

		Inventaris Wob-verzoek W17-11								
			wordt verstrekt			weigeringsgronden				
nr.		document NTS 2016634	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1		Origineel aanvraagformulier				x		x		
2		NTS	x							
3		Projectvoorstel				x	x	x	x	
4		Bijlage beschrijving dierproeven 1				x	x			
5		Bijlage beschrijving dierproeven 2				x	x			
6		DEC-advies				x		x		
7		Ontvangstbevestiging				x		x		
8		Verzoek om DEC-advies				x		x		
9		Brief aanhouden beoordeling				x		x		
10		Adviesnota CCD		x						x
11		Beschikking en vergunning				x		x		

AVD401002016 634

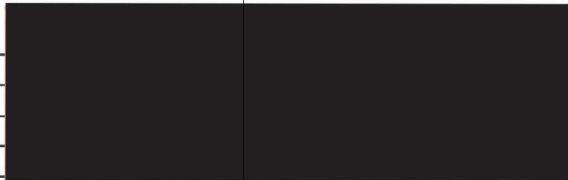
Aanvraag

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-cdd.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? Neem voor meer informatie over het verkrijgen van een deelnemernummer contact op met de NVWA.	☒ Ja > Vul uw deelnemernummer in ☐ Nee > U kunt geen aanvraag doen	40100
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	Naam instelling of organisatie Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde KvK-nummer	Stichting Wageningen Research 
1.3	Vul de gegevens van het postadres in. Alle correspondentie van de CCD gaat naar de portefeuillehouder of diens gemachtigde en de verantwoordelijke onderzoeker.	Straat en huisnummer Postbus Postcode en plaats Iban Tenaamstelling van het rekeningnummer	Akkermaalsbos 12 59 6700AW Wageningen NL10RABO0397066465 Wageningen UR
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker	(Titel) naam en voorletters Functie Afdeling Telefoonnummer Email adres	

1.5	(Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"> <tr><td>(Titel) naam en voorletters</td><td></td></tr> <tr><td>Functie</td><td></td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td></td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td></td></tr> <tr><td>Email adres</td><td></td></tr> </table>	(Titel) naam en voorletters		Functie		Afdeling		Telefoonnummer		Email adres						
(Titel) naam en voorletters																	
Functie																	
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
Email adres																	
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.	<table border="1"> <tr> <td>(Titel) naam en voorletters</td> <td></td> <td>[] Dhr. [] Mw.</td> </tr> <tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Afdeling</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Telefoonnummer</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Email adres</td><td></td><td></td></tr> </table>	(Titel) naam en voorletters		[] Dhr. [] Mw.	Functie			Afdeling			Telefoonnummer			Email adres		
(Titel) naam en voorletters		[] Dhr. [] Mw.															
Functie																	
Afdeling																	
Telefoonnummer																	
Email adres																	
1.7	Is er voor deze projectaanvraag een gemachtigde?	<table border="1"> <tr> <td>☐ Ja > Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag</td> </tr> <tr> <td>☒ Nee</td> </tr> </table>	☐ Ja > Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag	☒ Nee													
☐ Ja > Stuur dan het ingevulde formulier Melding Machtiging mee met deze aanvraag																	
☒ Nee																	

2 Over uw aanvraag

2.1	Wat voor aanvraag doet u?	<table border="1"> <tr> <td>☐ Nieuwe aanvraag > Ga verder met vraag 3</td> </tr> <tr> <td>☐ Wijziging op (verleende) vergunning die negatieve gevolgen kan hebben voor het Dierenwelzijn</td> </tr> <tr> <td>Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.2</td> </tr> <tr> <td>☐ Wijziging op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het Dierenwelzijn</td> </tr> <tr> <td>Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3</td> </tr> </table>	☐ 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	☐ Wijziging op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het Dierenwelzijn	Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3
☐ 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							
☐ Wijziging op (verleende) vergunning die geen negatieve gevolgen kan hebben voor het Dierenwelzijn							
Vul uw vergunde projectnummer in en ga verder met vraag 2.3							
2.3	Is dit een wijziging voor een project of dierproef waar al een vergunning voor verleend is?	<table border="1"> <tr> <td>☐ Ja > Beantwoord dan in het projectplan en de niet-technische samenvatting alleen de vragen waarop de wijziging betrekking heeft en onderteken het aanvraagformulier</td> </tr> <tr> <td>☐ Nee > Ga verder met vraag 3</td> </tr> </table>	☐ 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			
☐ 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 Startdatum	1-5-2017	
	einddatum van het project?	1-5-2020	
3.2	Wat is de titel van het project?	Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens	
3.3	Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?		
3.4	Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?	Naam DEC	DEC Wageningen UR
		Postadres	Droevendaalsesteeg 4, 6708 PB Wageningen
		E-mailadres	dec@wur.nl

4 Betaalgegevens

4.1	Om welk type aanvraag gaat het?	☒ Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1287,-
		☐ Wijziging €
4.2	Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD	☐ Via een eenmalige incasso
		☒ Na ontvangst van de factuur

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.

5 Checklist bijlagen

5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?

Verplicht

☐ Projectvoorstel

☐ Niet-technische samenvatting

Overige bijlagen, indien van toepassing

☐ Melding Machtiging

☐

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:

Ondertekening door de instellingsvergunninghouder of gemachtigde (zie 1.6). 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.

Centrale Commissie
Dierproeven Postbus 20401
2500 EK Den Haag

- 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	Wageningen
Datum	3-4-2017
Handtekening	

Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal of animal procedures.
- The appendix 'description animal procedures' is an appendix to this form. For each type of animal procedure, a separate appendix 'description animal procedures' should be enclosed
- For more information on the project proposal, see our website(www.zbo-ccd.nl).
- Or contact us by phone (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	Stichting Wageningen Research
1.3	Provide the title of the project.	Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens

2 Categories

2.1	Please tick each of the following boxes that applies to your project.	☐ Basic Research ☒ Translational or applied research ☐ Regulatory use of routine production ☐ Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare dier ☐ Research aimed at preserving the species subjected to procedures
-----	---	---

☐ Higher education or training
☐ Forensic enquiries
☐ Maintenance of colonies of genetically altered animals not used in other animal procedures

3 General description of the project

3.1 Background

Describe the project (motivation, background and context) with respect to the categories selected in 2.

- For legally required animal procedures, indicate which statutory or regulatory requirements apply (with respect to the intended use and market authorisation).
- For routine production, describe what will be produced and for which uses.
- For higher education or training, explain why this project is part of the educational program and describe the learning targets.

3.1 Achtergrond

Aanleiding

Gezondheid is van groot belang voor het welzijn en de productiviteit van landbouwhuisdieren. De darm is een belangrijk immuun-orgaan. De darm speelt daarom een heel belangrijke rol in algemene diergezondheid. Verder is darmgezondheid cruciaal voor voederbenutting en groei.

Darmgezondheid is afhankelijk van verschillende factoren en hun onderlinge interacties: Management en voeding, genetica, en (darm)microbiota.

Daarom is het overkoepelende [REDACTED] gericht op de invloed van voeding, (darm)microbiota, en genetica op de immuun-status van dieren in de praktijk.

In de varkenshouderij worden interventies in management en voeding geadviseerd en aangewend om (bij) te sturen op diergezondheid en bedrijfsgezondheid. Hierbij wordt uitgegaan van bestaande algemene kennis of aannames over de relatie van bepaalde gezondheidsproblemen met het management- of voederinterventies, bijvoorbeeld t.a.v. bepaalde nutriënten of toevoegingen zoals pro- en pre-biotica. Om dierspecifiek, problematiek-specifiek en 'evidence-based' te kunnen bijsturen is het nodig om relevante dierspecifieke informatie te verkrijgen op een bedrijf. In het project van het huidige projectvoorstel zullen dierexperimenten worden gedaan gericht op het vinden van biomerkers die op een laag-invasieve wijze kunnen worden gewonnen, waarmee dierspecifieke informatie kan worden verkregen over gezondheid en potentiële (voedings)interventies.

Achtergrond en Context

Het project in het hier voorliggende projectvoorstel is een onderdeel van het overkoepelende [REDACTED]. [REDACTED] richt zich op verbetering van resource efficiency in de veehouderij en op preventieve diergezondheid. Het samenspel tussen genetische achtergrond (genotype) van dieren, diervoedersamenstelling en de microbiota in het maagdarmkanaal staan centraal in het onderzoek.

heeft de ambitie om duurzame en gezonde veehouderij in Nederland verder te ontwikkelen. Daarbij zijn doorbraken noodzakelijk om de invloed van verschillende factoren op de dierlijke productie beter op elkaar af te stemmen. Hierbij gaat het om de genetische achtergrond (genotype) van dieren, om de samenstelling van de gebruikte diervoeders en om de samenstelling en diversiteit van de bacteriële flora (microbiota) in het maagdarmkanaal. Er zijn namelijk veel aanwijzingen dat genotype, diervoeding en microbiota nauw met elkaar samenhangen en invloed uitoefenen op zowel productie als gezondheid. Desalniettemin worden hun effecten nog nauwelijks in samenhang met elkaar bestudeerd. ontstaan nieuwe en betere verbindingen tussen belangrijke spelers in de dierlijke sector. Bovendien ontstaan er nieuwe kansen voor de betrokken bedrijven en kennisinstellingen. zullen bijdragen aan robuustere dieren met een verbeterd dierenwelzijn, een verantwoord gebruik van grondstoffen, meer toegevoegde waarde voor consumenten, verbeterde voedselveiligheid en een vermindering van emissies in de dierhouderij waardoor haar ecologische voetafdruk verminderd wordt.

