



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Per e-mail : [REDACTED]

Centrale Commissie Dierproeven

Postbus 20401
2500 EK Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0900 2800028 (10 ct/min)
wob-ccd@rvo.nl

Onze referentie
W17-09

Uw referentie
april2017

Briefkenmerk
CCD-2018-054

19 FEB. 2018

Datum

Betreft Wob-besluit W17-09

Geachte [REDACTED]

In uw e-mail van 8 mei 2017 heeft u met een beroep op de Wet openbaarheid van bestuur (hierna: Wob) bij de Centrale Commissie Dierproeven (hierna: CCD) om informatie verzocht met betrekking tot de projectvergunningen die de CCD in de maand april 2017 heeft afgegeven (uw kenmerk: april2017).

Dit verzoek is door de CCD behandeld onder het kenmerk W17-09. In deze brief vindt u een overzicht van de gevolgde procedure en het besluit op het verzoek. In de overwegingen vindt u een toelichting op de inhoudelijke afwegingen over de openbaarmaking.

1. Besluit

De CCD besluit om de door u gevraagde informatie gedeeltelijk te openbaren. De motivering over de wel en niet te openbaren delen van de documenten staat onder de 'Overwegingen' in dit besluit, onderverdeeld in een algemeen gedeelte en een specifiek gedeelte met een beoordeling per vergunning.

2. Procedure

- De ontvangst van uw verzoek (met ons kenmerk W17-09) is op 10 mei 2017 per brief (verzonden per e-mail) aan u bevestigd.
- Met de brief van 6 juni 2017 (per e-mail aan u verzonden) heeft de CCD u laten weten dat de beslistermijn met vier weken is verdaagd.
- Vervolgens is met de brief van 13 juni 2017 (op deze datum per e-mail aan u verzonden) aangegeven dat de beslistermijn met vier weken is opgeschort – gerekend vanaf 13 juni 2017 – vanwege het vragen van zienswijzen aan derde belanghebbenden.
- Op 21 juni 2017 heeft de CCD u per e-mail laten weten dat diverse belanghebbenden een aanvullende termijn hebben gevraagd voor het aanleveren van een zienswijze.
- De CCD heeft hen een nadere termijn verleend tot 1 september 2017. De opschortingstermijn is geëindigd op 31 augustus 2017. Hierdoor is de uiterste beslistermijn verschoven naar 11 september 2017.

- Op 8 januari 2018 heeft de CCD een bezwaarschrift van u ontvangen tegen het niet tijdig nemen van de beslissing op het Wob-verzoek. In dit kader wil de CCD u wijzen op het volgende. De lange behandeltijd wordt veroorzaakt door het grote aantal en de grote omvang van de door u ingediende Wob-verzoeken en de bezwaren die uw gemachtigde vervolgens tegen de besluiten indient.

3. Wettelijk kader

Uw verzoek valt (deels) onder de reikwijdte van de Wob.

4. Inventarisatie documenten

Onder uw verzoek vallen 33 projectvergunningen. Het betreft de vergunningen met de nummers van de Niet Technische Samenvatting (hierna: NTS):

1. NTS2016635	11. NTS2017846	21. NTS20171005	31. NTS20171324
2. NTS2016698	12. NTS2017874	22. NTS20171006	32. NTS20171327
3. NTS2016728	13. NTS2017883	23. NTS20171045	33. NTS20171365
4. NTS2017734	14. NTS2017884	24. NTS20171070	
5. NTS2017816	15. NTS2017897	25. NTS20171125	
6. NTS2017831	16. NTS2017901	26. NTS20171164	
7. NTS2017838	17. NTS2017904	27. NTS20171245	
8. NTS2017842	18. NTS2017924	28. NTS20171264	
9. NTS2017844	19. NTS2017984	29. NTS20171289	
10. NTS2017845	20. NTS20171004	30. NTS20171290	

Per vergunning is een afzonderlijke inventarislijst opgesteld. Deze lijst bevat een tabel met een genummerde opsomming van alle aanwezige documenten.

5. Zienswijzen

Bij de openbaarmaking van de documenten zijn derde belanghebbenden betrokken, te weten de betreffende vergunninghouders en dierexperimentencommissies (hierna: DEC's). Zij zijn in de gelegenheid gesteld om over de eventuele openbaarmaking van de documenten een zienswijze te geven. De ingediende zienswijzen zijn betrokken bij de beoordeling van het verzoek tot openbaarmaking.

6. Reeds openbare documenten

Van iedere verleende vergunning wordt een NTS op de website van de CCD (www.centralecommissiedierproeven.nl) gepubliceerd. Deze informatie is daarmee reeds openbaar. Per projectvergunning staat per inventarislijst aangegeven welk document de NTS betreft.

7. Overwegingen

Op grond van artikel 3, lid 5 van de Wob wordt een verzoek om informatie ingewilligd met inachtneming van hetgeen is bepaald in de artikelen 10 en 11 van de Wob. Hierna licht de CCD eerst in algemene zin toe welke kaders de Wob geeft voor openbaarmaking. Vervolgens wordt per weigeringsgrond ingegaan op de afwegingen die de CCD maakt en wat dit betekent voor het al dan niet openbaar maken van (delen van) de betreffende vergunningen. Daar waar van toepassing wordt ingegaan op de gegeven zienswijzen en wat deze betekenen voor het oordeel van de CCD. Tot slot heeft de CCD per vergunning nog een afweging gemaakt.



Het recht op openbaarmaking op grond van de Wob dient uitsluitend het publieke belang van een goede en democratische bestuursvoering. Het komt iedere burger in gelijke mate toe. Daarom kan ten aanzien van de openbaarheid geen onderscheid worden gemaakt naar gelang de persoon of de bedoeling of belangen van de verzoeker. De te verrichten belangenafweging betreft dan ook het algemene belang van openbaarmaking van de gevraagde informatie en de door de weigeringsgronden te beschermen belangen, maar niet het specifieke belang van de verzoeker.

Evenmin kent de Wob een beperkte vorm van openbaarmaking. Dit betekent dat openbaarmaking van de gevraagde documenten uitsluitend aan u op grond van de Wob niet mogelijk is. Indien de CCD de betreffende documenten aan u verstrekt, dan moet zij deze ook aan anderen geven indien daarom verzocht wordt. In dat licht vinden de onderstaande belangenafwegingen dan ook plaats.

7.1. Algemeen

7.1.1. Wob vs Wod en Europese regelgeving

Een vergunninghouder verzoekt om de openbaarmaking van alle documenten geheel te weigeren. Hierbij verwijst zij naar artikel 43 van de Europese richtlijn 2010/63/EU (hierna: Richtlijn). Een DEC verwijst eveneens naar de Europese richtlijn 2010/63/EU om aan te geven dat openbaarmaking van meer informatie dan de NTS-en in conflict is met deze richtlijn.

De vergunninghouder en DEC zijn van mening dat op grond van de Richtlijn slechts de NTS openbaar gemaakt mag worden. Op grond van artikel 4, derde lid, van de Dierproevenregeling 2014 dient de aanvrager ervoor te zorgen dat de NTS anoniem is en geen namen en adressen van de gebruiker en zijn personeel bevat. De richtlijn schrijft voor welke gegevens de NTS bevat en welke niet (artikel 43, eerste lid van de richtlijn). Deze bepaling is vrijwel letterlijk geïmplementeerd in de Wet op de dierproeven (Wod) en het Dierproevenbesluit.

Uit de parlementaire geschiedenis van de Wod¹ volgt dat de Wod *geen* bijzondere openbaarmakingsregeling is. Dit is bevestigd in de uitspraak van de rechtbank Gelderland van 21 april 2016 (kenmerk: AWB 15/6463, zie ook ECLI:NL:RVS:2017:680). Uit de uitspraak van de rechtbank Utrecht van 3 december 2009 (ECLI:NL:RBUTR:2009:BK8206) volgt onder meer dat indien de wetgever uitdrukkelijk voor ogen heeft gestaan de Wob niet van toepassing te verklaren op de Wod dit dient te blijken uit de Memorie van Toelichting of uit de totstandkomingsgeschiedenis van de Wod. Dit betekent dat de Wob volledig van toepassing op de behandeling van het voorliggende Wob-verzoek.

