de eerste twee trials en wordt afgestemd met de IvD.**

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

**Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.**

### **Herhaling en duplicering**

#### **E. Herhaling**

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.

**Het ontwikkelen van een gestandaardiseerd kolonisatiemodel in broilers is in deze vorm niet eerder uitgevoerd en/of gepubliceerd.**

### **Huisvesting en verzorging**

#### **F. Huisvesting en verzorging**

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

#### **G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest**

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

### **Ongeriefinschatting/humane eindpunten**

#### **H. Pijn en pijnbestrijding**

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

#### **I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen**

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

**Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; toediening oraal; 9 x cloacale swab en fixatie; 1x bloedafname.**

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

**Zie boven**

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

**Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.**

#### **J. Humane eindpunten**

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

**X** Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

### **K. Classificatie van ongerief**

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

**Matig ongerief 300 dieren**

### **Einde experiment**

#### **L. Wijze van doden**

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

**X** Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

**Dieren kunnen niet worden hergebruikt want aangeboden voor sectie.**

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

**X** Ja



## Bijlage Beschrijving dierproeven

- Deze bijlage voegt u bij uw projectvoorstel dierproeven.
- Per type dierproef moet u deze bijlage invullen en toevoegen.
- Meer informatie vindt u op de website [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl).
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

### 1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **22400**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **BIAHO bv**
- 1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in.
- | Volgnummer      | Type dierproef             |
|-----------------|----------------------------|
| <b>3.4.4.2.</b> | <b>Toegepast onderzoek</b> |

*Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.*

### 2 Beschrijving dierproeven

#### A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

#### [201605.2 Reduction/inhibition of colonization with ESBL-producer with probiotic strains]

**Het doel van deze proef is het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende bacteriën kan worden gereduceerd. Voor dit doel worden eendags broilers met een cocktail van bacteriën (varianties A - F) in verschillende doseringen via spray of oraal geïnoculeerd waarna een dag post inoculatie de dieren oraal worden behandeld met een ESBL/AmpC producerende enterobacterie (van 3.4.4.1.). Met behulp van swabs, serum, en sectie, afhankelijk van resultaten van 3.4.4.1., wordt de mate van reductie van uitscheiding van ESBL/AmpC producerende bacteriën gekwantificeerd.**

Beschrijf de beoogde behandeling van de dieren (inclusief de aard, de frequentie en de duur van de behandelingen waaraan de dieren worden blootgesteld) en onderbouw de gekozen aanpak.

**Maximaal zes dierproeven worden uitgevoerd waarin per dierproef 30 tot maximaal 60 broilers (afhankelijk van de resultaten van 3.4.4.1.) per groep, welke vrij zijn van ESBL/AmpC producerende bacteriën, worden geïnoculeerd op één dag leeftijd met één van de zes (A - F) cocktails van bacteriën in verschillende doseringen.**

**Op twee dagen leeftijd worden de dieren behandeld met een ESBL/AmpC producerende enterobacterie isolaat (van 3.4.4.1).**

**In totaal worden per dierproef (6 maximaal) 6 groepen van 60 dieren gebruikt.**

**Op verschillende dagen tot maximaal 28 dagen leeftijd worden cloacale swabs afgenomen. Op verschillende dagen kunnen dieren worden geëuthanaseerd nadat 1 -2 ml bloed is afgenomen**

waarna sectie wordt uitgevoerd. Op 28 dagen leeftijd worden alle overgebleven dieren geëuthanaseerd nadat 1 – 2 ml bloed is afgenomen en vervolgens aangeboden voor sectie. Swab- en sectiemomenten worden pas bepaald na dierproef 3.4.4.1. omdat nog niet bekend is wanneer het beste moment van swabs nemen of sectie is.

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

**Het aantal dieren is nodig om de mate van kolonisatie te kunnen beoordelen, rekening houdend met non-responders en variatie tussen dieren. Het aantal dieren per groep en aantal swabmomenten wordt bepaald na modelontwikkeling in 3.4.4.1. Na twee trials worden de resultaten voorgelegd aan de DEC en wordt voor trial 3 – 6 afgestemd hoeveel dieren per groep worden gebruikt.**

#### **B. De dieren**

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

**Kip is het doeldier; maximaal (6x6x60) 2160 broilers (welke vrij van ESBL/AmpC-producerende bacteriën) in totaal.**

#### **C. Hergebruik**

Is er hergebruik van dieren?

Nee, ga door met vraag D.

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

Is er in het voorgaande of in het geplande gebruik sprake van (of een risico van) ernstig ongerief?

Nee

Ja > Geef aan op basis van welke overwegingen hergebruik in dit geval acceptabel wordt geacht.

#### **D. Vervanging, vermindering en verfijning**

Laat zien hoe de toepassing van methoden voor vervanging, vermindering en verfijning zijn meegewogen bij het bepalen van de experimentele strategie, de keuze van de dieren en de opzet van de dierproef en welke keuzes daarbij zijn gemaakt.

**Het aantal dieren is nodig om, rekening houdend met non-responders, voldoende informatie te genereren van de mate van kolonisatie door de verschillende isolaten. Na twee trials worden de resultaten voorgelegd aan de DEC. Wanneer blijkt dat minder dieren en minder sample momenten nodig zijn, wordt dit aangepast voor trial 3 – 6.**

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

**Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in een study report. Dieren worden gehuisvest in een dierfaciliteit met onder andere een onderdrukregime, HEPA gefilterde toe-en afvoer van lucht, desinfectie van afval, en met douche/kledingvoorschriften.**

## **Herhaling en duplicering**

#### **E. Herhaling**

Geef aan hoe is nagegaan of deze dierproeven niet al eerder zijn uitgevoerd. Indien van toepassing geef aan waarom duplicatie noodzakelijk is.



**Het ontwikkelen van een cocktail voor het reduceren van kolonisatie van ESBL/AmpC producerende bacteriën is in deze vorm niet eerder uitgevoerd en gepubliceerd.**

## **Huisvesting en verzorging**

### **F. Huisvesting en verzorging**

Worden de dieren anders dan volgens de eisen in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest en/of verzorgd?

Nee

Ja > Geef, indien dit kan resulteren in nadelige effecten op het dierenwelzijn, aan op welke wijze de dieren worden gehuisvest en verzorgd en motiveer de keuze om af te wijken van de eisen in bovengenoemde bijlage III.

### **G. Plaats waar de dieren worden gehuisvest**

Worden de dierproeven geheel of gedeeltelijk uitgevoerd bij een inrichting die niet onder de rechtstreekse verantwoordelijkheid van een instellingsvergunninghouder Wod valt?

Nee > Ga verder met vraag H.

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

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

## **Ongeriefinschatting/humane eindpunten**

### **H. Pijn en pijnbestrijding**

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

Nee > Ga verder met vraag I.