3.2 Purpose

Describe the project's main objective and explain why this objective is achievable.

- If the project is focussed on one or more research objectives, which research questions should be addressed during this project?
- If the main objective is not a research objective, which specific need(s) does this project respond to?

3.2 Doel

Algemene doelstelling

De algemene doelstelling van het project is om op varkenshouderijbedrijven dierspecifiek, problematiek-specifiek en 'evidence-based' te kunnen bijsturen op gezondheid van varkens door middel van voeder- en andere managementinterventies. Hierbij gaat het om interventies die de kans op het krijgen van een ziekte kunnen verlagen, of de snelheid van herstel van een ziekte kunnen verbeteren.

Het specifieke doel van dit project is daarom om biomerkers voor varkens te vinden, die op een laag-invasieve wijze kunnen worden gewonnen, en waarmee dierspecifieke informatie kan worden verkregen over ziekteweerstand en mogelijke (voedings)interventies. Gekeken wordt naar metabolieten in bloed en mestmonsters, en naar de microbiota in de mest, in dieren die op dat moment gezond zijn. Vervolgens wordt gekeken gedurende het verdere leven van de varkens hoe vaak en hoe lang de dieren last hadden van ziektes, en bij slacht wordt gekeken naar groeisnelheid en naar (rest)laesies in verschillende organen. Metabolieten in bloed of mest die gecorreleerd zijn met de latere gezondheidsstatus van het dier gedurende het verdere leven zijn potentiële biomerkers die iets zeggen over het vermogen van dieren om niet ziek te worden (aspecifieke en/of specifieke weerstand), of om snel te herstellen van een ziekte (veerkracht).

Als deze correlaties worden gevonden zal vervolgens worden gekeken naar de relatie van deze mogelijke biomerkers met kenmerken van het darm-microbioom en van weefselmonsters van biggen die worden geëuthanaseerd op respectievelijk 15 dagen en 8 weken leeftijd. Het doel hiervan is om aanwijzingen te krijgen van de onderliggende mechanismen van de gevonden correlaties, om voorspellingen te kunnen doen hoe deze kenmerken door (voer) interventies kunnen worden beïnvloed.

Haalbaarheid

De doelstellingen en uitvoering van dit project is haalbaar.

Het is bekend dat er variatie is tussen varkens in hun vatbaarheid voor- of weerstand tegen ziektes. Deels is de variatie veroorzaakt door genetische invloeden, maar deels ook door management en voeding. In dit onderzoek zullen wij kijken naar associaties tussen metabolieten en microbiota in gezonde biggen op jonge leeftijd, met de gezondheid van de dieren gedurende hun verdere leven. Darmgezondheid speelt een belangrijke rol in algehele diergezondheid. De darm is het grootste immuunorgaan. Het darm-microbioom beïnvloedt het immuunsysteem en speelt een belangrijke rol in de opbouw van de immuuncompetentie in het jonge dier [redacted]. Eén en ander is bekend op basis van onderzoek met gnotobionten, dieren die geen- of alleen specifieke bacteriën in het darm-microbioom hebben, en aan de hand van studies met gerichte kolonisatie met bacteriën, en door beïnvloeding van het darm-microbioom met pro- en prebiotica, of met antibiotica. Naast pathoogengemedieerde ziektes zijn er duidelijk aangetoonde verbanden met allergieën en astma, en obesitas en diabetes. [redacted] in het varken aangetoond dat beïnvloeding van het darm-microbioom mogelijk is met voerinterventies met o.a. pro- en prebiotica, of door antibiotica [redacted]. Daarbij [redacted] effecten hiervan op het immuunsysteem, en het transcriptoom en de histologie van de darm-mucosa. [redacted] in de kip werden vergelijkbare observaties en conclusies bereikt [redacted]). Uit humaan onderzoek is bekend dat het microbiom de absorptie, opslag, en energiewinning van voedingsstoffen moduleert en een sterk effect heeft op - c.q. herkenbaar is in - het profiel van metabolieten in bloedplasma, gal, lever, urine, en in de darm zelf [redacted]. De metabolieten werden gemeten met kern-spin resonantie (H1-NMR), en diverse massa- spectroscopische technieken, zoals ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry en gas chromatografie (GC-FID). Vergelijkbare technieken hebben wij ook in [redacted] metabolomics onderzoek in o.a. [redacted].

In het hier beschreven projectvoorstel zullen wij metabolieten bepalen ('metabolic profiling') in bloedplasma en extract van de mest met H1-NMR (gehele spectrum) en LC-MS triple quad (~100 gedefinieerde metabolieten). NMR-metingen zullen worden uitgevoerd in niet-gefractioneerd én in gefractioneerd bloed. Niet- gefractioneerd bloed wordt geanalyseerd voor lipoproteïnen en gefractioneerd bloed (<10 kD) voor andere metabolieten. Daarnaast worden gefractioneerde bloedmonsters ook geanalyseerd door middel van LC-MS triple quad methode om primaire metabolieten aan te vullen. Op deze manier worden data verkregen van rond de 100 metabolieten. Daarnaast wordt het microbiom geanalyseerd door middel van sequencing technologie (16S; microbiota).

Zoals hierboven is uitgelegd verwachten we dat er metabolieten of microbiom parameters gevonden worden die iets zeggen over het vermogen van dieren om niet ziek te worden (aspecifieke en/of specifieke weerstand), of om snel te herstellen van een ziekte (veerkracht). Het is waarschijnlijk dat deze gevonden parameters ook iets zeggen over waarom een varken verminderde weerstand heeft, en ook hoe dat door een voederinterventie kan worden verbeterd.

verwachten dat de bepalingen van de biomerkers voldoende betaalbaar zullen zijn en dat zij ze zullen gaan toepassen.

What is the scientific and/or social relevance of the objectives described above?

3.3. Belang

Wetenschappelijk belang

Dit project draagt bij aan het begrijpen, voorspellen en sturen van immunologische en fysiologische processen die van belang zijn voor (darm)gezondheid en immuuncompetentie van varkens. Dit project draagt bij aan de ontwikkeling van biomerkers als maat voor immuuncompetentie, ziekteveerkracht en veerkracht, gerelateerd aan bedrijfsomstandigheden en voeding. Hiermee draagt het project ook bij aan kennis ten aanzien van nieuwe technologieën in de dierhouderijketen en op veehouderijniveau.

Maatschappelijk belang

De samenleving, de overheid, en het bedrijfsleven hechten veel waarde aan verbeteringen in de varkenshouderij ten aanzien van duurzaamheid, resource-efficiency, gezondheid en welzijn. Met oog op humane gezondheid [REDACTED] is er aandacht voor antibioticumresistentie en zoönosen. Verhoging van weerstand en veerkracht van landbouwhuisdieren helpt in het terugdringen van antibioticumgebruik in de veehouderij en draagt bij aan diergezondheid en daarmee ook aan dierenwelzijn. De darm is een belangrijk immuunorgaan. De darm speelt daarom een heel belangrijke rol in algemene diergezondheid. Verder is darmgezondheid cruciaal voor voederbenutting en groei. Het ontwikkelen en toepasbaar maken van biomerkers voor varkens die op een laag-invasieve wijze kunnen worden gewonnen, en waarmee dierspecifieke informatie kan worden verkregen over gezondheid en potentiële (voedings)interventies kunnen een waardevol instrument zijn voor voederbedrijven om evidence-based advies te geven aan veehouders. Het kan hiermee een bijdrage leveren aan het verbeteren van diergezondheid en resource-efficiency, en het terugdringen van antibioticumgebruik in de varkenshouderij.