7.1.2. Bedrijfs- en fabricagegegevens

Artikel 10, lid 1 aanhef en onder sub c van de Wob bepaalt dat het verstrekken van informatie achterwege blijft voor zover dit bedrijfs- en fabricagegegevens

¹ Tweede Kamer vergaderjaar 2013-2014, 33692, 24, blz. 4, 13 en 20, Eerste Kamer vergaderjaar 2013-2014, 33 692, D, blz. 8 Tweede Kamer vergaderjaar 2012-2013, 33 692, nr. 3, blz. 12, 14 en 17, Tweede Kamer vergaderjaar 1986-1987, 19859, nr. 2, blz. 19 en 23

betreft, die door natuurlijke personen of rechtspersonen vertrouwelijk aan de overheid zijn medegedeeld.

Een aantal vergunninghouders is van mening dat een deel van de documenten bedrijfs- en fabricagegegevens bevat. De vergunninghouders geven aan dat informatie over de onderzoeksopzet, de stappen van het onderzoek en/of de fase waarin het onderzoek zich bevindt in hoge mate concurrentiegevoelig is, aangezien concurrerende onderzoekers de informatie kunnen gebruiken voor de eigen onderzoeksstrategie. Verder zijn diverse vergunninghouders van mening dat uit de documenten de onderzoeksstrategie blijkt. Indien deze informatie openbaar gemaakt zou worden, biedt dat concurrenten de mogelijkheid inzicht te krijgen in deze strategie als gevolg waarvan de belangen van vergunninghouder onevenredig worden geschaad mede vanwege het innovatieve karakter van de onderzoeken. Bovendien komen daarmee contractuele belangen van een aantal vergunninghouders met externe opdrachtgevers in gevaar.

Volgens vaste jurisprudentie dient artikel 10, lid 1 onder c van de Wob restrictief te worden uitgelegd. Om te kunnen spreken van bedrijfs- en fabricagegegevens dient inzichtelijk te zijn dat de informatie in de betreffende onderdelen van de documenten, afzonderlijk en in onderlinge samenhang beschouwd, zijn aan te merken als concurrentiegevoelige bedrijfsinformatie, waarvan openbaarmaking leidt tot wetenswaardigheden met betrekking tot de technische bedrijfsvoering of het productieproces, dan wel met betrekking tot de afzet van de producten of de kring van afnemers en leveranciers.

Het slechts verwijzen naar het gegeven dat de informatie vertrouwelijk aan de overheid zou zijn verstrekt is onvoldoende voor een beroep op deze weigeringsgrond. Het slechts vermelden dat openbaarmaking van informatie een inzicht zou geven in de bedrijfsvoering van het bedrijf is evenmin voldoende om te oordelen dat het om vertrouwelijke bedrijfs- en fabricagegegevens gaat. Voor het bovenstaande wordt verwezen naar de uitspraak van de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State (hierna: Raad van State) van 23 december 2015 (ECLI:NL:RVS:2015:3976) en de uitspraak van 17 juli 2013 (ECLI:NL:RVS:2013:288). Een voorbeeld van een uitspraak waarin informatie terecht is aangemerkt als bedrijfs- en fabricagegegevens is de uitspraak van de rechtbank Noord-Nederland van 16 oktober 2015, ECLI:NL:RBNNE:2015:4811. Het betrof hier de beoogde onderzoeksopzet.

Instellingsgegevens

Diverse vergunninghouders verzoeken om weigering van openbaarmaking van het instellingsnummer bij de NVWA, de instellingsnaam, het KvK-nummer en het IBAN-rekeningnummer, omdat zij van mening zijn dat deze gegevens onder de bedrijfsgegevens vallen. Verder is ook een DEC van mening dat de naam van de DEC gezien dient te worden als bedrijfsgegeven.

De CCD is van oordeel dat met betrekking tot de instellingsgegevens van vergunninghouders en DEC's niet gesproken kan worden van bedrijfsgegevens. Hierbij kan worden verwezen naar de uitspraak van de rechtbank Gelderland 12 juni 2014 (ECLI:NL:RBGEL:2014:3654). In deze uitspraak geeft de rechtbank aan dat het deelnemernummer of de naam dan wel aanduiding van een



organisatorische werkeenheid van vergunninghouder niet valt aan te merken als bedrijfs- of fabricagegegevens. Dit betekent dat op grond van deze weigeringsgrond de openbaarmaking van het instellingsnummer, KvK-nummer en rekeningnummer niet wordt geweigerd.

7.1.3. Persoonsgegevens

Conform artikel 10, lid 1 aanhef en onder sub d van de Wob blijft het verstrekken van informatie achterwege voor zover het persoonsgegevens betreft als bedoeld in paragraaf 2 van hoofdstuk 2 van de Wet bescherming persoonsgegevens, tenzij de verstrekking kennelijk geen inbreuk op de persoonlijke levenssfeer maakt.

Enkele vergunninghouders verwijzen in hun zienswijze naar deze weigeringsgrond. Deze weigeringsgrond is echter niet van toepassing op dit Wob-verzoek. Hoofdstuk 2 van de Wet bescherming persoonsgegevens heeft namelijk betrekking op persoonsgegevens over iemands godsdienst of levensovertuiging, ras, politieke gezindheid, gezondheid, seksuele leven, iemands lidmaatschap van een vakvereniging of strafrechtelijke persoonsgegevens. In de stukken waarop dit Wob-verzoek betrekking heeft is er geen sprake van dergelijke gegevens.

7.1.4. Economische of financiële belangen

Een van de vergunninghouders verwijst in haar zienswijze naar artikel 10, lid 2 aanhef en onder sub b van de Wob. Op grond hiervan blijft verstrekking van informatie achterwege voor zover het belang daarvan niet opweegt tegen de economische of financiële belangen van de Staat, de andere publiekrechtelijke lichamen of de in artikel 1a onder c en d bedoelde bestuursorganen.

Om te bepalen of een vergunninghouder deze grond kan invoeren moet worden gezien of zij als onderdeel van de Staat kan worden gezien. Daarvoor dient zij te zijn ingesteld bij wet, en een publiekrechtelijke rechtsvorm hebben.

Uit onder andere de uitspraak van de Raad van State van 3 december 2014 (ECLI:NL:RVS:2014:4354) volgt dat, om een succesvol beroep op deze uitzonderingsgrond te doen, het dient te gaan om informatie waaruit de onderhandelingsstrategie en/of de onderhandelingspositie volgt, als gevolg waarvan de economische of financiële belangen worden geschaad jegens derden.

7.1.5. Inspectie, controle en toezicht

Een van de vergunninghouders verwijst in haar zienswijze naar artikel 10, lid 2 onder sub d van de Wob. Op grond hiervan blijft verstrekking van gegevens achterwege indien het belang daarvan niet opweegt tegen het belang van inspectie, controle en toezicht door bestuursorganen. De vergunninghouder geeft daarbij aan *“ten behoeve van een goed werkende inspectie, controle en toezicht is het van belang dat er vertrouwen is dat de gegevens die worden verschaft vertrouwelijk worden behandeld”*. Daarbij verwijst zij naar de uitspraak van de rechtbank Amsterdam van 12 juni 2014 (ECLI:NL:RBAMS:2014:3303).

Deze weigeringsgrond is niet van toepassing op dit Wob-verzoek. De opgevraagde documenten hebben immers slechts betrekking op de verlening van vergunningen. Om deze reden is er geen sprake van inspectie, controle en toezicht zoals opgenomen in artikel 10, lid 2 onder sub d van de Wob.

7.1.6. Eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer

Op grond van artikel 10, lid 2 aanhef en onder sub e van de Wob blijft verstrekking van informatie achterwege voor zover het belang daarvan niet opweegt tegen het belang dat de persoonlijke levenssfeer wordt geëerbiedigd.