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

Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

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

### **I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen**

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

**Fixatie voor toepassen identificatie door middel van wing-tags; toediening spray en oraal; cloacale swabs en fixatie; 1x bloedafname.**

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

#### **Zie boven**

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

**Dieren die ernstige klinische verschijnselen vertonen met als gevolg dat deze dieren onnodig lijden door het niet kunnen uitvoeren van normaal gedrag zullen worden geëuthanaseerd. Dieren die lichamelijk letsel oplopen (bijvoorbeeld na aangepikt te zijn) waardoor normaal gedrag niet meer mogelijk is zullen indien onbehandelbaar worden geëuthanaseerd. Alle dieren worden gedurende de studie dagelijks klinische beoordeeld, of frequenter indien nodig, om zo tot een**

**beter humaan eindpunt te komen. Alle inspecties en/of beoordelingen worden opgenomen in het study report.**

**J. Humane eindpunten**

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

Nee > Ga verder met vraag K.

Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

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

**K. Classificatie van ongerief**

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

**Matig ongerief 2160 dieren**

**Einde experiment**

**L. Wijze van doden**

Worden de dieren als onderdeel van het experiment of na afloop van het experiment gedood?

Nee

Ja > Geef aan waarom het doden van dieren als eindpunt essentieel is voor deze proef.

**Dieren kunnen niet worden hergebruikt want aangeboden voor sectie.**

Wordt er een methode(n) van doden uit bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU toegepast?

Nee > Beschrijf de euthanasiemethode en onderbouw de keuze hiervoor.

Ja

# Format DEC-advies

---

*Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de bijbehorende toelichting, waarin elke stap in het beoordelingsproces wordt toegelicht*

## A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer  
Nog niet bekend
2. Titel van het project  
Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae
3. Titel van de NTS  
Vermindering van antibiotica-resistente bacteriën in kippen
4. Type aanvraag:  
 nieuwe aanvraag projectvergunning
5. Contactgegevens DEC:
  - DEC BI Weesp
  - [REDACTED]
  - [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
  - ontvangen door DEC 24 maart 2016
  - aanvraag compleet 24 maart 2016
  - in vergadering besproken 04 april 2016
  - aanpassing aanvraag 30 mei 2016
  - advies aan CCD 30 mei 2016
7. Eventueel horen van aanvrager  
In vergadering van 04 april 2016 heeft de onderzoeker het project toegelicht en vragen van de DEC beantwoord  
Plaats: Weesp  
Aantal aanwezige DEC-leden: 6, 1 lid heeft via email en telefonisch inbreng gehad  
Aanwezige (namens) aanvrager: [REDACTED]

Strekking van de vragen en antwoorden:

Project

Vraag DEC: is het niet beter om germ free dieren te gebruiken in plaats van dieren met een beperkte SPF status? Antwoord onderzoeker: nee, het is juist de bedoeling om te onderzoeken of een bacterie cocktail de uitscheiding van antibiotica resistente bacteriën onder normale microbiota condities kan beperken.

30 mei 2016

Vraag DEC: zijn er vergelijkbare modellen in andere diersoorten en zijn die toepasbaar voor de kip?

Antwoord onderzoeker: ja, er zijn wel modellen in andere diersoorten maar de maag-darm anatomie en fysiologie van de kip is geheel anders en daarom is dit niet vertaalbaar naar de kip.

Vraag DEC: bestaan de cocktails alleen uit bacteriën of ook uit schimmels? Antwoord onderzoeker: er worden alleen bacteriën gebruikt voor de cocktails.

Vraag DEC: in de aanvraag wordt vermeld dat er gewerkt gaat worden met een spray toediening en/of een orale toediening, waar is dat op gebaseerd? Antwoord onderzoeker: de marketing afdeling wil graag een spray applicatie vanwege het toedieningsgemak maar het is niet zeker dat dit haalbaar is. Daarom is de optie van orale toediening ook meegenomen.

Vraag DEC: er worden in de aanvraag 6 trials genoemd, wat zijn de verschillen tussen de trials?

Antwoord onderzoeker: er worden verschillende toedieningsroutes en verschillende formuleringen getest die verdeeld worden over de verschillende trials, inhoudelijk zijn er niet echt verschillen.

Vraag DEC: hoe wordt bepaald of het model geschikt is en of het product succesvol is? Antwoord onderzoeker: het model moet uitscheiding van ESBLproducerende bacteriën laten zien en het product moet die uitscheiding onderdrukken.

#### Bijlage 3.4.4.1

Vraag DEC: hoe wordt bepaald dat de kippen vrij zijn van ESBLproducerende bacteriën? Antwoord onderzoeker: aan de hand van het certificaat van de moederdieren.

Vraag DEC: zou het niet beter zijn om antibioticum toe te voegen om zodoende de ESBL producerende bacteriën een concurrentie voordeel te geven? Antwoord onderzoeker: dat zit niet in de huidige opzet van het project en het is bij de onderzoeker niet bekend of het nodig of nuttig is.

Vraag DEC: waarom wordt bloed afgenomen en welke bepalingen worden gedaan op het bloed?

Antwoord onderzoeker: er is nog niet heel veel bekend over dit onderwerp en mogelijk worden er nog metingen gevraagd in bloed. Mochten er geen relevante te testen parameters worden vastgesteld dan zal de bloedafname vervallen.

#### Bijlage 3.4.4.2

Vraag DEC: hoe specifiek is het product als het op dit model getest is voor alleen werkzaamheid in dit model. Is het resultaat vertaalbaar naar de praktijk waarbij wellicht hele andere stammen ESBLproducerende bacteriën betrokken zijn en dieren van een andere leeftijd? Antwoord onderzoeker: dat is bij de onderzoeker niet bekend.

Het horen van de aanvrager heeft geleid tot aanpassing van de aanvraag:

Project

In de aanvraag worden termen (zoals ESBL) gebruikt die beter uitgelegd moeten worden om de aanvraag beter leesbaar te maken. Daarbij dient ook beter benoemd te worden dat er bacterie preparaten toegediend worden en niet producten van bacteriën.

De tekst onder 3.4.3 kan beter positief in plaats van negatief geformuleerd worden.

De ESBLproducerende bacteriën moeten beschouwd worden als zoönose, dit dient in het protocol

30 mei 2016  
vermeld te worden.

Er moet duidelijker beschreven worden dat met de term SPF dieren bedoeld wordt dat ze vrij zijn van ESBLproducerende bacteriën.

#### Bijlage 3.4.4.2

De fasering van het project en de strategie met keuze criteria tussen de verschillende trials moeten duidelijker beschreven worden.

8. Correspondentie met de aanvrager  
Niet van toepassing
9. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC)  
Niet van toepassing

## **B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)**

1. Het project is vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag
3. De DEC is beperkt competent om hierover te adviseren (zie C1)
4. De contact persoon van de DEC [REDACTED] is ook de gemachtigde van de vergunninghouder maar is geen lid van de DEC en neemt ook niet deel aan de besluitvorming van de DEC.