3.4 Research Strategy

3.4.1 Provide an overview of the overall design of the project (strategy).

3.4.1 Onderzoeksstrategie

Het onderzoek omvat de volgende fasen:

1. Vinden van potentiële biomerkers in mest en bloedmonster
2. Valideren van de gevonden biomerkers

Fase 1

Het doel van fase 1 is om biomerkers te vinden in mest (feces) of bloed van biggen op dag 15, die correleren met het vermogen van dieren om niet ziek te worden (aspecifieke en/of specifieke weerstand), of om snel te herstellen van een ziekte (veerkracht). Specifiek wordt gekeken naar metabolieten (in bloed en mest) die correleren met gedurende het verdere leven en bij slacht gebleken gezondheidsstatus van het dier, dat wil zeggen de ziekte/gezondheids-geschiedenis van het dier, de groeisnelheid, en de bij slacht gevonden (rest)laesies in verschillende weefsels. Daarnaast is het doel om dit te relateren aan de samenstelling van het microbioom en verschillende darmsegmenten op drie verschillende voor de

varkenshouderij kenmerkende tijdstippen: 1) op 15 dagen leeftijd, terwijl de biggen nog in de kraamstal bij de zeug zijn; 2) Op leeftijd 8 weken, 4 weken na het spenen, wanneer de (darm)microbiota weer enigszins stabiel is; en 3) bij het bereiken van het slachtgewicht.

Biggen worden gehouden in reguliere gesloten varkensbedrijven. Om voldoende spreiding te kunnen waarborgen tussen en binnen de bedrijven is er gekozen om een aantal criteria vast te stellen met experts van verschillende mengvoerbedrijven, denk hierbij aan gezondheids- en aan performance gerelateerde kenmerken. Er is actief gezocht naar bedrijven die uiteenlopend scoren op deze kenmerken om zo voldoende spreiding te krijgen voor ons onderzoek. De proef omvat maximaal drie groepen van biggen (50% mannetjes, 50% vrouwtjes) met 120 biggen per groep. Groep 1 biggen worden bemonsterd (bloed en mest) op dag 15, week 8, en bij het bereiken van het slachtgewicht, en vervolgens geëuthanaseerd. De bloed- en mestmonsters worden geanalyseerd met methoden beschreven in hoofdstuk 3.2. *Doel, Haalbaarheid*. In groep 1 wordt gekeken naar correlaties tussen metabolieten in mest en bloed met de gezondheidsstatus, en met de samenstelling van het microbioom in de darm na slachten. Gezondheidsparameters zijn de ziekte/gezondheids-geschiedenis van het dier, de groeisnelheid, en de bij slacht gevonden (rest)laesies in verschillende weefsels.

Indien correlaties in deze groep 1 worden gevonden worden ook proefdiergroepen 2 en 3 gebruikt: Groep 2 biggen worden bemonsterd (bloed en mest) op dag 15 en vervolgens geëuthanaseerd. Groep 3 wordt bemonsterd (bloed en mest) op dag 15 en op week 8, en vervolgens geëuthanaseerd. In groepen 2 en 3 wordt gekeken naar de relatie tussen de in groep 1 gevonden potentiële biomerkers (metabolieten van bloed en mest) met de samenstelling van het microbioom op respectievelijk 15 dagen en 8 weken. Van de geëuthanaseerde dieren worden tevens weefselmonsters van de volgende organen genomen: jejunum, ileum, colon, lever, en long. Deze monsters zullen worden gebruikt voor onderzoek naar de onderliggende mechanismen van de gevonden correlaties tussen metabolieten in bloed en mest en de (latere)gezondheidsstatus van de dieren. Bijvoorbeeld door genexpressie te bepalen in het darmweefsel, wat inzicht kan geven in de immunocompetentie van de gastheer en de gastheer 'respons' op zijn omgeving.

Fase 2

Doel van Fase 2 is om op een groot aantal verschillende bedrijven in een totaal groot aantal biggen te valideren of de in Fase 1 gevonden metabolieten, de potentiële biomerkers, in mest- en bloedmonsters van dag 15, een voorspeller zijn voor de gedurende het verdere leven en bij slacht gebleken gezondheidsstatus van het dier, dat wil zeggen de ziekte/gezondheids-geschiedenis van het dier, de groeisnelheid, en de bij slacht gevonden (rest)laesies in verschillende weefsels. In honderd praktijkbedrijven zullen van vier biggen per bedrijf (twee mannelijk, twee vrouwelijk) bloed- en mestmonsters worden genomen op dag 15. De biggen worden verder regulier gehouden en na het bereiken van geslachtsgewicht regulier geslacht.

Opslag biologisch materiaal en data.

Al het biologische materiaal zal worden opgeslagen in tweevoud bij -80°C in onze opslagruimtes. Het biologische materiaal zal op verzoek, in overleg beschikbaar worden gesteld aan andere onderzoekers.

De data die in dit project worden gegenereerd worden beheerd volgens het data beheer plan van [REDACTED]. De primaire data worden voor de gehele wetenschappelijke gemeenschap beschikbaar gehouden in publieke databases (The Sequence Read Archive (SRA) van NCBI/ENSEMBL) volgens de voorwaarden van de Toronto statement en de Fort Lauderdale principles. Voor dat de data in de publieke databases zijn ingevoerd zal de primaire data worden opgeslagen in ons High-performance computer opslag systeem, dat een automatisch data

back-up systeem heeft. Hier worden ook de bewerkte secundaire data opgeslagen. Informatie over bewerkte data en analytische pipelines zal beschikbaar zijn via Github. Data handling voor publicaties wordt vastgelegd in logboeken die voor minimaal 5 jaar na publicatie worden bewaard.

3.4.2 Provide a basic outline of the different components of the project and the type(s) of animal procedures that will be performed.

3.4.2 Overzicht

Fase 1

360 biggen worden op reguliere wijze gehouden op gesloten praktijkbedrijven. Van 120 dieren worden bloed- en mestmonsters genomen op dag 15, op week 8, en op 1 dag voor de slacht, waarna de biggen worden geëuthanaseerd. Van de geëuthanaseerd dieren worden weefselmonsters van de volgende organen genomen: jejunum, ileum, colon, lever, en long. Van 120 biggen wordt op dag 15 bloed en mestmonsters genomen, waarna de biggen worden geëuthanaseerd. Van 120 dieren worden bloed- en mestmonsters genomen op dag 15 en op week 8, waarna de biggen worden geëuthanaseerd.

Fase 2

400 biggen worden op reguliere wijze gehouden op gesloten praktijkbedrijven. Van deze biggen worden alleen maar bloed- en fecesmonsters genomen op dag 15. De dieren blijven verder regulier gehuisvest op dezelfde bedrijven en worden na het bereiken van het slachtgewicht regulier geslacht.

3.4.3 Describe the coherence between the different components and the different steps of the project. If applicable, describe the milestones and selection points

3.4.3 Samenhang

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

Fase 1 en Fase 2 zijn zeer duidelijk gekoppeld. Waarbij we in fase 1 de biomarkers voor de gezondheidsstatus willen identificeren (mijlpaal 1) en vervolgens een gedetailleerd onderzoek willen doen naar de onderliggende mechanismen (mijlpaal 2). Verder zal hierbij ook een keuzemoment van toepassing zijn. Mocht er onverhoopt geen enkele metaboliet zijn in mest- of bloedmonsters die correleert met gebleken gezondheidsstatus van het dier, dan zal fase 2 niet worden uitgevoerd.

3.4.4 List the different types of animal procedures. Use a different appendix 'description animal procedures' for each type of animal procedure.

Serial number	Type of animal procedure
1	Monstername van bloed- en mestmonsters van biggen, en euthanaseren
2	Monstername van bloed- en mestmonsters van biggen

Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	WR	
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	Serial number 1	Type of animal procedure Monstername van bloed- en mestmonsters van biggen, en euthanaseren

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

1. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Dit type dierproef wordt gebruikt in het eerste van de twee voorziene dierexperimenten van het projectvoorstel. Het doel van dit eerste dierexperiment is het vinden van potentiële biomerkers in mest-of bloedmonsters van biggen, die gecorreleerd zijn met het vermogen van dieren om niet ziek te worden (aspecifieke en/of specifieke weerstand), of om snel te herstellen van een ziekte (veerkracht), en tevens om meer inzicht te krijgen in de samenhang van die biomerkers met de onderliggende mechanismen van de verschillen in weerstand, en hoe dat door een voederinterventie kan worden verbeterd.

Het doel van het hier beschreven type dierproef is daarom tweeledig: 1) Bloed- en mestmonsters verkrijgen van biggen op drie verschillende leeftijden: 15 dagen, 8 weken, en op slachtgewicht, en de gezondheidsstatus volgen gedurende het leven van de biggen tot aan de slacht. De gezondheidsstatus van de dieren wordt bepaald aan de hand van de (klinische) ziekteverschijnselen die gedurende hun leven worden genoteerd, en een serie van kenmerken van het dier en zijn organen die bij slacht worden bepaald, waaronder groeisnelheid, en het voorkomen van (rest)laesies in diverse organen. In de bloed- en mestmonsters worden stoffen en microbiota gemeten en dan wordt naar correlaties gezocht tussen bloed- en mestparameters en gezondheidsstatus. 2) Microbiota in de (dunne en dikke) darm en organen verkrijgen van biggen van de drie hierboven genoemde leeftijden met als doel om de aanwezigheid van gemeten parameters in de bloed- en mestmonsters te relateren aan het darm-microbioom en kenmerken van de organen op de drie respectievelijke leeftijden. Voor de eerste doelstelling hoeven de biggen alleen bemonsterd (bloed en mest) te worden. Voor de tweede doelstelling worden de dieren op de respectievelijke leeftijden geëuthanaseerd.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Dierhandelingen

1. Monsternamen van bloed- en mestmonsters. Afhankelijk van de proefgroep worden de biggen 1, 2, of 3 maal bemonsterd gedurende hun leven. Hiervoor worden de biggen tijdelijke vastgehouden, geprikt voor bloedafname, en mestmonsters worden gewonnen uit het rectum.