Alle vergunninghouders en DEC's doen een beroep op de bescherming van de persoonlijke levenssfeer met het oog op weigering van persoonsnamen en gegevens die direct zijn te herleiden naar personen. Het betreft in ieder geval de persoonsnamen, directe telefoonnummers, directe emailadressen, specifieke functiebenaming van natuurlijke personen, handtekeningen, faxadressen en rekeningnummers, literatuurverwijzingen naar de eigen onderzoeksgroep, kamernummers en namens van afdelingen. Deze gegevens staan vermeld in de aanvraagformulieren, de ontvangen en verzonden brieven, ontvangen en verzonden e-mails en de vergunningen en beschikkingen.

De CCD is van oordeel dat ten aanzien van deze gegevens, voor alle vergunningen het belang dat de persoonlijke levenssfeer wordt geëerbiedigd zwaarder moet wegen dan het belang van openbaarheid. Daarbij is van belang dat met het openbaar maken van persoonsnamen en tot personen herleidbare gegevens, deze gegevens voor een ieder openbaar zijn en ook openbaar blijven. De CCD licht dit als volgt toe.

Uit de Memorie van Toelichting bij de Wet op de dierproeven (Tweede Kamer, vergaderjaar 2012–2013, 33 692, nr. 3) volgt dat de belangen van de bescherming van de gegevens die herleidbaar zijn naar personen in afweging tot openbaar maken van deze gegevens zwaar moet wegen. Betrokkenen moeten vrijelijk en anoniem hun werk kunnen doen. Daarbij speelt een rol dat personen die betrokken zijn bij het verrichten van dierproeven een maatschappelijke taak uitoefenen en het risico lopen slachtoffer te worden van dierenrechtenactivisme.

De Nationaal Coördinator Terrorismebestrijding en Veiligheid (NCTV) publiceert vier maal per jaar een trendrapportage *Dreigingsbeeld Terrorisme Nederland (hierna: DTN)*, waarin de voornaamste dreigingsontwikkelingen op hoofdlijnen worden geschetst. Deze rapportage is gebaseerd op informatie van de inlichtingen- en veiligheidsdiensten en van de politie, open bronneninformatie, informatie van buitenlandse partners en analyses van ambassadepersoneel en geeft daarmee een waarheidsgetrouw beeld van de dreigingsontwikkelingen in Nederland.

Wanneer men de publicaties van het DTN van de afgelopen tien jaren bekijkt, is te zien dat er een golfbeweging is met betrekking tot de mate van acties van dierenrechtenactivisten, waarbij niet valt uit te sluiten dat het dierenrechtenactivisme weer opkomt. Dit is afhankelijk van allerlei factoren, die zich vooraf niet laten voorspellen. Hierdoor is niet in te schatten welke vergunning een dreiging van dierenrechtenactivisme met zich meebrengt. Het gegeven dat in het recente DTN (nummer 46) geen dreigingsbeeld van dierenrechtenactivisten is opgenomen, betekent niet dat (de vrees voor) bedreigingen en intimidatie van het dierenrechten extremisme niet meer actueel zijn. Het dreigingsbeeld toont immers de afgelopen tien jaren een afwisselend beeld met een hoger en minder hoog dreigingsbeeld.



Dat er nog steeds een reële dreiging van radicaal dierenrechtenactivisme uitgaat, blijkt ook uit de recente uitspraken van de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State van 15 maart 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:680), 5 april 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:952) en 7 juni 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:1498).

Uit de uitspraak van de Raad van State van 12 juni 2013 (ECLI:NL:RVS:CA2883) volgt dat ambtenaren met een publieke functie en de in de openbaarheid tredende ambtenaren die besluiten krachtens mandaat hebben ondertekend in beginsel wel moeten aanvaarden dat hun namen met de ondertekening van de besluiten naar buiten komen. De naam van de secretaris van de CCD wordt dan ook openbaar gemaakt.

Voor alle vergunningen waarop dit Wob-verzoek betrekking heeft, wordt dan ook de openbaarmaking geweigerd van de gegevens die direct te herleiden zijn naar personen:

- namen van natuurlijke personen, zoals onderzoekers en contactpersonen,
- directe telefoonnummers en directe e-mailadressen,
- de functies van natuurlijke personen, zoals onderzoekers en contactpersonen, tenzij het een algemene functiebenaming betreft die niet naar een persoon herleidbaar is,
- handtekeningen en eventueel faxadressen en rekeningnummers indien deze direct herleidbaar zijn tot personen,
- literatuurverwijzingen naar de eigen onderzoeksgroep,
- kamernummers en namen van afdelingen, met name als de afdelingen zo klein zijn dat betrokkenen eenvoudig te herleiden zijn in combinatie met de naam van de vergunninghouder.

Zoals in het voorgaande toegelicht, is de CCD met betrekking tot deze gegevens van oordeel dat de bescherming van de persoonlijke levenssfeer zwaarder weegt dan het belang van de openbaarmaking.

7.1.7. Het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling

Conform artikel 10, lid 2 aanhef en onder sub g van de Wob blijft verstrekking van informatie achterwege voor zover het belang daarvan niet opweegt tegen het belang van het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling van bij de aangelegenheid betrokken natuurlijke personen of rechtspersonen, dan wel van derden.

Herleidbaarheid

Diverse vergunninghouders hebben verzocht om weigering een deel van de documenten aangezien hierin informatie is opgenomen die op zeer eenvoudige wijze te herleiden is naar de betrokken personen. Dit betekent een onevenredige benadeling van betrokken personen, die niet opweegt tegen de belangen van openbaarmaking. Voor de toelichting verwijst de CCD naar hetgeen is uiteengezet onder 'eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer'.

Als gevolg hiervan zullen, naast de gegevens die reeds zijn vermeld onder 'eerbiediging van persoonlijke levenssfeer' eveneens de volgende gegevens – die herleidbaar zijn naar personen – uit de documenten worden verwijderd:

- gegevens over proefdierlocaties en sub-locaties, zoals straatnaam, postcode, plaats, maar ook de afdeling en het organisatieonderdeel wanneer deze door

de betreffende organisatie nog niet zijn geopenbaard, door bijvoorbeeld een vermelding op een website

- kamernummers, namen van afdelingen en functiebenamingen van personen, met name als de afdelingen zo klein zijn dat betrokkenen eenvoudig te herleiden zijn in combinatie met de naam van de vergunninghouder.

De hoofdlocaties van de verschillende instellingen worden, indien er geen bijzondere omstandigheden zijn, geopenbaard. Deze gegevens zijn over het algemeen reeds openbaar. De openbaarmaking van proefdier- dan wel sublocaties die direct tot personen herleidbaar zijn en niet al eerder, bijvoorbeeld middels publicatie op een website, zijn geopenbaard, wordt geweigerd. Op de proefdierlocatie worden de proefdieren gehouden en worden de dierproeven uitgevoerd. Deze informatie kan dierenrechtenextremisten aanleiding geven tot bedreiging en intimidaties. Hiervoor kan aansluiting worden gezocht bij de uitspraak van de rechtbank Gelderland van 21 april 2016 (AWB 15/6463). Voor wat betreft de specifieke dierproeflocaties kan tevens aangesloten worden bij de uitspraak van de rechtbank Gelderland van 22 juli 2014 (ECLI:NL:RBGEL:2014:4543) en de Memorie van Toelichting bij de Wod (*Kamerstukken II* 2012/13, 33692, nr. 3, p. 14). In dit kader wordt eveneens verwezen naar de uitspraken van de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State van 15 maart 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:680), 5 april 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:952) en 7 juni 2017 (ECLI:NL:RVS:2017:1498). De Afdeling stelt in genoemde uitspraken dat het betrokken bestuursorgaan zich in redelijkheid op het standpunt heeft kunnen stellen dat het belang van betrokken derde belanghebbenden om tegen bedreigingen en intimidatie van dierenrechtenactivisten beschermd te blijven en daarmee het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling als bedoeld in artikel 10, tweede lid, aanhef en onder g Wob zwaarder dient te wegen dan het publieke belang bij openbaarmaking van de gevraagde gegevens. Uit de uitspraken volgt dat het belang van bescherming van werknemers van vergunninghouders, proefdierinstellingen en andere betrokkenen groot is en in de afweging van belangen zwaarder weegt dan het publieke belang van openbaarmaking van de gevraagde gegevens.