## **C. Beoordeling (inhoud):**

1. Het project is:
  - ⊖ uit wetenschappelijk oogpunt verantwoord. Het project heeft een subsidie van de Duitse overheid en is in samenwerking met universiteiten. Daarom wordt door de DEC verwacht dat er extern sprake is van wetenschappelijke toetsing van het project. De DEC zelf is niet in staat om op dit moment de wetenschappelijke kwaliteit van de aanvraag te toetsen en ook binnen de IvD is onvoldoende expertise om tot een volledige toetsing te komen. Daarom heeft de DEC besloten om tijdens het project een terugrapportage te eisen zodat lopende het project getoetst kan worden of de uitgangspunten en aannames correct blijken te zijn (zie voorwaarden).
2. De in de aanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) is / zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling(en)
3. De DEC onderschrijft het belang van de doelstelling. Het belang is substantieel omdat het beoogde product een grote relevantie heeft voor voedselveiligheid en zou moeten resulteren in beperking van antibioticaresistentie van bacteriën bij humane patienten.

4. De gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De haalbaarheid van het project is moeilijk te beoordelen. Er is in Weesp en Hannover (uitvoerende laboratoria) weinig ervaring met dit onderwerp. Ook vanwege de moeilijk te beoordelen haalbaarheid is het evaluatiemoment ingebouwd (zie voorwaarden).
5. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
6. Het ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De DEC komt tot dezelfde inschatting van het ongerief. Er is geen sprake van een dierziekte of van het aanbrengen van ongerief bij de dieren. Het project is slechts gericht op het beperken van uitscheiding van antibiotica resistente bacteriën.
7. Er zijn geen methoden die de voorgestelde dierproeven geheel of gedeeltelijk zouden kunnen **vervangen**.
8. In het project wordt optimaal tegemoet gekomen aan de vereiste van de **vermindering** van dierproeven. Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. De aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om dit te beoordelen. Wel is in het evaluatiemoment opgenomen dat na 2 trials zoals beschreven in bijlage 3.4.4.2 wordt gekeken naar het optimale aantal dieren per groep. Mochten daar mogelijkheden toe zijn dan zal vanaf de evaluatie wellicht het aantal dieren gereduceerd kunnen worden. Het is echter ook niet uit te sluiten dat op basis van de evaluatie het aantal dieren vergroot moet worden.
9. Het project is in overeenstemming met de vereiste van de **verfijning** van dierproeven en het project is zo opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Er is geen sprake van belangwekkende milieueffecten. Wel is in het evaluatiemoment opgenomen dat na enkele testen zoals beschreven in bijlage 3.4.4.2 wordt gekeken naar de optimale proefopzet. Mochten daar mogelijkheden toe zijn dan zal vanaf de evaluatie wellicht het experiment verfijnd worden.
10. De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

## **D. Ethische afweging**

De doeleinden van het project rechtvaardigen het voorgestelde gebruik van dieren, de schade in de vorm van lijden, pijn en angst bij dit aantal dieren wordt gerechtvaardigd door het verwachte resultaat. Dit oordeel is gebaseerd op een

30 mei 2016

substantieel belang en een gering verwacht ongerief, ondanks een onduidelijke wetenschappelijke kwaliteit en haalbaarheid. Het is een consensus besluit.

Deze afweging is gebaseerd op de onder A7 beschreven overwegingen, het onder C3 beschreven belang, de onder C4 beschreven haalbaarheid en het onder C6 beschreven ongerief.

## E. Advies

### 1. Advies aan de CCD

De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:

- De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is
- De volgende doorslaggevende ethische bezwaren
- De volgende tekortkomingen in de aanvraag

De DEC adviseert de vergunning te verlenen onder de volgende voorwaarden

- Op grond van het wettelijk vereiste dient de projectleider bij beëindiging van het project een beoordeling achteraf aan te leveren die is afgestemd met de IvD.
- Voor de uitvoering van dit project is tevens een ministeriële ontheffing vereist
- Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden

☒ De DEC adviseert de vergunning te verlenen

### 2. Het uitgebrachte advies is genomen op basis van consensus.





> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV  
(BIAHO)

Postbus Postbus 36  
1380 AA WEESP



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

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

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD224002016577

**Bijlagen**

2

Datum 1 juni 2016

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 30 mei 2016.

Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD224002016577. Gebruik dit nummer wanneer u contact met de CCD opneemt.

**Wacht met de uitvoering van uw project**

Als wij nog informatie van u nodig hebben dan ontvangt u daarover bericht. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn bijgeschreven op de rekening van de CCD. U ontvangt binnen veertig werkdagen een beslissing op uw aanvraag. Als wij nog informatie van u nodig hebben, wordt deze termijn opgeschort. In geval van een complexe aanvraag kan deze termijn met maximaal vijftien werkdagen verlengd worden. U krijgt bericht als de beslisperiode van uw aanvraag vanwege complexiteit wordt verlengd. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

**Factuur**

Bijgaand treft u de factuur aan voor de betaling van de leges. Wij verzoeken u de leges zo spoedig mogelijk te voldoen, zodat we uw aanvraag in behandeling kunnen nemen. Is uw betaling niet binnen dertig dagen ontvangen, dan kan uw aanvraag buiten behandeling worden gesteld. Dit betekent dat uw aanvraag niet beoordeeld wordt en u uw project niet mag starten.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

### **Gegevens aanvrager**

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 22400

Naam instelling of organisatie: Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV (BIAHO)

Naam portefeuillehouder of  
diens gemachtigde:

KvK-nummer: 55530133

Postbus: Postbus 36

Postcode en plaats: 1380AA WEESP

IBAN: NL52DEUT0265175240

Tenaamstelling van het  
rekeningnummer: Boehringer Ingelheim AHO

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam:

Functie:

Afdeling: Animal Investigations Group

Telefoonnummer:

E-mailadres:

**Over uw aanvraag**

Wat voor aanvraag doet u?  Nieuwe aanvraag  
 Wijziging op een (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn  
 Melding op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het dierenwelzijn

**Over uw project**

Geplande startdatum: 1 juni 2016  
Geplande einddatum: 1 juni 2021  
Titel project: Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae  
Titel niet-technische samenvatting: Vermindering van antibiotica-resistente bacterieën in kippen  
Naam DEC: DEC BIAHO  
Postadres DEC: Postbus 36 (1380AA Weesp)  
E-mailadres DEC: [REDACTED]

**Betaalgegevens**

De leges bedragen: € 1.187,-  
De leges voldoet u: na ontvangst van de factuur

**Checklist bijlagen**

Verplichte bijlagen:  Projectvoorstel  
 Beschrijving Dierproeven  
 Niet-technische samenvatting  
Overige bijlagen:  DEC-advies