2. Euthanaseren

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

3. Statistische methoden

Uit eerder onderzoek binnen onze groep kan wel een schatting worden verkregen van de variatie in metabolietconcentraties tussen dieren, maar niet in relatie tot individuele diergezondheid of ziekte weerstand. Omdat de in dit onderzoek beoogde correlaties niet vooraf bekend zijn kan het benodigde aantal dieren niet met zekerheid worden bepaald. Wel kunnen wij gebruik maken van eerder onderzoek naar biomerkers voor continue grootheden uit ons eigen onderzoek en uit de literatuur. Op basis daarvan is gekozen voor het in het huidige projectvoorstel genoemde aantal dieren. Het aantal dieren dat nodig is zal daarbij worden beperkt door gebruik te maken van tussentijdse beslismomenten (zie onder D; Vermindering). Om voldoende spreiding te kunnen waarborgen tussen en binnen de bedrijven is er gekozen om een aantal criteria vast te stellen met experts van [REDACTED], denk hierbij aan gezondheids- en aan performance gerelateerde kenmerken. Er is actief gezocht naar bedrijven die uiteenlopend scoren op deze kenmerken om zo voldoende spreiding te krijgen voor ons onderzoek.

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Keuze voor het varken: Doel is om potentiële biomerkers in mest-of bloedmonsters te vinden in biggen, die iets zeggen over weerstand en veerkracht van varkens en die kunnen aangeven hoe deze door een (voeder)interventie mogelijk kunnen worden verbeterd. Daarom kan dit onderzoek niet in een andere diersoort worden gedaan.

Herkomst: We maken gebruik van dieren in gesloten bedrijven in de reguliere commerciële varkenshouderij.

Geschatte aantal: 360. Drie groepen van 120 biggen per groep. Groep 1 biggen worden bemonsterd (bloed en mest) op dag 15 en vervolgens geëuthanaseerd. Groep 2 wordt bemonsterd (bloed en mest) op dag 15 en op week 8, en vervolgens geëuthanaseerd. Groep 3 wordt bemonsterd (bloed en mest) op dag 15, week 8 en bij het bereiken van het slachtgewicht, en vervolgens geëuthanaseerd.

Geschatte aantal: 360 (50% mannetjes, 50% vrouwtjes). Drie groepen van 120 biggen per groep. Groep 1 biggen worden bemonsterd (bloed en mest) op dag 15, week 8, en bij het bereiken van het slachtgewicht, en vervolgens geëuthanaseerd. Groep 2 biggen worden bemonsterd (bloed en mest) op dag 15 en vervolgens geëuthanaseerd. Groep 3 wordt bemonsterd (bloed en mest) op dag 15 en op week 8, en vervolgens geëuthanaseerd. Voor dat groepen 2 en 3 worden ingezet is er een go/no-go beslissing na het onderzoek aan groep 1.

Keuze voor de drie tijdstippen: Gekozen is voor drie verschillende voor de varkenshouderij kenmerkende en voor de gezondheid van varkens belangrijke tijdstippen (levensfasen): 1) op 15 dagen leeftijd, terwijl de biggen nog in de kraamstal bij de zeug zijn; 2) Op leeftijd 8 weken, 4 weken na het spenen, wanneer de (darm)microbiota weer enigszins stabiel is; en 3) bij het bereiken van het slachtgewicht.

Species	Origin	Maximum number of animals	Life stage
Varken	Licht	360	

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

☐ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☐ No

☐ Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Vervanging: Doel is om potentiële biomerkers in mest-of bloedmonsters te vinden in biggen, die iets zeggen over weerstand en veerkracht van varkens en die kunnen aangeven hoe deze door een (voeder)interventie mogelijk kunnen worden verbeterd. Daarom kan dit onderzoek niet in een andere diersoort of in een ex vivo of in vitro model worden gedaan. Daarbij is de darm een complex en dynamisch orgaan met verschillende celtypen en de microbiota. Het gedrag van het gehele (darm)systeem, in samenwerking met andere organen, zorgt voor de metaboliëetprofielen in bloed en mest. Vermindering: Het aantal benodigde dieren is geschat met als uitgangspunt om zo weinig mogelijk dieren te gebruiken maar nog wel zinvolle

conclusies te kunnen trekken (anders moet het werk opnieuw worden gedaan en dan kost het uiteindelijk meer dieren). De statistische overwegingen om het benodigde aantal dieren te bepalen is hierboven reeds vermeld. Het aantal dieren dat nodig is zal daarbij worden beperkt door gebruik te maken van tussentijdse beslismomenten als volgt: Groep 1 (biggen bemonsterd op drie tijdpunten) wordt als eerste uitgevoerd. Blijken er dan geheel geen potentieel bruikbare correlaties tussen bloed- en mest-parameters en gezondheidsstatus, dan zijn groepen 2 en 3 niet nodig. Blijken er alleen correlaties met bloed- of mestparameters van dag 15, dan is na groep 1 alleen groep 2 nodig. Zijn er alleen correlaties met bloed- of mestparameters van week 8, dan is na groep 1 alleen groep 3 nodig. Verfijning: De dieren die geëuthanaseerd zullen worden ondervinden gering ongerief. Hetzelfde geldt voor de bloed/mest bemonstering. Er is geen verdere verfijning mogelijk.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

De dieren die geëuthanaseerd zullen worden ondervinden gering ongerief. Hetzelfde geldt voor de bloed/mest bemonstering. Bij eventueel benodigde rectale stimulatie voor het verkrijgen van een rectaal mestmonster zal de stimulatie voorzichtig worden uitgevoerd. Ook zullen de dieren zo rustig mogelijk worden benaderd voor monsternemen, om zo stress en angst minimaal te houden.

Repetition and Duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Naar aanleiding van vragen van [REDACTED] over mogelijkheden om de gezondheidsstatus van het dier te voorspellen hebben wij allereerst een literatuur search gedaan. Uit deze search bleek dat er geen (potentiële) biomerkers in biggen bekend zijn die een voorspelling geven van hun weerstand en veerkracht in het verdere leven. In de gevonden relevante literatuur wordt juist geconcludeerd dat er wel behoefte is aan dergelijke biomerkers, maar dat die nog niet bestaan. Zie bijvoorbeeld Niewold, TA (2015) Intestinal health biomarkers in vivo. (http://dx.doi.org/10.3920/978-90-8686-792-9_).

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

F. Accommodation and care

☐ No

☒ Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

We maken gebruik van dieren in gesloten bedrijven in de reguliere commerciële varkenshouderij. Er zullen dierhandelingen worden uitgevoerd die niet vallen onder de reguliere dierhouderij: Het nemen van bloed- en mestmonsters, en het euthanaseren van de varkens om orgaanmateriaal te kunnen bemonsteren zijn dierhandelingen die vallen onder de wet op de dierproeven.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☐ No > Continue with question H.

☒ Yes > Describe this establishment.

De varkens worden gehouden op commerciële varkenshouderijbedrijven. Het betreft bedrijven die intensief samenwerken met [REDACTED].

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Gekozen is voor onderzoek op praktijkbedrijven omdat we willen dat de te vinden biomerkers bruikbaar zijn op praktijkbedrijven. Huisvesting en verzorging zal in principe plaatsvinden volgens de geldende bedrijfsvoering op dat bedrijf. Het nemen van de bloed- en mestmonsters en het euthanaseren van de varkens om orgaanmateriaal te kunnen bemonsteren zal op het bedrijf worden uitgevoerd door erkende biotechnici van het project-researchteam.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

☐ No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

H. Pain and pain relief

☒ No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Het betreft bloedprikken. De pijn wordt veroorzaakt door de naald. De pijn wordt dermate gering geacht dat (bij mens en dier) nooit een pijnstillertje (bijvoorbeeld lidocaïne zalf) wordt toegepast op de te prikken plek.

☐ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals welfare may be expected?

Angst en stress tijdens het nemen van de bloed- en mestmonsters en het euthanaseren

Explain why these effects may emerge.

Voor het nemen van de bloed- en mestmonsters, en voor de euthanasie moeten de biggen kort worden vastgehouden. Dit kan angst en stress veroorzaken. Bij het nemen van de mestmonsters zullen de dieren indien nodig voorzichtig rectaal gestimuleerd worden. Dit kan pijn, angst, en stress veroorzaken.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Bij eventueel benodigde rectale stimulatie voor het verkrijgen van een rectaal mestmonster zal de stimulatie voorzichtig worden uitgevoerd. Ook zullen de dieren zo rustig mogelijk worden benaderd voor monsternemen, om zo stress en angst minimaal te houden.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

☒ No > Continue with question K.