In verband met de rechtstreekse herleidbaarheid naar personen kan het voorkomen dat de naam geweigerd wordt van partners waarmee de vergunninghouder samenwerkt. In dit kader verwijst de CCD naar de uitspraak van de Afdeling van 7 april 2017 met kenmerk ECLI:NL:RVS:2017:952.

Algemene (instellings)gegevens

Diverse vergunninghouders hebben verzocht om de openbaarmaking van algemene (instellings)gegevens te weigeren, zoals de naam van de instelling of DEC, instellingsnummer bij de NVWA, het KvK-nummer en het IBAN-rekeningnummer. De vergunninghouders geven aan dat de combinatie van het project en de instellingsgegevens eenvoudig te herleiden zijn naar individuele personen. Met name indien het een kleine afdeling betreft met een zeer beperkte groep onderzoekers. Zij verzoeken om deze reden de openbaarmaking van deze gegevens te weigeren in verband met de vrees voor dierenrechtenactivisten. De context dan wel bijzonderheden van de gevraagde documenten in relatie tot de naam van de vergunninghouder of adviserende DEC kunnen reden zijn voor het



weigeren van hun bedrijfsnamen (verwezen wordt naar de uitspraak van de rechtbank Gelderland van 21 april 2016, AWB 15/6463).

Bij het verzoek om dergelijke gegevens te weigeren overweegt de CCD of er sprake is van een bijzondere situatie. Indien er sprake is van een bijzondere situatie kan er in bepaalde gevallen aanleiding zijn tot weigering van de naam van algemene instellingsgegevens zoals de naam van een vergunninghouder en/of de adviserende DEC. Van een bijzondere situatie kan bijvoorbeeld gesproken worden bij een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen jegens de vergunninghouder of DEC, in bijvoorbeeld de vorm van acties van dierenrechtenactivisten. Indien er geen bijzondere situatie is worden deze gegevens geopenbaard. Deze gegevens worden eveneens geopenbaard indien deze bij eerdere Wob-besluiten zijn geopenbaard die onherroepelijk vaststaan.

Naar het oordeel van de CCD kan de conclusie van een afweging om informatie met betrekking tot openbaarmaking van bedrijfsnamen van vergunninghouders versus de openbaarmaking van persoonsnamen op basis van een vergelijkbaar feitencomplex van elkaar afwijken. De belangenafweging is van geheel ander aard en kent ook een ander gewicht.

Literatuurverwijzingen

Diverse vergunninghouders hebben verzocht om weigering van literatuurverwijzingen, of verwijzingen naar eerder onderzoek van de onderzoeksgroep, in verband met de herleidbaarheid naar personen.

De CCD is van oordeel dat het belang van openbaarmaking in dit geval niet opweegt tegen de onevenredige benadeling als gevolg van de herleidbaarheid naar de betrokken personen, dan wel de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de betrokken personen. Indien de literatuurverwijzingen afkomstig zijn van bij deze onderzoeken betrokken personen, rechtstreeks verwijzen naar, of rechtstreeks zouden leiden naar betrokken personen, dan worden de literatuurverwijzingen geanonimiseerd.

Voorkomen van fraude

Wanneer de CCD handtekeningen van betrokkenen openbaar maakt, zijn deze eenvoudig te kopiëren. Het is niet uitgesloten dat kwaadwillende personen deze handtekeningen gebruiken voor frauduleuze doeleinden. Het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling weegt de CCD hier zwaarder dan het belang van openbaarmaking. Derhalve zijn in alle besluiten en overige brieven de handtekeningen geanonimiseerd.

Concurrentiegevoelige informatie

Een aantal vergunninghouders heeft verzocht om weigering van concurrentiegevoelige informatie waarvan de openbaarmaking niet opweegt tegen de onevenredige bevoordeling of benadeling. Dit betreft specifieke gegevens over de gebruikte materialen/stoffen/vaccins en technieken in de onderzoeken van vergunninghouders. Hiermee wordt in specifieke gevallen essentiële informatie gegeven over de onderzoeksdoelstelling, onderzoeksopzet, onderzoeksstrategie, de stappen van het onderzoek en/of de fase waarin het onderzoek zich bevindt. Deze informatie is in hoge mate concurrentiegevoelig, aangezien concurrerende onderzoekers de informatie kunnen gebruiken voor het eigen onderzoek, en zo

bijvoorbeeld als eerste patent kunnen aanvragen. Als gevolg hiervan zorgt openbaarmaking voor een onevenredige benadeling van de betrokken onderzoekers.

Het voorgaande betekent dat indien voldoende inzichtelijk is dat openbaarmaking van concurrentiegevoelige bedrijfsinformatie inderdaad leidt tot voordeel voor andere ondernemingen en/of onevenredige benadeling van de vergunninghouder en/of DEC, openbaarmaking van de betreffende delen van de informatie op grond van deze weigeringsgrond wordt geweigerd.

In aanvulling hierop wijst de CCD op het volgende. Het is een algemeen geldende, ongeschreven regel van (academisch) onderzoek op het terrein van medische en biologische wetenschappen, dat een onderzoeksrapport waaruit al eerder gegevens, analyses of resultaten openbaar zijn gemaakt, in beginsel niet meer voor acceptatie door een gerenommeerd wetenschappelijk tijdschrift in aanmerking komt. Daar waar gegevens herleidbaar zijn tot de onderzoeksstrategie kunnen andere onderzoekers deze overnemen. Met name in de beginfase van een onderzoek zou dit tot onevenredige bevoordeling van de concurrerende onderzoeksgroepen leiden. Openbaarmaking van specifieke informatie kan daarnaast publicatie in wetenschappelijke tijdschriften verhinderen. Het is een gegeven dat het van wezenlijk belang is voor wetenschappelijk onderzoekers om als eerste te kunnen publiceren in gerenommeerde tijdschriften. Als openbaarmaking van informatie toekomstige publicaties in de weg staat, zorgt dit voor een onevenredige benadeling van betrokken onderzoekers. Verwezen wordt naar onder meer de uitspraak van de rechtbank Gelderland van 22 juli 2014 (ECLI:NL:RBGEL:2014:4555).

De onevenredige benadeling als gevolg van het vroegtijdig openbaar maken van specifieke informatie kan tevens zien op het financiële nadeel en de imagoschade die vergunninghouders lijden indien zij geen patent kunnen aanvragen, eerste publicatie mislopen en/of concurrerende onderzoekers de informatie gebruiken voor het eigen onderzoek.

7.1.8. Persoonlijke beleidsopvattingen in een stuk bestemd voor intern beraad

Artikel 11, lid 1 van de Wob bepaalt dat in geval van een verzoek om informatie uit documenten, opgesteld ten behoeve van intern beraad, geen informatie wordt vertrekt over daarin opgenomen persoonlijke beleidsopvattingen.

Voor wat betreft documenten ten behoeve van intern beraad is het oogmerk waarmee het document is opgesteld daartoe bepalend. Uit de uitspraak van de Raad van State van 21 december 2016 (ECLI:NL:RVS:2016:3376) blijkt uit rechtsoverweging 2.2: *"Zoals eveneens volgt uit de geschiedenis van de totstandkoming van de Wob (Kamerstukken II 1986/87, 19 859, nr. 3, bl. 14 en 38) en zoals de Afdeling evenzeer eerder heeft overwogen (onder meer in de uitspraak van 18 augustus 2010, ECLI:NL:RVS:2010:BN4268), beoogt artikel 11, eerste lid, van de Wob ter bescherming van de vrije meningsvorming te verzekeren dat de bij ontwikkeling van beleid van een bestuursorgaan betrokken personen in alle vrijheid en in een vertrouwelijke sfeer hun gedachten en opvattingen kunnen uiten zonder vrees voor gezichtsverlies."*



Aangaande het advies van het secretariaat van de CCD aan het bestuur van de CCD kan worden aangegeven dat dit is opgesteld ten behoeve van overleg en meningsvorming over een bestuurlijke aangelegenheid, zodat het is opgesteld ten behoeve van intern beraad. Bovendien bevat het advies meningen, voorstellen en inschattingen van de opsteller met betrekking tot een bestuurlijke aangelegenheid. Derhalve bevat het advies persoonlijke beleidsopvattingen. De feiten die in het document zijn opgenomen, zijn zozeer met de persoonlijke beleidsopvattingen verweven, dat het niet mogelijk is om deze daarin te scheiden. Hiervoor kan eveneens aansluiting worden gezocht bij genoemde uitspraak van de Raad van State van 21 december 2016 en de uitspraak van de Raad van State van 24 juni 2015 (ECLI:NL:RVS:2015:1942).