**Ondertekening**

Naam: [REDACTED]  
Functie: [REDACTED]  
Plaats: Weesp  
Datum: 30 mei 2016



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV  
(BIAHO)

Postbus Postbus 36

1380 AA WEESP



**Centrale Commissie  
Dierproeven**

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

**Onze referentie**

Aanvraagnummer  
AVD224002016577

**Bijlagen**

2

Datum 1 juni 2016

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

**Factuur**

Factuurdatum: 1 juni 2016

Vervaldatum: 1 juli 2016

Factuurnummer: 16700577

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD224002016577	€ 1.187,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL41RBOS 056.999.6317 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

**Van:** [REDACTED]  
**Verzonden:** maandag 5 september 2016 12:01  
**Aan:** info@zbo-ccd.nl  
**Onderwerp:** RE: Aanvulling AVD224002016577  
**Bijlagen:** 201605 NTS 22400 - Copy.docx

**Categorieën:** Dossier: [REDACTED]

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Woensdag 6 juli en dinsdag 12 juli ontving ik het verzoek tot verhelderen van enkele onduidelijkheden in de aanvraag voor een projectvergunning met aanvraagnummer AVD224002016577. De verschillende vragen zullen hieronder toegelicht worden.

**Vraag:** In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

**Antwoord:** *Het ongerief had moeten worden ingeschaald op licht ongerief en is gecorrigeerd in de twee bijlagen en in de NTS (alleen een gecorrigeerde NTS als word document is toegevoegd aan deze email).*

**Vraag:** Bijlage Dierproeven 1 & 2: Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

**Antwoord:** *De herkomst van de dieren is Ross broilers (hennen en hanen) welke getest zijn op afwezigheid van ESBL's.*

**Vraag:** U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

**Antwoord:** *Vervanging: Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort omdat geen alternatief beschikbaar is. Verfijning: De dierproeven worden door gekwalificeerd en kundig personeel uitgevoerd.*

**Vraag:** U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

**Antwoord:** *Het gebruik van humane eindpunten wordt toegepast wanneer dieren lichamelijk letsel hebben opgelopen (bijvoorbeeld door aangepikt te zijn) en niet meer in staat zijn om normaal gedrag (inname van water en voer) te vertonen. De kans op het behalen van deze criteria zullen verwaarloosbaar klein zijn omdat de behandeling an sich geen invloed zal hebben op het welzijn van de dieren, en de huisvesting goed is afgestemd op de behoefte van de dieren.*

**Vraag:** Bijlage Dierproeven 1: U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

**Antwoord:** *Na de eerste twee trials wordt geëvalueerd of het aantal dieren van 30 per groep voldoende zal zijn om statistisch relevante data te kunnen verzamelen. Het zou kunnen dat het aantal dieren per groep na de eerste twee trials af kan nemen, maar de IvD en de DEC gaf het advies om ook de mogelijkheid in te bouwen om het aantal dieren per groep te kunnen vergroten tot maximaal 60 per groep indien dit nodig zou moeten zijn om betrouwbare data te verkrijgen. Het aantal van 60 dieren per groep voor trial 4, 5, en 6 is dus het maximaal aantal dieren per groep dat zou kunnen worden gebruikt.*

**Vraag:** In aanvulling op bovenstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitbreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in

andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

*Antwoord: Het projectvoorstel is opgezet omdat de volksgezondheid wordt bedreigd door de toegenomen aanwezigheid van antibiotica resistente bacterien in vlees (EFSA journal 2012: 10(6). Scientific opinion on the public hazards to be covered by inspection of meat; EFSA journal 2016. The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014). Verschillende papers beschrijven de mogelijkheid tot het reduceren van ESBL's in kippen door middel van microbiota transplantatie (Nuotio et al., Effect of competitive exclusion in reducing the occurrence of E. Coli producing ESBL's in the ceca of broiler chickens; Braukmann et al., Combination of competitive exclusion and immunisation with a live Salmonella vaccine in newly hatched chickens. Res Vet Science 107 (2016) 34 – 41; Hofacre et al., Effect of a commercial competitive exclusion culture on reduction of colonization of an antibiotic resistant pathogenic E. coli in day-old broiler chickens. Avian Dis 46: 198 – 202 (2002); Yin et al., Exposure of different bacterial inocula to newborn chicken affects gut microbiota development and ileum gene expression. ISME journal (2010). Het doel van dit project is daarom het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. De beperkte beschikbare kennis in andere diersoorten is echter moeilijk te vertalen naar de kip vanwege het diersoortspecifieke aspect van microbiotische transplantatie zodat bovenstaande papers als leidraad hebben gefungeerd voor het opzetten van dit projectvoorstel.*

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

---

**From:** Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

**Sent:** dinsdag 12 juli 2016 14:40

**To:** [REDACTED]

**Cc:** [REDACTED]

**Subject:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

In aanvulling op onderstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij deze en de hieronder gevraagde aanvullende informatie hebben ontvangen.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

**Centrale Commissie Dierproeven**

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

---

**Van:** Info-zbo

**Verzonden:** woensdag 6 juli 2016 16:57

**Aan:** [REDACTED]

CC: [REDACTED]  
**Onderwerp:** Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,  
Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden.

**Welke informatie nog nodig**

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Bijlage Dierproeven 1 & 2:  
Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Bijlage Dierproeven 1:  
U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

**Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. U kunt de NTS aanleveren via NetFTP, de overige vragen kunt u per e-mail beantwoorden. Als u de informatie voor donderdag 14 juli 2016 aanlevert, kan uw aanvraag de komende vergadering behandeld worden.

**Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,  
**Centrale Commissie Dierproeven**  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



**Van:** [REDACTED]  
**Verzonden:** dinsdag 25 oktober 2016 15:55  
**Aan:** info@zbo-ccd.nl  
**Onderwerp:** RE: Aanvulling AVD224002016577

**Categorieën:** Dossier: [REDACTED]

Beste [REDACTED],

Als antwoord op onderstaande vraag kan ik het volgende melden;

De minimale opleidings- en functie-eisen voor onder andere dierverzorgers, dierenartsen, en studieleiders, zijn binnen BIAHO vastgelegd in standaard operating procedures (SOP). Voor alle medewerkers wordt daarnaast jaarlijks een development plan opgesteld zodat de kennis op peil blijft. Verder zijn alle mogelijke procedures vastgelegd en beschreven in SOPs welke periodiek worden gecontroleerd, en waar nodig herzien, en welke herhaaldelijk worden getraind.

De faciliteit staat onder een GMP en GLP regime wat betekent dat alle systemen jaarlijks worden gevalideerd, gekalibreerd en onderhouden.