☐ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Indicate the likely incidence.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

Licht

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

☐ No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

☒ Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

In groepen 1, 2, en 3 (elk 120 dieren) worden dieren geëuthanaseerd op een leeftijd van respectievelijk 15 dagen, 8 weken, en bij slachtgewicht. Dit is nodig voor het nemen van monsters uit het lumen van de darm (jejunum, ileum, en colon) en van weefsels uit de organen jejunum, ileum, colon, lever, en long, met oog op de hierboven reeds beschreven doelen.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

☐ No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

☒ Yes

Appendix Description animal procedures

- This appendix should be enclosed with the project proposal for animal procedures.
- A different appendix 'description animal procedures' should be enclosed for each type of animal procedure.
- For more information, see our website www.zbo-ccd.nl.
- Or contact us by phone. (0900-2800028).

1 General information

1.1	Provide the approval number of the 'Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority'.	40100	
1.2	Provide the name of the licenced establishment.	WR	
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	Serial number 2	Type of animal procedure Monstername van bloed- en mestmonsters van biggen

2 Description of animal procedures

A. Experimental approach and primary outcome parameters

Describe the general design of the animal procedures in relation to the primary outcome parameters. Justify the choice of these parameters.

Dit type dierproef wordt gebruikt in het tweede van de twee voorziene dierexperimenten van het projectvoorstel. Het doel van dit tweede dierexperiment is het valideren van potentiële biomerkers (die in het eerste dierexperiment binnen hetzelfde project zijn gevonden). De potentiële biomerkers zijn metabolieten of microbiota in mest-of bloedmonsters van biggen die in het eerste dierexperiment gecorreleerd bleken met het vermogen van dieren om niet ziek te worden (aspecifieke en/of specifieke weerstand), of om snel te herstellen van een ziekte (veerkracht). Gekeken wordt of de gevonden correlaties in een nieuwe onafhankelijke groep dieren opnieuw gevonden wordt. Hierbij wordt op basis van de gegevens van de eerste dierproef een selectie gemaakt van het beste tijdstip (dierleeftijd 15 dagen of 8 weken) om de monsters te verzamelen.

Het doel van het hier beschreven type dierproef is daarom om bloed- en mestmonsters verkrijgen van biggen op één leeftijd: 15 dagen of 8 weken, en de gezondheidsstatus volgen gedurende het leven van de biggen tot aan de slacht. De gezondheidsstatus van de dieren wordt bepaald aan de hand van de (klinische) ziekteverschijnselen die gedurende hun leven worden genoteerd, en een serie van kenmerken van het dier en zijn organen die bij slacht worden bepaald, waaronder groeisnelheid, en het voorkomen van (rest)laesies in diverse organen. Met de verkregen data worden de in het eerste dierexperiment gevonden correlaties gevalideerd.

Describe the proposed animal procedures, including the nature, frequency and duration of the treatment. Provide justifications for the selected approach.

Monsternamen van bloed- en mestmonsters. De biggen worden 1 maal bemonsterd gedurende hun leven.

Describe which statistical methods have been used and which other considerations have been taken into account to minimise the number of animals.

Doel is om correlaties gevonden in het eerste dierexperiment binnen hetzelfde project te valideren. Omdat de in dit onderzoek beoogde correlaties niet vooraf bekend zijn kan het benodigde aantal dieren niet met zekerheid worden bepaald. Wel kunnen wij gebruik maken van eerder onderzoek naar biomerkers voor continue grootheden uit ons eigen onderzoek en uit de literatuur. Op basis daarvan is gekozen voor het in het huidige projectvoorstel genoemde aantal dieren. Het aantal dieren dat nodig is zal daarbij worden beperkt door gebruik te maken van tussentijdse beslismomenten (zie onder D; Vermindering).

B. The animals

Specify the species, origin, estimated numbers, and life stages. Provide justifications for these choices.

Diersoort Varken

Het varken is het doeldier. Doel is om potentiële biomerkers in mest-of bloedmonsters te vinden in biggen, die iets zeggen over weerstand en veerkracht van varkens en die kunnen aangeven hoe deze door een (voeder)interventie mogelijk kunnen worden verbeterd. Daarom kan dit onderzoek niet in een andere diersoort worden gedaan.

Herkomst: We maken gebruik van dieren in gesloten bedrijven in de reguliere commerciële varkenshouderij.

Geschatte aantal: 400 (50% mannetjes, 50% vrouwtjes).

Levensfase: De biggen worden bemonsterd (mest en bloed) op één leeftijd: 15 dagen of 8 weken (afhankelijk van de resultaten van een eerder experiment binnen hetzelfde project).

Species	Origin	Maximum number of animals	Life stage
Varken	Licht	400	

C. Re-use

Will the animals be re-used?

☒ No, continue with question D.

☐ Yes > Explain why re-use is considered acceptable for this animal procedure.

Are the previous or proposed animal procedures classified as 'severe'?

☐ No

☐ Yes > Provide specific justifications for the re-use of these animals during the procedures.

D. Replacement, reduction, refinement

Describe how the principles of replacement, reduction and refinement were included in the research strategy, e.g. the selection of the animals, the design of the procedures and the number of animals.

Vervanging: Doel is om potentiële biomerkers in mest-of bloedmonsters te valideren, indien die in een eerdere proef binnen hetzelfde project zijn gevonden. Het gaat dan om biomerkers in biggen die iets zeggen over weerstand en veerkracht van varkens en die kunnen aangeven hoe deze door een (voeder)interventie mogelijk kunnen worden verbeterd. Daarom kan dit onderzoek niet in een andere diersoort of in een ex vivo of in vitro model worden gedaan. Daarbij is de darm een complex en dynamisch orgaan met verschillende celtypen en de microbiota. Het gedrag van het gehele (darm)systeem, in samenwerking met andere organen, zorgt voor de metabolietprofielen in bloed en mest. Vermindering: Uit eerder onderzoek binnen onze groep kan wel een schatting worden verkregen van de variatie in metabolietconcentraties tussen dieren, maar niet in relatie tot individuele diergezondheid of ziekte weerstand. Omdat de in dit onderzoek beoogde correlaties niet vooraf bekend zijn kan het benodigde aantal dieren niet met zekerheid worden bepaald. Wel kunnen wij gebruik maken van eerder onderzoek naar biomerkers voor continue grootheden uit ons eigen onderzoek en uit de literatuur. Op basis daarvan is gekozen voor het in het huidige projectvoorstel genoemde aantal dieren. Verder is er mogelijke vermindering door gebruik te maken van een beslismoment tussen deze dierproef en een eerdere dierproef binnen hetzelfde project: Als in die eerdere dierproef geen geschikte potentiële biomerkers worden gevonden zal de hier beschreven dierproef niet worden uitgevoerd. Verfijning: Bij het nemen van de bloed- en mestmonsters ondervinden de dieren gering ongerief. Er is geen verdere verfijning mogelijk.

Explain what measures will be taken to minimise 1) animal suffering, pain or fear and 2) adverse effects on the environment.

Bij het nemen van de bloed- en mestmonsters ondervinden de dieren gering ongerief. Bij eventueel benodigde rectale stimulatie voor het verkrijgen van een rectaal mestmonster zal de stimulatie voorzichtig worden uitgevoerd. Ook zullen de dieren zo rustig mogelijk worden benaderd voor monsternemen, om zo stress en angst minimaal te houden.

Repetition and Duplication

E. Repetition

Explain what measures have been taken to ensure that the proposed procedures have not already been performed. If applicable, explain why repetition is required.

Het gaat hier in het tweede dierexperiment om specifieke validatie van potentiële biomerkers die in het eerste dierexperiment gevonden zullen gaan worden. Deze validatie is (dus) nog niet eerder verricht. Verder hebben wij een literatuur search gedaan. Uit deze search bleek dat er geen (potentiële) biomerkers in biggen bekend zijn die een voorspelling geven van hun weerstand en veerkracht in het verdere leven. In de gevonden

relevante literatuur wordt juist geconcludeerd dat er wel behoefte is aan dergelijke biomerkers, maar dat die nog niet bestaan. Zie bijvoorbeeld Niewold, TA (2015) Intestinal health biomarkers in vivo. (http://dx.doi.org/10.3920/978-90-8686-792-9_).

Accommodation and care

F. Accommodation and care

Is the housing and care of the animals used in experimental procedures not in accordance with Annex III of the Directive 2010/63/EU?

☐ No

☒ Yes > If this may adversely affect animal welfare, describe how the animals will be housed and provide specific justifications for these choices.