Tenslotte volgt uit deze uitspraak dat artikel 11, lid 1 van de Wob bestuursorganen gebiedt om geen informatie over persoonlijke beleidsopvattingen openbaar te maken uit documenten die ten behoeve van intern beraad zijn opgesteld en dit artikel laat geen ruimte voor een belangenafweging.

Uit de uitspraak van de Raad van State van 28 december 2016 (ECLI:NL:RVS:2016:3478) volgt voorts dat het bestuursorgaan dat verantwoordelijk is voor de betrokken bestuursvoering bevoegd is om, los van de bereidheid van betrokkenen om in te stemmen met openbaarmaking, de informatie niet te verschaffen (Kamerstukken II 1986/87, 19 859, nr. 3, blz. 38). Zoals de Afdeling eerder heeft overwogen (in de uitspraak van 3 juni 2009 (ECLI:NL:RVS:2009:BI6049)) kan de kring van betrokkenen een rol spelen bij de beantwoording van de vraag of een geanonimiseerde versie van de persoonlijke beleidsopvattingen kan worden verstrekt.

Aan de adviezen over de vergunningen die onder dit verzoek vallen, heeft een beperkte en aanwijsbare groep ambtenaren gewerkt. De CCD acht het niet van belang voor een goede en democratische bestuursvoering indien standpunten en adviezen van ambtenaren zelfstandig worden betrokken in de publieke discussie. De CCD ziet dan ook geen aanleiding om met toepassing van artikel 11 lid 2 van de Wob in niet tot personen herleidbare vorm informatie te verstrekken over deze persoonlijke beleidsopvattingen.

Uitzonderingen op het bovenstaande vormen de data van de vergaderingen van de CCD die in de ambtelijke adviezen zijn opgenomen. Deze data staan reeds in de verslagen van de vergaderingen van de CCD vermeld. U kunt deze verslagen (met gebruikmaking van de zoekfunctie) vinden op de website van de CCD. Hiermee is deze informatie reeds openbaar.

Het voorgaande betekent dat voor alle NTS-nummers de openbaarmaking wordt geweigerd van de adviezen van het secretariaat van de CCD aan het bestuur.

7.2. Beoordeling per vergunning

Voor alle vergunningen wordt de openbaarmaking geweigerd van gegevens die direct te herleiden zijn naar personen zoals namen van onderzoekers en contactpersonen, directe telefoonnummers en directe e-mailadressen, functies van personen, sub-locaties, handtekeningen, en eventueel faxadressen en rekeningnummers die direct herleidbaar zijn tot personen (op grond van zowel artikel 10, lid 2, onderdeel e als onderdeel g van de Wob). Deze gegevens staan

met name op de aanvraagformulieren, de ontvangen en verzonden brieven en e-mails en de vergunningen en beschikkingen. Voor de onderbouwing van de weigering tot openbaarmaking verwijst de CCD naar paragraaf 7.1.3.

De namen van afdelingen of organisatieonderdelen worden geweigerd indien deze zo klein zijn dat betrokkenen eenvoudig te herleiden zijn. De vermelding van kamernummers wordt geweigerd, aangezien deze in combinatie met de adresgegevens direct zijn te liëren aan de betrokken onderzoekers.

De aard van bovenstaande geweigerde gegevens is direct af te leiden uit de opbouw en de context van de documenten.

Algemene adressen en rekeningnummers die reeds door de organisatie zijn geopenbaard door bijvoorbeeld een vermelding op een website, worden wel geopenbaard. De vermelding van het geslacht op het aanvraagformulier wordt eveneens geopenbaard indien er geen sprake is van bijzondere omstandigheden.

Persoonlijke beleidsopvattingen worden geweigerd op grond van artikel 11, lid 1 van de Wob. Het betreft hier de adviesnota aan de CCD over de vergunningverlening.

Voor de vergunningen waarvan de openbaarmaking op overige onderdelen wordt geweigerd, volgt hieronder per NTS een toelichting. In de inventarislijsten is met een kruisje aangegeven of het document geheel wordt geopenbaard, gedeeltelijk wordt geopenbaard of volledig wordt geweigerd. In kolommen is per document eveneens met een kruisje aangegeven welke wettelijke weigeringsgrond van toepassing is op de niet te openbaren informatie. Uit vaste jurisprudentie volgt dat met de gebruikte tabellen voldoende inzichtelijk is gemaakt op welke grond(en) informatie wordt geweigerd. Verwezen wordt naar onder meer de uitspraak van de rechtbank Amsterdam van 29 december 2016, ECLI:NL:RBAMS:2016:9336.

1. NTS2016635

De vergunninghouder en DEC zijn van mening dat op grond van de Richtlijn slechts de NTS openbaar gemaakt mag worden. De CCD volgt belanghebbenden hierin niet. Voor de motivering wordt verwezen paragraaf 7.1.1.

Verder is de vergunninghouder van mening dat een deel van de documenten bedrijfs- en fabricagegegevens bevat. Daarbij benoemt zij het belang van eerste publicatie en patentaanvragen. Ook beredeneert zij dat de onderzoeksstrategie uit de documenten blijkt. Daarnaast verzoekt vergunninghouder op deze grond om weigering van openbaarmaking van algemene instellingsgegevens waaronder de instellingsnaam en het instellingsnummer bij de NVWA. De DEC van de betreffende NTS is eveneens van mening dat haar naam gezien dient te worden als een bedrijfsgegeven. De CCD is van oordeel dat onvoldoende is gemotiveerd dat er sprake is van bedrijfs- en fabricagegegevens. Hiervoor wordt verwezen naar de algemene overwegingen in paragraaf 7.1.2.

Wel heeft zowel de vergunninghouder als de DEC inzichtelijk gemaakt dat het belang van openbaarmaking van de algemene instellingsgegevens niet opweegt tegen het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling en het belang



van de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer. Dit is gelegen in het feit dat is aangetoond dat de vergunninghouder het doelwit is geweest van dierenrechtenactivisten en dat er een gegrond risico bestaat dat zij het doelwit is van dierenrechtenactivisme. Diverse personen bij de DEC hebben in het verleden te maken gehad met acties van dierenactivisten en de vrees blijft bestaan dat er opnieuw gerichte acties plaatsvinden. Gezien deze aantoonbare dreiging en de intimidatie in het verleden volgt de CCD de vergunninghouder en de DEC in haar motivering. Diverse algemene instellingsgegevens, waaronder de naam van zowel de vergunninghouder en DEC worden geweigerd.

Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering een literatuurverwijzing niet openbaar te maken, omdat deze verwijzing ook namen bevat van betrokken onderzoekers.

De CCD volgt de vergunninghouder niet in haar motivering om specifieke informatie te weigeren op grond van economische of financiële belangen van de Staat of andere publiekrechtelijke lichamen. De CCD is van oordeel dat, voor zover dergelijke informatie al in de documenten is opgenomen, deze informatie niet direct inzicht geeft in de economische positie, onderhandelingsstrategie en/of de onderhandelingspositie van de vergunninghouder.

2. NTS2016698

Naast de geweigerde persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens worden geen aanvullende gegevens geweigerd.

3. NTS2016728

De vergunninghouder heeft verzocht om weigering van de openbaarmaking van diverse algemene instellingsgegevens vanwege de herleidbaarheid naar betrokken onderzoekers. De vergunninghouder heeft deze herleidbaarheid niet inzichtelijk gemaakt. Ook is er geen sprake van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De algemene instellingsgegevens worden derhalve geopenbaard. Voor een afdelingsnaam is de herleidbaarheid wel aangetoond. Ook voor wat betreft bepaalde coderingen van het onderzoeksprotocol. Deze gegevens worden geweigerd ter voorkoming van onevenredige benadeling van de betrokken onderzoekers – meer specifiek: ter bescherming tegen bedreigingen en intimidatie van dierenrechtenactivisten.