Dit alles zorgt voor een goede borging van kennis en ervaring, en werkt mee om de doelstellingen van het project te kunnen behalen.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]  
[REDACTED]



***Boehringer Ingelheim Animal Health  
Global Poultry Vaccine R&D***

C.J. van Houtenlaan 36  
1381 CP Weesp  
The Netherlands  
Telephone: +31 (0) 294 478086  
Mobile: [REDACTED]  
e-mail: [REDACTED]

This e-mail is confidential and may also be legally privileged. If you are not the intended recipient please reply to sender, delete the e-mail and do not disclose its contents to any person. Any unauthorized review, use, disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations B.V., Weesp, is registered with the trade register in the Netherlands under No. 55530133, Alkmaar. VAT No. NL851752858B01.

---

**From:** Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]  
**Sent:** dinsdag 11 oktober 2016 16:53

**To:** [REDACTED]

**Subject:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

Dank voor uw reactie op onze vragen. In aanvulling daarop hebben wij nog een vraag.

Welke informatie nog nodig

Uit het DEC-advies volgt dat er binnen uw instelling weinig ervaring is met dit onderwerp en experimentele opzet. Hierdoor is een beoordeling op de haalbaarheid van het project moeilijk en daarom stelt de DEC voor om na de uitvoer van Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2 te evalueren.

De CCD is voornemens deze voorwaarde over te nemen, maar wil voor definitieve besluitvorming van u vernemen hoe u de kennis, ervaring en faciliteiten heeft geborgd om de doelstellingen van het project te behalen.

Bij voorkeur beschrijft u dit voor het gehele project, maar in elk geval voor Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. U kunt de vragen per e-mail beantwoorden.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

**Centrale Commissie Dierproeven**

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

---

**Van:** [REDACTED]

**Verzonden:** maandag 5 september 2016 12:01

**Aan:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Onderwerp:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Woensdag 6 juli en dinsdag 12 juli ontving ik het verzoek tot verhelderen van enkele onduidelijkheden in de aanvraag voor een projectvergunning met aanvraagnummer AVD224002016577.

De verschillende vragen zullen hieronder toegelicht worden.

Vraag: In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Antwoord: *Het ongerief had moeten worden ingeschaald op licht ongerief en is gecorrigeerd in de twee bijlagen en in de NTS (alleen een gecorrigeerde NTS als word document is toegevoegd aan deze email).*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1 & 2: Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

Antwoord: *De herkomst van de dieren is Ross broilers (hennen en hanen) welke getest zijn op afwezigheid van ESBL's.*

Vraag: U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

Antwoord: *Vervanging: Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort omdat geen alternatief beschikbaar is. Verfijning: De dierproeven worden door gekwalificeerd en kundig personeel uitgevoerd.*

Vraag: U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Antwoord: *Het gebruik van humane eindpunten wordt toegepast wanneer dieren lichamelijk letsel hebben opgelopen (bijvoorbeeld door aangepikt te zijn) en niet meer in staat zijn om normaal gedrag (inname van water en voer) te vertonen. De kans op het behalen van deze criteria zullen verwaarloosbaar klein zijn omdat de behandeling an sich geen invloed zal hebben op het welzijn van de dieren, en de huisvesting goed is afgestemd op de behoefte van de dieren.*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1: U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

Antwoord: *Na de eerste twee trials wordt geëvalueerd of het aantal dieren van 30 per groep voldoende zal zijn om statistisch relevante data te kunnen verzamelen. Het zou kunnen dat het aantal dieren per groep na de eerste twee trials af kan nemen, maar de IvD en de DEC gaf het advies om ook de mogelijkheid in te bouwen om het aantal dieren per groep te kunnen vergroten tot maximaal 60 per groep indien dit nodig zou moeten zijn om betrouwbare data te verkrijgen. Het aantal van 60 dieren per groep voor trial 4, 5, en 6 is dus het maximaal aantal dieren per groep dat zou kunnen worden gebruikt.*

Vraag: In aanvulling op bovenstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

Antwoord: *Het projectvoorstel is opgezet omdat de volksgezondheid wordt bedreigd door de toegenomen aanwezigheid van antibiotica resistente bacterien in vlees (EFSA journal 2012: 10(6). Scientific opinion on the public hazards to be covered by inspection of meat; EFSA journal 2016. The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014). Verschillende papers beschrijven de mogelijkheid tot het reduceren van ESBL's in kippen door middel van microbiota transplantatie (Nuotio et al., Effect of competitive exclusion in reducing the occurrence of E. Coli producing ESBL's in the ceca of broiler chickens; Braukmann et al., Combination of competitive exclusion and immunisation with a live Salmonella vaccine in newly hatched chickens. Res Vet Science 107 (2016) 34 – 41; Hofacre et al., Effect of a commercial competitive exclusion culture on reduction of colonization of an antibiotic resistant pathogenic E. coli in day-old broiler chickens. Avian Dis 46: 198 – 202 (2002); Yin et al., Exposure of different bacterial inocula to newborn chicken affects gut microbiota development and ileum gene expression. ISME journal (2010). Het doel van dit project is daarom het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. De beperkte beschikbare kennis in andere diersoorten is echter moeilijk te vertalen naar de kip vanwege het diersoortspecifieke aspect van microbiotische transplantatie zodat bovenstaande papers als leidraad hebben gefungeerd voor het opzetten van dit projectvoorstel.*

Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

---

**From:** Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]  
**Sent:** dinsdag 12 juli 2016 14:40  
**To:** [REDACTED]  
**Cc:** [REDACTED]  
**Subject:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

In aanvulling op onderstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij deze en de hieronder gevraagde aanvullende informatie hebben ontvangen.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

**Centrale Commissie Dierproeven**  
[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

**T:** 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

**E:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

---

**Van:** Info-zbo  
**Verzonden:** woensdag 6 juli 2016 16:57  
**Aan:** [REDACTED]  
**CC:** [REDACTED]  
**Onderwerp:** Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project “Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae” met aanvraagnummer AVD224002016577. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden.

**Welke informatie nog nodig**

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt

tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Bijlage Dierproeven 1 & 2:

Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Bijlage Dierproeven 1:

U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

### **Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. U kunt de NTS aanleveren via NetFTP, de overige vragen kunt u per e-mail beantwoorden. Als u de informatie voor donderdag 14 juli 2016 aanlevert, kan uw aanvraag de komende vergadering behandeld worden.

### **Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

**Centrale Commissie Dierproeven**

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

.....  
T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

[REDACTED]

---

**Van:** [REDACTED]  
**Verzonden:** woensdag 26 oktober 2016 15:53  
**Aan:** info@zbo-ccd.nl  
**Onderwerp:** FW: Aanvulling AVD224002016577

**Categorieën:** Dossier: [REDACTED]

Beste [REDACTED],

Kennelijk heb ik de vraag anders geïnterpreteerd dan dat deze oorspronkelijk was bedoeld. Daarom als aanvulling op onderstaande email het volgende;

Ik geef hiermee aan dat ik op de hoogte ben gesteld van de voorwaarde, en dat ik hier geen bezwaar tegen heb.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]



*Boehringer Ingelheim Animal Health*

*Global Poultry Vaccine R&D*

C.J. van Houtenlaan 36

1381 CP Weesp

The Netherlands

Telephone: +31 (0) 294 478086

Mobile: [REDACTED]

e-mail: [REDACTED]

This e-mail is confidential and may also be legally privileged. If you are not the intended recipient please reply to sender, delete the e-mail and do not disclose its contents to any person. Any unauthorized review, use, disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations B.V., Weesp, is registered with the trade register in the Netherlands under No. 55530133, Alkmaar. VAT No. NL851752858B01.