We maken gebruik van dieren in gesloten bedrijven in de reguliere commerciële varkenshouderij. Er zullen dierhandelingen worden uitgevoerd die niet vallen onder de reguliere dierhouderij: Het nemen van bloed- en mestmonsters van de varkens zijn dierhandelingen die vallen onder de wet op de dierproeven.

G. Location where the animals procedures are performed

Will the animal procedures be carried out in an establishment that is not licenced by the NVWA?

☐ No > Continue with question H.

☒ Yes > Describe this establishment.

De varkens worden gehouden op commerciële varkenshouderijbedrijven. Het betreft bedrijven die intensief samenwerken met

.

Provide justifications for the choice of this establishment. Explain how adequate housing, care and treatment of the animals will be ensured.

Gekozen is voor onderzoek op praktijkbedrijven omdat we willen dat de te vinden biomerkers bruikbaar zijn op praktijkbedrijven. Huisvesting en verzorging zal in principe plaatsvinden volgens de geldende bedrijfsvoering op dat bedrijf. Het nemen van de bloed- en mestmonsters zal op het bedrijf worden uitgevoerd door erkende biotechnici van het project-researchteam.

Classification of discomfort/humane endpoints

H. Pain and pain relief

Will the animals experience pain during or after the procedures?

☐ No > Continue with question I.

☒ Yes > Will anaesthesia, analgesia or other pain relieving methods be used?

☒ No > Justify why pain relieving methods will not be used.

Het betreft bloedprikken. De pijn wordt veroorzaakt door de naald. De pijn wordt dermate gering geacht dat (bij mens en dier) nooit een pijnstiller (bijvoorbeeld lidocaïne zalf) wordt toegepast op de te prikken plek.

☐ Yes > Indicate what relieving methods will be used and specify what measures will be taken to ensure that optimal procedures are used.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

Describe which other adverse effects on the animals welfare may be expected?

Angst en stress tijdens het nemen van de bloed- en mestmonsters.

Explain why these effects may emerge.

Voor het nemen van de bloed- en mestmonsters moeten de biggen kort worden vastgehouden. Dit kan angst en stress veroorzaken. Bij het nemen van de mestmonsters zullen de dieren indien nodig voorzichtig rectaal gestimuleerd worden. Dit kan pijn, angst, en stress veroorzaken.

Indicate which measures will be adopted to prevent occurrence or minimise severity.

Bij eventueel benodigde rectale stimulatie voor het verkrijgen van een rectaal mestmonster zal de stimulatie voorzichtig worden uitgevoerd. Ook zullen de dieren zo rustig mogelijk worden benaderd voor monsternemen, om zo stress en angst minimaal te houden.

J. Humane endpoints

May circumstances arise during the animal procedures which would require the implementation of humane endpoints to prevent further distress?

☒ No > Continue with question K.

☐ Yes > Describe the criteria that will be used to identify the humane endpoints.

Indicate the likely incidence.

K. Classification of severity of procedures

Provide information on the expected levels of discomfort and indicate to which category the procedures are assigned (non-recovery, mild, moderate, severe).

Licht

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

☐ No > Continue with Section 3: 'Signatures'.

☒ Yes > Explain why it is necessary to kill the animals during or after the procedures.

De dieren worden niet voor de proef gedood, maar worden na het bereiken van het normale slachtgewicht regulier geslacht. Wel zullen na het slachten ten behoeve van de proef de volgende organen worden verzameld: long, lever, darmen.

Is the proposed method of killing listed in Annex IV of Directive 2010/63/EU?

☐ No > Describe the method of killing that will be used and provide justifications for this choice.

☒ Yes

Postbus 65 | 8200 AB Lelystad

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401

2500 EK Den Haag

Wageningen
University & Research

DATUM
23 mei 2017

ONDERWERP
aanvraag projectvergunning
AVD401002016634

ONS KENMERK
AVD401002016634

POSTADRES

[REDACTED]

BEZOEKADRES

[REDACTED]

INTERNET
www.wur.nl

KVK NUMMER
09098104

CONTACTPERSOON

[REDACTED]

TELEFOON

[REDACTED]

E-MAIL
DEC@wur.nl

Geachte CCD,

Onderstaand het advies dat de DEC-WUR heeft gegeven aangaande het project
"Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens"

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD401002016634**
2. Titel van het project: Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens
3. Titel van de NTS: Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varken
4. Type aanvraag: nieuwe aanvraag
5. Contactgegevens DEC:
DEC-WUR
[REDACTED]
Secretaris: dec@wur.nl
6. Adviestraject
Ontvangen door DEC: 29-03-2017
Aanvraag compleet: 29-03-2017
In vergadering besproken: 18-04-2017
Termijnonderbreking(en) van 20-04-2017 tot 17-05-2017
Aanpassing aanvraag: 17-05-2017
Advies aan CCD: zie datum brief
7. De Instantie voor Dierenwelzijn heeft een positief oordeel over de kwaliteit van de aanvraag uitgebracht en de DEC heeft dit in haar overweging betrokken.
8. Correspondentie met de aanvrager
Datum vragen: 20-04-2017
Gestelde vragen en antwoorden:
 - Het directe doel is het inventariseren van metabolieten/biomarkers in het bloed of de feces van varkens in de houderij teneinde hierop te kunnen interveniëren om varkens gezonder te maken. De DEC merkt op dat zij de omschrijving zoals in het project door de onderzoeker gegeven (het vinden van metabolieten voor voedingsinterventies), minder duidelijk vindt.
 - Wij hebben nu de tekst van hoofdstuk 3.2 Doel in het projectvoorstel op dit punt aangepast en uitgebreid, en voor een deel tekst die was geplaatst onder 3.2 Doel, haalbaarheid verplaatst naar 3.2 Doel, algemene doelstelling. Ook de nu toegevoegde uitgebreide literatuur en

motivatie in hoofdstuk 3.2 Doel, haalbaarheid zal de doelen duidelijker maken.

Wij hebben ook de nummering van de proefdiergroepen veranderd, en de tekst aangepast in hoofdstuk 3.4.1 Onderzoeksstrategie in de beschrijving van 'Fase 1'. Op deze manier wordt duidelijker wat de doelen zijn en tevens wordt duidelijker dat we een go/no-go punt hebben na de eerste proefdiergroep.

- Er worden weinig referenties genoemd die de kennis en kunde van de onderzoeksgroep onderbouwen. De DEC vindt de gedachtengang navolgbaar maar vraagt zich af waar men naar op zoek is. Welke metabolieten? Hoe ga je dat doen? Hoe kies je de parameters? Wordt de hydrofiele of hydrofobe fractie in de NMR genomen, hoe worden de metabolieten geëxtraheerd? Dit lijkt niet onderbouwd te zijn in het project waardoor het lijkt dat er gezocht wordt naar een speld in een hooiberg. De DEC wil dat de keuzes in het project duidelijk genoemd en meer onderbouwd worden. Zo een de nadere aanduiding van de aard van het microbiom/metabolieten aangegeven moeten worden op basis van eerder onderzoek.

Wij hebben nu de tekst van het projectvoorstel op dit punt aangepast en uitgebreid. In het hoofdstuk 3.2 Doel, Haalbaarheid, is nu uitvoerig beschreven hoe wij, op basis van [REDACTED]

[REDACTED] bredere literatuur, hebben gekozen voor het zoeken naar metabolieten in bloed en mest als potentiële biomerkers voor

meer detail beschreven met welke methode en in welke fracties wij de metabolieten zullen analyseren In het hoofdstuk 3.4.1 Onderzoeksstrategie.

- In 3.4.1. van de projectbeschrijving wordt aangegeven dat alleen in groep 3 gekeken wordt naar een relatie met de gezondheidsstatus. In groep 1 en 2 wordt alleen gekeken naar het microbiom. Waarom wordt er in deze groepen ook niet gekeken naar een relatie met gezondheidsstatus?
- *Wij hebben de nummering van de proefdiergroepen veranderd en de tekst aangepast in hoofdstuk 3.4.1 Onderzoeksstrategie in de beschrijving van 'Fase 1'. Op deze manier wordt duidelijker wat de doelen zijn en naar welke parameters in de verschillende proefdiergroepen zal worden gekeken. Tevens wordt duidelijker dat we een go/no-go punt hebben na de eerste proefdiergroep.*
Groep 1 (nu gebruikte nummering) biggen zullen leven tot aan het bereiken van het slachtgewicht, en van deze dieren hebben we de gehele 'levensgeschiedenis' wat betreft gezondheid/ ziektes Ook hebben we van deze groep bloed en mestmonsters op drie belangrijke momenten gedurende dat leven (dag 15, week 8, en net voor slachten). Het is in deze groep dieren waarin gezocht wordt naar correlaties tussen mogelijke biomerkers (metabolieten van bloed en mest) en de gezondheidsstatus. Het doel is dat biomerkers gevonden worden die een voorspellende waarde hebben voor de gezondheid van het dier in het latere leven; daarom worden gegevens gedurende het gehele leven verzameld. De andere twee proefdiergroepen (Groepen 2 en 3, huidige nummering) dienen een ander doel. In deze groepen wordt gekeken naar de relatie van dezelfde mogelijke biomerkers met kenmerken van het darm-microbiom en van weefselmonsters, op respectievelijk 15 dagen en 8 weken leeftijd. Het doel hiervan is om aanwijzingen te krijgen van de onderliggende mechanismen van de gevonden correlaties, om voorspellingen te kunnen doen hoe deze kenmerken door (voer) interventies kunnen worden beïnvloed. In deze groepen wordt dus wel degelijk naar aanwijzingen voor ziekte en gezondheid, groeisnelheid en naar (rest)laesies in verschillende organen gekeken maar uitsluitend op, c.q. tot aan een leeftijd van respectievelijk 15 dagen en 8 weken.
- Omdat er weinig over bekend is, is het aantal dieren gebaseerd op "best educated guess". De DEC wil weten hoe de variatie tussen en binnen bedrijven voldoende geborgd is. Een voldoende spreiding is immers cruciaal voor de uitkomsten.