4. NTS2016734

De DEC is van mening dat op grond van de Richtlijn slechts de NTS openbaar gemaakt mag worden. De CCD volgt belanghebbende hierin niet. Voor de motivering wordt verwezen paragraaf 7.1.1.

De DEC is verder van mening dat haar naam geweigerd dient te worden met de motivering dat dit bedrijfs- en fabricagegegevens betreft. De CCD volgt de DEC hierin niet en verwijst voor motivering naar de algemene overwegingen in paragraaf 7.1.2. Wel heeft de DEC inzichtelijk gemaakt dat het belang van openbaarmaking van haar naam niet opweegt tegen het belang van het voorkomen van onevenredige benadeling en het belang van de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer. Dit is gelegen in het feit dat de diverse personen bij de DEC in het verleden te maken hebben gehad met acties van dierenactivisten en de vrees blijft bestaan dat er opnieuw gerichte acties plaatsvinden. Gezien deze

intimidatie in het verleden volgt de CCD de DEC in haar motivering. De naam van de DEC wordt geweigerd.

De vergunninghouder verzoekt om de openbaarmaking van haar instellingsnaam en het instellingsnummer van de NVWA te weigeren met het oog op het voorkomen van onevenredige benadeling en het belang van de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer. Openbaarmaking van deze gegevens zou volgens de vergunninghouder herleidbaar zijn tot personen. Verder geeft vergunninghouder aan dat door openbaarmaking van deze gegevens (internationale) opdrachtgevers geen onderzoek meer zouden laten uitvoeren door de vergunninghouder. Het mislopen van onderzoeksopdrachten zou concurrerende onderzoeksinstellingen onevenredig bevoordelen en zou nadelige financiële gevolgen met zich meebrengen voor vergunninghouder. De vergunninghouder heeft volgens de CCD niet inzichtelijk gemaakt op welke wijze deze gegevens kunnen leiden naar de betrokken onderzoekers. Daarnaast is evenmin inzichtelijk gemaakt dat er sprake is van een bijzondere reden om deze gegevens te weigeren, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. Ook is de CCD van oordeel dat de vergunninghouder niet inzichtelijk heeft gemaakt op welke wijze de openbaarmaking van de naam het mislopen van onderzoeksopdrachten tot gevolg zal hebben. De instellingsnaam en het instellingsnummer van de NVWA worden dan ook openbaar gemaakt.

De vergunninghouder beargumenteert verder dat de documenten concurrentiegevoelige informatie bevatten, waarvan openbaarmaking zou leiden tot onevenredige benadeling. Dit betreft informatie over de werkzame stof, doseringen, challengedoses, andere vormen van registratie van dit product en een uniek model om het product te registreren. Bekendmaking van dergelijke gegevens zou volgens de vergunninghouder aanleiding kunnen zijn voor de (internationale) opdrachtgevers van vergunninghouder om geen opdrachten meer te verstrekken. De CCD acht het voorgaande aannemelijk en volgt de vergunninghouder in haar argumentatie. Bovenstaande gegevens worden geweigerd in de documenten.

5. NTS2017816

De vergunninghouder beargumenteert dat de documenten informatie bevatten over de bedrijfsvoering, (onderzoeks)methoden en middelen, die zeer concurrentiegevoelig zijn. Met openbaarmaking zou essentiële informatie worden gegeven over de gebruikte opzet, werkwijze en methodologie van het onderzoek. Concurrenten kunnen deze informatie gebruiken voor een eigen onderzoeksstrategie. Openbaarmaking van deze informatie zou verder kunnen leiden tot contractbeëindiging door externe opdrachtgevers.

De CCD acht onvoldoende onderbouwd dat er sprake is van bedrijfs- en fabricagegegevens in die zin dat openbaarmaking daarvan leidt tot wetenswaardigheden met betrekking tot de technische bedrijfsvoering of het productieproces, dan wel met betrekking tot de afzet van de producten of de kring van afnemers. Wel is de CCD van oordeel dat sprake is van concurrentiegevoelige informatie waarbij het belang van openbaarmaking van deze gegevens niet opweegt tegen de onevenredige bevoordeling of benadeling. De door vergunninghouder aangegeven informatie - dit betreft diverse passages en termen - wordt op laatstgenoemde grond geweigerd.



Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

6. NTS2017831

De vergunninghouder heeft verzocht om weigering van de openbaarmaking van diverse algemene instellingsgegevens vanwege de herleidbaarheid naar betrokken onderzoekers. De vergunninghouder heeft deze herleidbaarheid niet inzichtelijk gemaakt. Ook is er geen sprake van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De algemene instellingsgegevens worden derhalve geopenbaard. Voor een afdelingsnaam is de herleidbaarheid naar personen wel aangetoond. Ook voor wat betreft bepaalde coderingen van het onderzoeksprotocol. Deze gegevens worden geweigerd ter voorkoming van onevenredige benadeling van de betrokken onderzoekers – meer specifiek: ter bescherming tegen bedreigingen en intimidatie van dierenrechtenactivisten.

7. NTS2017838

De vergunninghouder beargumenteert dat de documenten informatie bevatten over de bedrijfsvoering, (onderzoeks)methoden en middelen, die zeer concurrentiegevoelig zijn. Met openbaarmaking zou essentiële informatie worden gegeven over de gebruikte opzet, werkwijze en methodologie van het onderzoek. Concurrenten kunnen deze informatie gebruiken voor een eigen onderzoeksstrategie. Openbaarmaking van deze informatie zou verder kunnen leiden tot contractbeëindiging door externe opdrachtgevers.

De CCD acht onvoldoende onderbouwd dat er sprake is van bedrijfs- en fabricagegegevens in die zin dat openbaarmaking daarvan leidt tot wetenswaardigheden met betrekking tot de technische bedrijfsvoering of het productieproces, dan wel met betrekking tot de afzet van de producten of de kring van afnemers. Wel is de CCD van oordeel dat sprake is van concurrentiegevoelige informatie waarbij het belang van openbaarmaking van deze gegevens niet opweegt tegen de onevenredige benadeling van de vergunninghouder. De door vergunninghouder aangegeven informatie – dit betreft diverse passages en termen - worden op laatstgenoemde grond geweigerd.

8. NTS2017842

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling. Dit betreft ongepubliceerde, preliminaire data waarvan vergunninghouder niet wil dat deze informatie openbaar wordt onder concurrenten in binnen- en/of buitenland, aangezien de onderzoeken in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor publicaties en eventuele patenten. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie. Een beperkte hoeveelheid informatie wordt geweigerd ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling.

9. NTS2017844

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling. Dit betreft ongepubliceerde, preliminaire data waarvan vergunninghouder niet wil dat deze informatie openbaar wordt onder concurrenten in binnen- en/of buitenland, aangezien de onderzoeken in de toekomst mogelijk gebruikt worden voor publicaties en eventuele patenten. De CCD volgt

vergunninghouder in haar argumentatie. Een beperkte hoeveelheid informatie wordt geweigerd ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling.

Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

10. NTS2017845

De vergunninghouder verzoekt enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken. De CCD volgt vergunninghouder hierin, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

11. NTS2017846

Naast de geweigerde persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens worden geen aanvullende gegevens geweigerd.

12. NTS2017874

Naast de geweigerde persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens worden geen aanvullende gegevens geweigerd.

13. NTS2017883

De vergunninghouder verzoekt specifiek benoemde informatie te weigeren ter bescherming van bedrijfs- en fabricagegegevens en het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling. De documenten bevatten informatie over de onderzoeksopzet, de stappen van het onderzoek en/of de fase waarin het onderzoek zich bevindt. Dit is volgens de vergunninghouder in hoge mate concurrentiegevoelig aangezien concurrerende onderzoekers de informatie kunnen gebruiken voor de eigen onderzoeksstrategie. Ook veroorzaakt openbaarmaking van deze informatie problemen voor eerste publicatie en eventuele patentaanvragen, met imagoschade en financiële schade tot gevolg.