---

**From:** [REDACTED]  
**Sent:** dinsdag 25 oktober 2016 15:55  
**To:** 'Info-zbo'  
**Subject:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Beste [REDACTED],

Als antwoord op onderstaande vraag kan ik het volgende melden;

De minimale opleidings- en functie-eisen voor onder andere diervverzorgers, dierenartsen, en studieleiders, zijn binnen BIAHO vastgelegd in standaard operating procedures (SOP). Voor alle medewerkers wordt daarnaast jaarlijks een development plan opgesteld zodat de kennis op peil blijft. Verder zijn alle mogelijke procedures vastgelegd en beschreven in SOPs welke periodiek worden gecontroleerd, en waar nodig herzien, en welke herhaaldelijk worden getraind.

De faciliteit staat onder een GMP en GLP regime wat betekent dat alle systemen jaarlijks worden gevalideerd, gekalibreerd en onderhouden.

Dit alles zorgt voor een goede borging van kennis en ervaring, en werkt mee om de doelstellingen van het project te kunnen behalen.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]

This e-mail is confidential and may also be legally privileged. If you are not the intended recipient please reply to sender, delete the e-mail and do not disclose its contents to any person. Any unauthorized review, use, disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. Boehringer Ingelheim Animal Health Operations B.V., Weesp, is registered with the trade register in the Netherlands under No. 55530133, Alkmaar. VAT No. NL851752858B01.

---

**From:** Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

**Sent:** dinsdag 11 oktober 2016 16:53

**To:** [REDACTED]

**Subject:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

Dank voor uw reactie op onze vragen. In aanvulling daarop hebben wij nog een vraag.

Welke informatie nog nodig

Uit het DEC-advies volgt dat er binnen uw instelling weinig ervaring is met dit onderwerp en experimentele opzet. Hierdoor is een beoordeling op de haalbaarheid van het project moeilijk en daarom stelt de DEC voor om na de uitvoer van Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2 te evalueren.

De CCD is voornemens deze voorwaarde over te nemen, maar wil voor definitieve besluitvorming van u vernemen hoe u de kennis, ervaring en faciliteiten heeft geborgd om de doelstellingen van het project te behalen.

Bij voorkeur beschrijft u dit voor het gehele project, maar in elk geval voor Dierproef 3.4.4.1 en de eerste twee trials uit 3.4.4.2.

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. U kunt de vragen per e-mail beantwoorden.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]  
Centrale Commissie Dierproeven

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

Postbus 20401 | 2500 EK | Den Haag

T: 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

E: [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

---

**Van:** [REDACTED]

**Verzonden:** maandag 5 september 2016 12:01

**Aan:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

**Onderwerp:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte Centrale Commissie Dierproeven,

Woensdag 6 juli en dinsdag 12 juli ontving ik het verzoek tot verhelderen van enkele onduidelijkheden in de aanvraag voor een projectvergunning met aanvraagnummer AVD224002016577.

De verschillende vragen zullen hieronder toegelicht worden.

Vraag: In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

*Antwoord: Het ongerief had moeten worden ingeschaald op licht ongerief en is gecorrigeerd in de twee bijlagen en in de NTS (alleen een gecorrigeerde NTS als word document is toegevoegd aan deze email).*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1 & 2: Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

*Antwoord: De herkomst van de dieren is Ross broilers (hennen en hanen) welke getest zijn op afwezigheid van ESBL's.*

Vraag: U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

*Antwoord: Vervanging: Kippen zijn het doeldier en kunnen voor dit doel niet worden vervangen voor een andere diersoort omdat geen alternatief beschikbaar is. Verfijning: De dierproeven worden door gekwalificeerd en kundig personeel uitgevoerd.*

Vraag: U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

*Antwoord: Het gebruik van humane eindpunten wordt toegepast wanneer dieren lichamelijk letsel hebben opgelopen (bijvoorbeeld door aangepikt te zijn) en niet meer in staat zijn om normaal gedrag (inname van water en voer) te vertonen. De kans op het behalen van deze criteria zullen verwaarloosbaar klein zijn omdat de behandeling an sich geen invloed zal hebben op het welzijn van de dieren, en de huisvesting goed is afgestemd op de behoefte van de dieren.*

Vraag: Bijlage Dierproeven 1: U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

*Antwoord: Na de eerste twee trials wordt geëvalueerd of het aantal dieren van 30 per groep voldoende zal zijn om statistisch relevante data te kunnen verzamelen. Het zou kunnen dat het aantal dieren per groep na de eerste twee trials af kan nemen, maar de IvD en de DEC gaf het advies om ook de mogelijkheid in te bouwen om het aantal dieren per groep te kunnen vergroten tot maximaal 60 per groep indien dit nodig zou moeten zijn om betrouwbare data te verkrijgen. Het aantal van 60 dieren per groep voor trial 4, 5, en 6 is dus het maximaal aantal dieren per groep dat zou kunnen worden gebruikt.*

Vraag: In aanvulling op bovenstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

*Antwoord: Het projectvoorstel is opgezet omdat de volksgezondheid wordt bedreigd door de toegenomen aanwezigheid van antibiotica resistente bacterien in vlees (EFSA journal 2012: 10(6). Scientific opinion on the public hazards to be covered by inspection of meat; EFSA journal 2016. The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014). Verschillende papers beschrijven de mogelijkheid tot het reduceren van ESBL's in kippen door middel van microbiota transplantatie (Nuotio et al., Effect of competitive exclusion in reducing the occurrence of E. Coli producing ESBL's in the ceca of broiler chickens; Braukmann et al., Combination of competitive exclusion and immunisation with a live Salmonella vaccine in newly hatched chickens. Res Vet Science 107 (2016) 34 – 41; Hofacre et al., Effect of a commercial competitive exclusion culture on reduction of colonization of an antibiotic resistant pathogenic E. coli in day-old broiler chickens. Avian Dis 46: 198 – 202 (2002); Yin et al., Exposure of different bacterial inocula to newborn chicken affects gut microbiota development and ileum gene expression. ISME journal (2010). Het doel van dit project is daarom het ontwikkelen van een cocktail van bacteriën die kan worden gegeven aan eendagskuikens en fungeert als startflora voor het darmstelsel waardoor de kolonisatie van de darmen met ESBL/AmpC-producerende enterobacteriën kan worden gereduceerd. De beperkte beschikbare kennis in andere diersoorten is echter moeilijk te vertalen naar de kip vanwege het diersoortspecifieke aspect van microbiotische transplantatie zodat bovenstaande papers als leidraad hebben gefungeerd voor het opzetten van dit projectvoorstel.*



Ik hoop u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben.