Om voldoende spreiding te kunnen waarborgen tussen en binnen de bedrijven is er gekozen om een aantal criteria vast te stellen met experts van [REDACTED] denk hierbij aan gezondheids- en aan performance gerelateerde kenmerken. Er is actief gezocht naar bedrijven die uiteenlopend scoren op deze kenmerken om zo voldoende spreiding te krijgen voor ons onderzoek. We hebben deze beschrijving toegevoegd aan hoofdstuk 3.4.1 Onderzoeksstrategie in het projectvoorstel en ook aan de annex voor "Type of Animal Procedures".

- In het kader van vermindering wil de DEC weten of de monsters opgeslagen worden om bij vorderend inzicht in de toekomst nog eens te kunnen bekijken.
De monsters en data zullen worden opgeslagen en blijven beschikbaar voor de bredere wetenschappelijke gemeenschap. We hebben dit nu expliciet vermeld in het voorstel, in Hoofdstuk 3.4.1 Onderzoeksstrategie.
 - De onderzoeker vermeldt niets over de gebruikte sekses. De DEC gaat er dan ook van uit dat beide sekses in gelijke mate gebruikt worden in het project.
Dit klopt. Het stond al wel vermeld in de beschrijving van 'Fase 2' in Hoofdstuk 3.4.1 Onderzoeksstrategie, maar het ontbrak in de beschrijving van 'Fase 1'. Dit is nu aangepast in de Project proposal en in de annex voor "Type of Animal Procedures".
- De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

DATUM

23 mei 2017

ONS KENMERK

AVD401002016634

PAGINA

3 van 5

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. De DEC heeft vastgesteld dat het project vergunningplichtig is (dierproeven in de zin der wet).
2. De aanvraag is een nieuwe aanvraag.
3. De DEC is competent om over de aanvraag te adviseren vanuit het oogpunt van onafhankelijkheid, onpartijdigheid en beschikbare expertises.

C. Beoordeling (inhoud)

1. De DEC heeft vastgesteld dat de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft.
2. De DEC heeft geen tegenstrijdige wetgeving, gericht op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort, signaleerd die het uitvoeren van de proef in de weg kan staan.
3. De DEC heeft vastgesteld dat de in de aanvraag aangekruiste doelcategorie in overeenstemming is met de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Het directe doel van de aanvraag is het inventariseren van metabolieten/biomerkers in het bloed of de feces van varkens in de houderij teneinde hierop te kunnen interveniëren om varkens gezonder te maken. Het uiteindelijke doel is volgens de DEC het leveren van een bijdrage aan het monitoren van diergezondheid zodat bij het signaleren van problemen maatregelen, b.v. via voedingsinterventies, genomen kunnen worden. De DEC heeft vastgesteld dat er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen en dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld.
5. De belanghebbenden in het project en hun morele waarden zijn:
 - Proefdieren: aantasting van welzijn en integriteit
 - Doeldieren: door nu onderzoek te doen naar metabolieten/biomerkers om hierop te kunnen sturen is het wellicht mogelijk dat de varkens een betere gezondheid zullen hebben en houden gedurende hun leven
 - Veehouder: economisch belang, beter draagvlak voor de houderij
 - Onderzoeker/CRO: economisch belang
 - Producent interventies: economische belang
 - Consument/maatschappij: houderij sluit beter aan bij maatschappelijke verwachtingen en waarden
6. Voor zover de DEC dat kan inschatten is er geen sprake van substantiële milieueffecten. Mogelijk zou in de toekomst het gebruik van geneesmiddelen/antibiotica verminderd kunnen worden.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De DEC heeft, na schriftelijke toelichting van de onderzoeker, vastgesteld dat de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven, afgaande op het geschreven voorstel en het oordeel van de IvD, voldoende gewaarborgd zijn.
8. De DEC heeft, na schriftelijke toelichting van de onderzoeker vastgesteld dat het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstelling. De gekozen strategie en experimentele aanpak kan in de ogen van de DEC leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.

Welzijn dieren

9. Er is sprake van de volgende bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren: De dieren worden op praktijkbedrijven, buiten de instelling, gehouden.
10. Gevolg hiervan is dat de huisvesting en verzorging af zal wijken van de Wod. De keuze om op de experimenten op praktijkbedrijven uit te voeren is in de ogen van de DEC legitiem. Dit is nodig om bij een diversiteit aan bedrijven steeds een correlatie te onderzoeken om de kans op toevallige of bedrijfsgebonden correlaties te verkleinen.
11. De DEC stelt vast dat een cumulatieve inschatting van ongerief als "licht" realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Ongerief in de experimenten zal bestaan uit: bloedafname, mestbemonstering en euthanasie.
12. Naast ongerief is er geen sprake van aantasting van integriteit van het dier anders dan als gevolg van de proefbehandelingen.
13. De DEC heeft vastgesteld dat er in dit project geen humane eindpunten verwacht worden. Dit lijkt de DEC reëel ingeschat.

3 V's

14. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen alternatieven zijn om de doelstelling van het project te realiseren. Het onderzoek is alleen uit te voeren in het doeldier.
15. De DEC heeft, na schriftelijke verduidelijking van de onderzoeker, vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er optimaal tegemoet gekomen wordt aan de vereiste van vermindering van dierproeven.
16. De DEC heeft vastgesteld dat het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven. De DEC zien geen extra mogelijkheden voor verfijning, anders dan die de onderzoeker nu toepast.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De dieren worden van beide geslachten in gelijke mate ingezet in de proeven.
19. De dieren worden gedood in het kader van het project. Dit is nodig omdat men onderzoek wil doen aan het darmmicrobioom en de genexpressie in het darmslijmvlies. Tevens wil men laesies beoordelen. M.u.v. de oudste dieren worden de dieren geëuthanaseerd. De oudste dieren worden geslacht. Naar aanleiding hiervan heeft de DEC gevraagd of het wettelijk is toegestaan om dieren op het bedrijf te euthanaseren. De IvD geeft aan dat dit praktisch uitvoerbaar is en wettelijk is toegestaan. De dieren worden gedood volgens een passende methode die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU.

NTS

21. De NTS is naar het oordeel van de DEC een evenwichtige weergave van het project, begrijpelijk geformuleerd en voldoet aan de vereisten in de herziene Wod Art. 10.a.1.7.

D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag van het project is: rechtvaardigt onderzoek naar parameters voor de gezondheid van varkens door middel van het inventariseren van metabolieten/biomarkers in bloed/feces het lichte ongerief dat 760 varkens ondergaan?
2. De DEC constateert dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. De DEC heeft meegewogen dat het onderzoek bij kan dragen aan het monitoren van diergezondheid. Als dit onderzoek zijn doel bereikt dan heeft dit een reële bijdrage voor de waarden voor gezondheid van de varkens. Het economisch

belang voor de veehouder is in die situatie gering. De onderzoeker [REDACTED] en de [REDACTED] hebben beide een economisch belang. De DEC heeft dit meegewogen als een beperkt belang. Ook het belang van de maatschappij/consument, een houderij, die beter aansluit bij maatschappelijke verwachtingen heeft de DEC meegewogen als een beperkt belang. Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding. De dieren zullen maximaal gering nadeel ondervinden als gevolg van de handelingen in het project.

3. Op basis van bovenstaande overwegingen is de DEC van mening dat het ethisch verantwoord is om onderzoek te doen naar metabolieten/biomerkers in het bloed of de feces van varkens met maximaal gering ongerief voor maximaal 760 dieren. De DEC ziet in dit stadium geen mogelijkheden op het terrein van vervanging, vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag. De centrale morele vraag kan met "ja" beantwoord worden.