De CCD acht onvoldoende onderbouwd dat er sprake is van bedrijfs- en fabricagegegevens in die zin dat openbaarmaking daarvan leidt tot wetenswaardigheden met betrekking tot de technische bedrijfsvoering of het productieproces, dan wel met betrekking tot de afzet van de producten of de kring van afnemers. Wel is de CCD van oordeel dat sprake is van concurrentiegevoelige informatie waarbij het belang van openbaarmaking van deze gegevens niet opweegt tegen de onevenredige bevoordeling of benadeling. De door vergunninghouder aangegeven informatie – dit betreft diverse passages en termen - worden op laatstgenoemde grond geweigerd.

Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

14. NTS2017884

De vergunninghouder verzoekt enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken. De CCD volgt vergunninghouder hierin, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.



15. NTS2017897

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling. Dit betreft informatie over specifieke onderzoekstechnieken, procedures en detailaspecten van onderzoeken. Hiermee wordt inzicht gegeven in de onderzoeksrichting, uitvoeringsmethoden en gemaakte (materiaal)keuzes. Met deze gegevens is het mogelijk het onderzoek te reproduceren en dit maakt de gegevens zeer concurrentiegevoelig. Ook staat openbaarmaking van deze informatie een patentaanvraag in de weg, en neemt dit de nieuws waarde weg van een eerste publicatie. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie en weigert specifieke informatie ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling.

Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

De vergunninghouders heeft niet onderbouwd waarom de naam van de DEC niet geopenbaard mag worden. De CCD is van oordeel dat er geen sprake is van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De naam van de DEC wordt openbaar gemaakt.

16. NTS2017901

Naast de geweigerde persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens worden geen aanvullende gegevens geweigerd.

17. NTS2017904

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling. Dit betreft informatie over specifieke onderzoekstechnieken, procedures en detailaspecten van onderzoeken. Hiermee wordt inzicht gegeven in de onderzoeksrichting, uitvoeringsmethoden en gemaakte (materiaal)keuzes. Met deze gegevens is het mogelijk het onderzoek te reproduceren en dit maakt de gegevens zeer concurrentiegevoelig. Ook staat openbaarmaking van deze informatie een patentaanvraag in de weg, en neemt dit de nieuws waarde weg van een eerste publicatie. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie en weigert specifieke informatie ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling.

De vergunninghouders heeft niet onderbouwd waarom de naam van de DEC niet geopenbaard mag worden. De CCD is van oordeel dat er geen sprake is van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De naam van de DEC wordt openbaar gemaakt.

18. NTS2017924

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling. Het betreft informatie in een patentgevoelig onderzoek. De vergunninghouder verzoekt naast een specifieke term openbaarmaking van diverse schema's en tabellen te weigeren omdat deze een belangrijk onderdeel zijn van de onderzoeksplannen. Deze plannen zijn het meest essentiële deel van de bedrijfsvoering en het productieproces van een onderzoek. Ook zou

openbaarmaking een eerste publicatie in de weg staan. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie en weigert specifieke informatie ter voorkoming van onevenredige beoordeling of benadeling.

Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

19. NTS2017984

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige beoordeling of benadeling. Specifiek gaat het om een term, met daaraan gerelateerde figuren, die binnen Nederland alleen door de bij vergunninghouder betrokken onderzoekers wordt gebruikt. Openbaarmaking daarvan leidt direct naar de betrokken onderzoekers. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie en weigert specifieke informatie ter voorkoming van onevenredige beoordeling of benadeling.

Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

20. NTS20171004

Naast de geweigerde persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens worden geen aanvullende gegevens geweigerd.

21. NTS20171005

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige beoordeling of benadeling. Dit betreft concurrentiegevoelige informatie over de onderzoeksstrategieën. Ook staat openbaarmaking van deze informatie eventuele patentaanvragen en eerste publicatie in de weg. Verder verzoekt de vergunninghouder specifieke informatie te weigeren waarmee een directe link naar de betrokken onderzoekers kan worden gelegd. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie en weigert specifieke informatie ter voorkoming van onevenredige beoordeling of benadeling.

22. NTS20171006

Naast de geweigerde persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens worden geen aanvullende gegevens geweigerd.

23. NTS20171045

De vergunninghouder verzoekt om weigering van de openbaarmaking van diverse algemene instellingsgegevens vanwege de herleidbaarheid naar betrokken onderzoekers. De vergunninghouder heeft deze herleidbaarheid niet inzichtelijk gemaakt. Ook is er geen sprake van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De algemene instellingsgegevens worden derhalve geopenbaard. Voor een afdelingsnaam is de herleidbaarheid wel aangetoond. Ook voor wat betreft bepaalde coderingen van het onderzoeksprotocol. Deze gegevens worden geweigerd ter voorkoming van onevenredige benadeling van de betrokken onderzoekers – meer specifiek: ter bescherming tegen bedreigingen en intimidatie van dierenrechtenactivisten.



Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

24. NTS20171070

De vergunninghouder verzoekt om naast persoonlijke gegevens ook de algemene instellingsgegevens zoals de instellingsnaam, instellingsnummer bij de NVWA en het IBAN-rekeningnummer te weigeren vanwege de herleidbaarheid naar betrokken onderzoekers, op grond van het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling en de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer.

De vergunninghouder heeft deze herleidbaarheid echter niet inzichtelijk gemaakt. Ook is er geen sprake van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De algemene instellingsgegevens worden derhalve geopenbaard.

De vergunninghouder verwijst in haar zienswijze ook naar de weigeringsgronden zoals opgenomen in artikel 10, lid 1, sub d en artikel 10, lid 2, sub d van de Wob. Deze weigeringsgronden zijn echter niet van toepassing op dit Wob-verzoek. Voor de onderbouwing wordt verwezen naar paragraaf 7.1.3. en paragraaf 7.1.5 van dit besluit.

25. NTS20171125

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie geweigerd dient te worden ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling. Dit betreft concurrentiegevoelige informatie over de onderzoeksstrategieën. Ook staat openbaarmaking van deze informatie eventuele patentaanvragen en eerste publicatie in de weg. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie en weigert specifieke informatie ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling.

26. NTS20171164

De vergunninghouder verzoekt om weigering van specifiek benoemde informatie waaruit de onderzoeks- strategie en techniek volgt. De vergunninghouder geeft daarbij aan dat deze informatie het bedrijfsbelang schaadt en een groot deel van de interne processen omvat. De CCD volgt vergunninghouder in haar argumentatie en weigert een beperkte hoeveelheid informatie ter voorkoming van onevenredige bevoordeling of benadeling.

27. NTS20171245

De vergunninghouder verzoekt specifiek benoemde informatie te weigeren ter bescherming van bedrijfs- en fabricagegegevens en het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling. De documenten bevatten informatie over de onderzoeksopzet, de stappen van het onderzoek en/of de fase waarin het onderzoek zich bevindt. Dit is volgens de vergunninghouder in hoge mate concurrentiegevoelig aangezien concurrerende onderzoekers de informatie kunnen gebruiken voor de eigen onderzoeksstrategie. Ook veroorzaakt openbaarmaking van deze informatie problemen voor eerste publicatie en eventuele patentaanvragen, met imagoschade en financiële schade tot gevolg.

De CCD acht onvoldoende onderbouwd dat er sprake is van bedrijfs- en fabricagegegevens in die zin dat openbaarmaking daarvan leidt tot wetenswaardigheden met betrekking tot de technische bedrijfsvoering of het productieproces, dan wel met betrekking tot de afzet van de producten of de kring

van afnemers. Wel is de CCD van oordeel dat sprake is van concurrentiegevoelige informatie waarbij het belang van openbaarmaking van deze gegevens niet opweegt tegen de onevenredige bevoordeling of benadeling. De door vergunninghouder aangegeven informatie – dit betreft diverse passages en termen - worden op laatstgenoemde grond geweigerd.