Met vriendelijke groet,

---

**From:** Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]

**Sent:** dinsdag 12 juli 2016 14:40

**To:** [REDACTED]

**Cc:** [REDACTED]

**Subject:** RE: Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

In aanvulling op onderstaande vragen, vragen wij u om onderdeel 3.1 Achtergrond van het Projectvoorstel uitgebreider te beschrijven. Wij vragen u met name meer uit te werken en aandacht te besteden aan de wetenschappelijke stand van zaken in microbiota transplantatie, de vertaalbaarheid van de beschikbare kennis in andere diersoorten naar de kip en hoe dit strategische / experimentele keuzes voor het voorliggende projectvoorstel beïnvloed.

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij deze en de hieronder gevraagde aanvullende informatie hebben ontvangen.

Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]  
**Centrale Commissie Dierproeven**

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

.....  
**T:** 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

**E:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)

---

**Van:** Info-zbo

**Verzonden:** woensdag 6 juli 2016 16:57

**Aan:** [REDACTED]

**CC:** [REDACTED]

**Onderwerp:** Aanvulling AVD224002016577

Geachte meneer, mevrouw,

Op 20 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden.

**Welke informatie nog nodig**

Wij hebben de volgende informatie van u nodig om uw aanvraag verder te kunnen beoordelen:

In de NTS geeft u bij 3.4 aan dat de kippen zelf niet ziek worden en dat er geen negatieve gevolgen zijn voor het welzijn van de proefdieren. Onder 3.5 geeft u aan dat er sprake is van matig ongerief; dit lijkt tegenstrijdig. Kunt u de NTS aanpassen waarbij u onder 3.4 aangeeft wat het ongerief van de dieren inhoudt en waar het matig ongerief uit voortkomt?

Bijlage Dierproeven 1 & 2:

Kunt u aangeven wat de herkomst van de dieren is?

U beschrijft onder D het onderdeel Vermindering. Kunt u aangeven hoe u Vervanging en Verfijning toepast?

U geeft onder J aan dat er geen sprake is van humane eindpunten. Onder I beschrijft u echter wel de criteria wanneer dieren geëuthanaseerd worden. Kunt u de criteria voor humane eindpunten beschrijven en aangeven welk percentage van de dieren kans loopt deze criteria te halen?

Bijlage Dierproeven 1:

U geeft aan bij onderdeel B 300 dieren nodig te hebben, waarbij u rekening houdt met 30 dieren voor trial 1 en 2 en 60 dieren voor trial 4, 5 en 6. Onder onderdeel A geeft u echter aan dat u uitgaat van 30 dieren per groep. Kunt u aangeven waarom u voor trial 4, 5 en 6 uitgaat van 60 dieren?

Zonder deze aanvullende informatie kan de beslissing nadelig voor u uitvallen omdat de gegevens onvolledig of onduidelijk zijn.

**Opsturen binnen veertien dagen**

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze e-mail op. U kunt de NTS aanleveren via NetFTP, de overige vragen kunt u per e-mail beantwoorden. Als u de informatie voor donderdag 14 juli 2016 aanlevert, kan uw aanvraag de komende vergadering behandeld worden.

**Wanneer een beslissing**

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project. Als er nog vragen zijn, dan hoor ik dat graag.

Met vriendelijke groeten,

**Centrale Commissie Dierproeven**

[www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl)

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

.....  
**T:** 0900 – 28 000 28 (10 ct/min)

**E:** [info@zbo-ccd.nl](mailto:info@zbo-ccd.nl)



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Boehringer Ingelheim Animal Health Operations BV  
(BIAHO)

Postbus 36  
1380 AA WEESP  


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

**Onze referentie**  
Aanvraagnummer  
AVD224002016577  
**Bijlagen**  
1

Datum 1 november 2016  
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Op 30 mei 2016 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 5 september, 25 en 26 oktober 2016 heeft u uw aanvraag aangevuld. Er is gevraagd om meer uitleg te geven in de NTS over het ongerief en er zijn vragen gesteld over de Bijlagen Dierproeven, o.a. over de criteria voor HEP en de 3V's. Daarnaast is gevraagd hoe kennis, ervaring en faciliteiten gewaarborgd worden in het project.

#### **Beslissing**

Wij keuren uw aanvraag goed op grond van artikel 10a van de Wet op de Dierproeven (hierna: de wet). Hierbij gelden de voorwaarden zoals genoemd in de vergunning. De algemene voorwaarde betreffende het afstemmen van de go/no go momenten met de IvD wordt gesteld overeenkomstig artikel 10, lid 1 van de wet om onnodige inzet van dieren in dierproeven te voorkomen. De algemene voorwaarde betreffende artikel 10, lid 1 sub a van de wet wordt gesteld om te voldoen aan datgene wat volgt uit dit artikel. Om kennis, ervaring en faciliteiten te borgen, mag u het project niet verder uitvoeren dan de 2e trial van Dierproef 3.4.4.2. De verdere trials dient u in een wijziging aan te vragen, waarbij u aangeeft hoe de experimentele opzet van deze trials zal zijn. U kunt met uw project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 november 2016 tot en met 1 juni 2021.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

**Procedure**

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC BIAHO gevoegd. Dit advies is opgesteld op 30 augustus 2016. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet. Wij hebben de DEC om aanvullende informatie gevraagd. Op 12 september 2016 heeft de DEC gereageerd op onze vragen. Dit betrof het ongerief van de dieren.

Wij kunnen ons grotendeels vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij grotendeels over, inclusief de daaraan ten grondslag liggende motivering.

Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

Het DEC-advies en de in de bijlage opgenomen beschrijving van de artikelen van de wet- en regelgeving zijn de grondslag van dit besluit.

**Bezwaar**

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen.

Een bezwaarschrift kunt u sturen naar Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag.

Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen we u in ieder geval de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het aanvraagnummer te vermelden. U vindt deze nummers in de rechter kantlijn in deze brief.

Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat dat besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de Voorzieningenrechter van de rechtbank in de woonplaats van de aanvrager. U moet dan wel kunnen aantonen dat er sprake is van een spoedeisend belang.

Voor de behandeling van een voorlopige voorziening is griffierecht verschuldigd. Op

<http://www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx> kunt u zien onder welke rechtbank de vestigingsplaats van de aanvrager valt.