DATUM

23 mei 2017

ONS KENMERK

AVD401002016634

PAGINA

5 van 5

E. Advies

1. Advies aan de CCD:
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.
3. Onderstaand knelpunt/dilemma is naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies:
 - De DEC is zich terdege bewust van de gevolgen die de huidige intensieve veehouderij met zich meebrengt en zij neemt dat mee in haar ethische afweging. De DEC is van mening dat het welzijn van de dieren in de intensieve veehouderij onder druk staat en dat onderzoek een bijdrage moet leveren aan het verbeteren van de leefomstandigheden van de dieren. De DEC heeft echter slechts zeer beperkte invloed op de wijze waarop dit ingevuld wordt. De DEC ziet geen directe verantwoordelijkheid voor zichzelf om te sturen op de keuze voor de strategie aangezien die al plaatsvindt voor de indiening van het project. Zij kan in dit kader enkel signaleren. Vanuit dit perspectief heeft de DEC dit project beoordeeld: gegeven de huidige omstandigheden is de DEC van mening dat het project een bijdrage leveren aan het verbeteren van het welzijn (inclusief gezondheid) van de dieren. In de ogen van de DEC zijn de dierproeven niet gericht op een praktijk waarbij het welzijn van de dieren zodanig beïnvloed wordt dat dit intrinsiek tot schade aan de dieren leidt. De DEC ziet dit projecten juist als een stap naar mogelijke verbetering binnen de huidige veehouderij. De discussie over de wenselijkheid van die veehouderij-omstandigheden zal in een ander gremium dan de DEC gevoerd moeten worden.

Met vriendelijke groet

[REDACTED]
secretaris DEC WUR



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen research

Postbus 59

6700 AB WAGENINGEN



**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
AVD401002016634

Bijlagen

2

Datum 4 april 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 3 april 2017. Het gaat om uw project "Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD401002016634. 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. 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

Datum:

4 april 2017

Aanvraagnummer:

AVD401002016634

Datum:
4 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD401002016634

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 40100
Naam instelling of organisatie: Stichting Wageningen research
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
Straat en huisnummer: Akkermaalsbos 12
Postbus: 59
Postcode en plaats: 6700 AB WAGENINGEN
IBAN: NL10RABO0397066465
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Wageningen UR

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Afdeling: [REDACTED]
Telefoonnummer: [REDACTED]
E-mailadres: [REDACTED]

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

Datum:

4 april 2017

Aanvraagnummer:

DEC01002016634

Over uw project

Geplande startdatum:

1 mei 2017

Geplande einddatum:

1 mei 2020

Titel project:

Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens

Titel niet-technische samenvatting:

Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varken

Naam DEC:

DEC Wageningen UR

Postadres DEC:

Droevendaalsesteeg 4, 6708 PB Wageningen

E-mailadres DEC:

dec@wur.nl

Betaalgegevens

De leges bedragen:

€ 1.287,-

De leges voldoet u:

na ontvangst van de factuur

Checklist bijlagen

Verplichte bijlagen:

- ☒ Projectvoorstel
☒ Beschrijving Dierproeven
☒ Niet-technische samenvatting

Ondertekening

Naam:



Functie:



Plaats:

Wageningen

Datum:

3 april 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Wageningen University and Research Concernstaf+
t.a.v. Crediteurenadministratie
Droevendaalsesteeg 4
6708 PB WAGENINGEN


**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
AVD401002016634
Bijlagen
2

Datum 4 april 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 4 april 2017
Vervaldatum: 4 mei 2017
Factuurnummer: 170634
Ordernummer: WUR1049359

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD401002016634	€ 1.287,00

Wij verzoeken u het totaalbedrag vóór de gestelde vervaldatum over te maken op rekening NL29INGB 070.500.1512 onder vermelding van het factuurnummer en aanvraagnummer, ten name van Centrale Commissie Dierproeven, Postbus 93144, 2509 AC te 's Gravenhage.

Van: info@zbo-ccd.nl
Verzonden: dinsdag 4 april 2017 10:58
Aan: dec@wur.nl
Onderwerp: Verzoek om advies over projectvergunningsaanvraag AVD401002016634
Bijlagen: AVD401002016634_Animal_Procedure1.pdf; AVD401002016634_NTS_ontsmet.pdf; AVD401002016634_Animal_Procedure2.pdf; AVD401002016634_Aanvraagformulier_ProjectVergunning_.pdf; AVD401002016634_Project_Proposal.pdf

Categorieën: Nieuwe aanvraag (of nummer): [REDACTED]

Geachte leden van DEC Wageningen UR

De Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) verzoekt u in het kader van vergunningverlening (of wijziging van een vergunning) advies te geven over het project met als titel: "Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens" en aanvraagnummer: AVD401002016634.

Uw commissie wordt verzocht op grond van artikel 10.a.2 van de Wet op de dierproeven de aanvraag te beoordelen en een ethische toetsing uit te voeren waarbij wordt afgewogen of de doelstelling van het project, de verwachte voordelen voor mens, dier of milieu en de haalbaarheid van de doelstellingen, het gebruik van dieren en de schade die zal worden toegebracht aan de dieren in de vorm van lijden, pijn en angst kan rechtvaardigen.

Graag ontvangen wij van u bericht dat deze e-mail goed is ontvangen en wanneer u dit advies in de vergadering gaat bespreken.

Voor het in te dienen advies dient de DEC gebruik te maken van de meest actuele versie van het op de website van de CCD gepubliceerde Format DEC-advies en de toelichting daarbij. U dient deze aanvraag vertrouwelijk te behandelen. Voor de communicatie met de CCD dient u gebruik te maken van de beveiligde verbinding.

De CCD verzoekt u uiterlijk binnen 20 werkdagen, na 04-04-2017, uw advies bij de CCD in te dienen. Indien de aanvraag door uw commissie niet in behandeling kan worden genomen, dient u dit per ommegaande per e-mail aan de CCD te melden.

Ingeval uw commissie tussentijds aanvullende informatie wil inwinnen bij de aanvrager kan de termijn worden opgeschort. U dient de CCD zo spoedig mogelijk op de hoogte te stellen van deze opschorting. Zodra de opschortende termijn is beeindigd, stelt u de CCD hiervan onverwijld op de hoogte. Opschorting van de adviestermijn vindt niet plaats ingeval u ten behoeve van uw advies een onafhankelijk extern expert raadpleegt.

Met vriendelijke groeten,

CCD



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen research

Postbus 59

6700 AB WAGENINGEN



**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
AVD401002016634

Datum 4 april 2017

Betreft Vervolg aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Op 3 april 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens" met aanvraagnummer AVD401002016634.

DEC advies gevraagd

Uw aanvraag is naar DEC Wageningen UR gestuurd. Zij zal hierover advies aan de CCD uitbrengen. Als de DEC vragen heeft, zal zij contact met u opnemen.

Meer informatie

Heeft u vragen, kijk dan op 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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen research

Postbus 59

6700 AB WAGENINGEN



**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

AVD401002016634

Bijlagen

1

Datum 6 juni 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Op 3 april 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens" met aanvraagnummer AVD401002016634. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

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(n) zijn opgenomen op grond van artikel 1d lid 4, artikel 10a1 lid 2, artikel 10 lid 2 en/of artikel 10a3 van de wet.

U kunt met uw project "Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens" starten. De vergunning wordt afgegeven van 6 juni 2017 tot en met 1 mei 2020.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Wij hebben advies gevraagd bij de Dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR. Dit advies is opgesteld op 23 mei 2017. Bij de beoordeling van uw aanvraag is dit advies betrokken overeenkomstig artikel 10a, lid 3 van de wet.

Wij kunnen ons vinden in de inhoud van het advies van de Dierexperimentencommissie. Dit advies van de commissie nemen wij 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.

Datum:

6 juni 2017

Aanvraagnummer:

AVD401002016634

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. Of neem telefonisch contact met ons op: 0900 28 000 28 (10 ct/minuut).

Centrale Commissie Dierproeven


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: Stichting Wageningen research

Adres: Postbus 59

Postcode en plaats: 6700 AB WAGENINGEN

Deelnemersnummer: 40100

deze projectvergunning voor het tijdvak 6 juni 2017 tot en met 1 mei 2020, voor het project "Biomerkers voor darmgezondheid en immuuncompetentie in varkens" met aanvraagnummer AVD401002016634, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is .

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 3 april 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 23 mei 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 23 mei 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 23 mei 2017, ontvangen op 23 mei 2017.

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Monstername van bloed- en mestmonsters van biggen, en euthanaseren				
	Varkens (Sus scrofa domesticus) /	360	Licht	
3.4.4.2 Monstername van bloed- en mestmonsters van biggen				
	Varkens (Sus scrofa domesticus) /	400	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.

Aanvraagnummer:
AVD401002016634

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.



Aanvraagnummer:

AVD401002016634

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

Aanvraagnummer:

AVD401002016634

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 blijven 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.

Locatie

De vergunning wordt verleend voor een project waarbij dierproeven geheel of gedeeltelijk worden verricht buiten een inrichting van een gebruiker (artikel 10g van de wet).