**Meer informatie**

Heeft u vragen, kijk dan op [www.centralecommissiedierproeven.nl](http://www.centralecommissiedierproeven.nl). Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven  
namens deze:



Algemeen Secretaris

**Bijlagen:**

- Vergunning
- Hiervan deel uitmakend:
  - DEC-advies
  - Weergave wet- en regelgeving

## **Projectvergunning**

### **gelet op artikel 10a van de Wet op de Dierproeven**

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

**Naam:** Boehringer Ingelheim Animal Health Operations  
BV (BIAHO)

**Adres:** Postbus 36

**Postcode en plaats:** 1380 AA WEESP

**Deelnemersnummer:** 22400

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 november 2016 tot en met 1 juni 2021, voor het project "Reduction of the Colonisation of Broilers with Multiresistant Enterobacteriaceae" met aanvraagnummer AVD224002016577, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC BIAHO.

Er worden aanvullende voorwaarde(n) gesteld. Het DEC-advies wordt grotendeels gevolgd. De strekking van de voorgestelde voorwaarde is overgenomen, maar de terugkoppeling zal plaatsvinden bij een andere instantie.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 30 mei 2016
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
  - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 30 mei 2016;
  - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 5 september 2016;
  - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 30 augustus 2016, ontvangen op 30 augustus 2016.
  - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 5 september, 25 en 26 oktober 2016

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
<b>3.4.4.1 Toegepast onderzoek</b>				
	Kippen /	300	Licht	
<b>3.4.4.2 Toegepast onderzoek</b>				Er worden 2 trials vergund
	Kippen /	720	Licht	

#### **Voorwaarden**

**Op grond van artikel 10a1 lid 2 van de Wet op de dierproeven zijn aan een projectvergunning voorwaarden te stellen**

De vergunning wordt verleend onder de voorwaarde dat go/no go momenten worden afgestemd met de IvD.

In artikel 10, lid 1 sub a van de wet, wordt bepaald dat het verboden is een dierproef te verrichten voor een doel dat, naar de algemeen kenbare, onder deskundigen heersende opvatting, ook kan worden bereikt anders dan door middel van een dierproef, of door middel van een dierproef waarbij minder dieren kunnen worden gebruikt of minder ongerief wordt berokkend dan bij de in het geding zijnde proef het geval is. Nieuwe onderzoeken naar alternatieven kunnen tot gevolg hebben dat inzichten en/of omstandigheden van het aangevraagde project in de vergunningsperiode wijzigen, gedurende de looptijd van deze vergunning. Indien bovenstaande zich voordoet dient aanvrager dit in afstemming met de IvD te melden bij de CCD. De CCD kan in een dergelijke situatie aan de vergunning nieuwe voorwaarden verbinden en gestelde voorwaarde wijzigen of intrekken.

Voordat de 3e trial van Dierproef 3.4.4.2 start, geeft u middels een wijziging bij de CCD aan hoe u de experimentele opzet voor de vervolggexperimenten waarborgt. Als u goedkeuring voor deze wijziging krijgt, kunt u verder gaan met Dierproef 3.4.4.2.

# Weergave wet- en regelgeving

## **Dit project en wijzigingen**

Volgens artikel 10c van de Wet op de Dierproeven (hierna de wet) is het verboden om andere dierproeven uit te voeren dan waar de vergunning voor is verleend. De dierproeven mogen slechts worden verricht in het kader van een project, volgens artikel 10g. Uit artikel 10b volgt dat de dierproeven zijn ingedeeld in de categorieën terminaal, licht, matig of ernstig. Als er wijzigingen in een dierproef plaatsvinden, moeten deze gemeld worden aan de Centrale Commissie Dierproeven. Hebben de wijzigingen negatieve gevolgen voor het dierenwelzijn, dan moet volgens artikel 10a5 de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b schrijft voor dat het verboden is een dierproef te verrichten die leidt tot ernstige mate van pijn, lijden, angst of blijvende schade die waarschijnlijk langdurig zal zijn en niet kan worden verzacht, tenzij hiervoor door de Minister een ontheffing is verleend.

## **Verzorging**

De fokker, leverancier en gebruiker moeten volgens artikel 13f van de wet over voldoende personeel beschikken en ervoor zorgen dat de dieren behoorlijk worden verzorgd, behandeld en gehuisvest. Er moeten ook personen zijn die toezicht houden op het welzijn en de verzorging van de dieren in de inrichting, personeel dat met de dieren omgaat moet toegang hebben tot informatie over de in de inrichting gehuisveste soorten en personeel moet voldoende geschoold en bekwaam zijn. Ook moeten er personen zijn die een eind kunnen maken aan onnodige pijn, lijden, angst of blijvende schade die tijdens een dierproef bij een dier wordt veroorzaakt. Daarnaast zijn er personen die zorgen dat een project volgens deze vergunning wordt uitgevoerd en als dat niet mogelijk is zorgen dat er passende maatregelen worden getroffen.

In artikel 9 staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

Voordat een dierproef die onderdeel uitmaakt van dit project start, moet volgens artikel 10a3 van de wet de uitvoering afgestemd worden met de instantie voor dierenwelzijn.

## **Pijnbestrijding en verdoving**

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier

niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

#### **Einde van een dierproef**

Artikel 13a van de wet bepaalt dat een dierproef is afgelopen wanneer voor die dierproef geen verdere waarnemingen hoeven te worden verricht of, voor wat betreft nieuwe genetisch gemodificeerde dierenlijnen, wanneer bij de nakomelingen niet evenveel of meer, pijn, lijden, angst, of blijvende schade wordt waargenomen of verwacht dan bij het inbrengen van een naald. Er wordt dan door een dierenarts of een andere ter zake deskundige beslist of het dier in leven zal worden gehouden. Een dier wordt gedood als aannemelijk is dat het een matige of ernstige vorm van pijn, lijden, angst of blijvende schade zal blijven ondervinden. Als een dier in leven wordt gehouden, krijgt het de verzorging en huisvesting die past bij zijn gezondheidstoestand.

Volgens artikel 13b moet de dood als eindpunt van een dierproef zoveel mogelijk worden vermeden en vervangen door in een vroege fase vaststelbare, humane eindpunten. Als de dood als eindpunt onvermijdelijk is, moeten er zo weinig mogelijk dieren sterven en het lijden zo veel mogelijk beperkt blijven.

Uit artikel 13d volgt dat het doden van dieren door een deskundig persoon moet worden gedaan, wat zo min mogelijk pijn, lijden en angst met zich meebrengt. De methode om te doden is vastgesteld in de Europese richtlijn artikel 6.

In artikel 13c is vastgesteld dat proefdieren geadopteerd kunnen worden, teruggeplaatst in hun habitat of in een geschikt dierhouderijsysteem, als de gezondheidstoestand van het dier het toelaat, er geen gevaar is voor volksgezondheid, diergezondheid of milieu en er passende maatregelen zijn genomen om het welzijn van het dier te waarborgen.

De Minister heeft vrijstelling ontheffing verleend volgens artikel 13c, die de afwijkende methode van doden op basis van wetenschappelijke motivering ten minste even humaan acht als de in de richtlijn opgenomen passende methoden.