Verder volgt de CCD de vergunninghouder in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

28. NTS20171264

De vergunninghouder beargumenteert dat specifiek benoemde informatie bedrijfs- en fabricagegegevens bevat en om die reden niet mag worden geopenbaard. Daarbij geeft zij mede aan dat de documenten verplicht aan de overheid zijn verstrekt en om die reden zijn aan te merken als 'vertrouwelijk aan de overheid verstrekt'. Zoals onder paragraaf 7.1.2. reeds beschreven, is het verwijzen naar het gegeven dat de informatie vertrouwelijk aan de overheid zou zijn verstrekt onvoldoende voor een beroep op deze weigeringsgrond. Bovendien zijn de documenten niet verplicht aan de overheid verstrekt, nu de vergunningaanvraag en de bijbehorende documenten vrijwillig zijn ingediend.

Verder verwijst de vergunninghouder naar jurisprudentie waarin is overwogen welke gegevens zijn te kwalificeren als bedrijfs- en fabricagegegevens. Een concrete motivering waarom specifieke informatie in dit onderzoek is aan te merken als bedrijfs- en fabricagegegevens ontbreekt echter.

Een beroep op de bovenstaande weigeringsgrond slaagt derhalve niet. Wel is de CCD van oordeel dat sprake is van concurrentiegevoelige informatie waarbij het belang van openbaarmaking van deze gegevens niet opweegt tegen de onevenredige benadeling. Dit betreft informatie over de onderzoeksopzet, de fase waarin het onderzoek zich bevindt, uit welke stappen het onderzoek bestaat en hoe vergunninghouder tot de keuze van die stappen is gekomen. Dit is in hoge mate concurrentiegevoelig, omdat concurrenten de informatie kunnen gebruiken voor een eigen onderzoeksstrategie. Diverse passages, tabellen en termen worden op deze grond geweigerd.

De vergunninghouder verzoekt verder om algemene gegevens waaronder de instellingsnaam en instellingsnummer bij de NVWA te weigeren op grond van het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling. Er is echter geen sprake van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De algemene instellingsgegevens worden derhalve geopenbaard. De CCD volgt de vergunninghouder wel in haar motivering om enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

29. NTS20171289

De vergunninghouder verzoekt om naast persoonlijke gegevens ook de algemene instellingsgegevens zoals de instellingsnaam, instellingsnummer bij de NVWA en het IBAN-rekeningnummer te weigeren vanwege de herleidbaarheid naar betrokken onderzoekers, op grond van het voorkomen van onevenredige bevoordeling of benadeling en de eerbiediging van de persoonlijke levenssfeer.



De vergunninghouder heeft deze herleidbaarheid echter niet inzichtelijk gemaakt. Ook is er geen sprake van bijzondere omstandigheden, zoals een actuele dreiging en/of aantoonbare dreigingen. De algemene instellingsgegevens worden derhalve geopenbaard. Voor een specifieke term is de herleidbaarheid wel aangetoond. Openbaarmaking van deze term wordt dan ook geweigerd.

De vergunninghouder verwijst in haar zienswijze ook naar de weigeringsgronden zoals opgenomen in artikel 10, lid 1, sub d en artikel 10, lid 2, sub d van de Wob. Deze weigeringsgronden zijn echter niet van toepassing op dit Wob-verzoek. Voor de onderbouwing wordt verwezen naar paragraaf 7.1.3. en paragraaf 7.1.5 van dit besluit.

30. NTS20171290

De vergunninghouder verzoekt enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken. De CCD volgt vergunninghouder hierin, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

31. NTS20171324

De vergunninghouder verzoekt enkele literatuurverwijzingen niet openbaar te maken. De CCD volgt vergunninghouder hierin, omdat deze verwijzingen ook namen bevatten van betrokken onderzoekers.

32. NTS20171327

Naast de geweigerde persoonsgegevens en hiernaar herleidbare gegevens worden geen aanvullende gegevens geweigerd.

33. NTS20171365

De vergunninghouder verzoekt een literatuurverwijzing niet openbaar te maken. De CCD volgt vergunninghouder hierin, omdat deze verwijzing ook namen bevat van betrokken onderzoekers.

8. Wijze van openbaarmaking

De verwachting bestaat dat (derden)belanghebbenden bezwaar hebben tegen de openbaarmaking van de informatie. Derhalve vindt de feitelijke openbaarmaking van de documenten – conform artikel 6 lid 5 van de Wob – **niet eerder plaats dan vier weken na dagtekening van dit besluit**. Op deze wijze wordt aan deze belanghebbenden de mogelijkheid geboden om te proberen de openbaarmaking van de documenten tegen te houden.

Dit kan door het indienen van een bezwaarschrift bij de CCD én door daarnaast bij de rechtbank te verzoeken om – bij wijze van voorlopige voorziening – het onderhavige besluit tot openbaarmaking te schorsen. De documenten die met dit besluit voor eenieder openbaar worden, zullen na afloop van bovengenoemde termijn op de website van de CCD (www.centralecommissiedierproeven.nl) worden geplaatst.

Indien binnen vier weken na dagtekening van dit besluit een verzoek om voorlopige voorziening is ontvangen en een (pro forma) bezwaarschrift is ingediend, wordt de uitspraak van de voorzieningenrechter afgewacht, voordat tot daadwerkelijke openbaarmaking wordt overgegaan.

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

De Centrale Commissie Dierproeven,
namens deze



ir. J.F.M. Daemen
Waarnemend Algemeen Secretaris

Bezwaar

Indien u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief schriftelijk een bezwaarschrift indienen. Het bezwaarschrift kunt u sturen naar de Centrale Commissie Dierproeven, afdeling Juridische Zaken, postbus 20401, 2500 EK Den Haag. Bij het indienen van een bezwaarschrift vragen wij u in ieder geval – buiten de in de wet geregelde voorschriften – de datum van de beslissing waartegen u bezwaar maakt en het onderwerp te vermelden. U vindt deze gegevens bovenaan deze brief. Bezwaar schorst niet de werking van het besluit waar u het niet mee eens bent. Dat betekent dat het bestreden besluit wel in werking treedt en geldig is. U kunt tijdens deze procedure een voorlopige voorziening vragen bij de voorzieningenrechter van de rechtbank. 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 www.rechtspraak.nl/Organisatie/Rechtbanken/Pages/default.aspx kunt u zien onder welke rechtbank uw vestigingsplaats valt.

Inventaris Wob-verzoek W17-09									
nr.	document NTS 2016698	wordt verstrekt				weigeringsgronden			
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	NTS	x							
3	Projectvoorstel			x					
4	bijlage animal procedure 1 en 2			x					
5	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
6	Vragen en reactie DEC				x		x	x	
7	Vragen en reactie vergunninghouder				x		x	x	
8	DEC advies				x		x	x	
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x	



AVD 40100 2016 698

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.centralecommissiedierproeven.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 40100 <input type="checkbox"/> Nee > U kunt geen aanvraag doen															
1.2	Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.	<table border="1"><tr><td>Naam instelling of organisatie</td><td>Stichting Wageningen Research</td></tr><tr><td>Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde</td><td>[Redacted]</td></tr><tr><td>KvK-nummer</td><td>9098104</td></tr></table>	Naam instelling of organisatie	Stichting Wageningen Research	Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]	KvK-nummer	9098104									
Naam instelling of organisatie	Stichting Wageningen Research																
Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde	[Redacted]																
KvK-nummer	9098104																
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>	<table border="1"><tr><td>Straat en huisnummer</td><td>Akkermaalsbo` s</td><td>12</td></tr><tr><td>Postbus</td><td>59</td><td></td></tr><tr><td>Postcode en plaats</td><td>6700 AB</td><td></td></tr><tr><td>IBAN</td><td>NL10RABO0397066465</td><td></td></tr><tr><td>Tenaamstelling van het rekeningnummer</td><td>Wageningen UR</td><td></td></tr></table>	Straat en huisnummer	Akkermaalsbo` s	12	Postbus	59		Postcode en plaats	6700 AB		IBAN	NL10RABO0397066465		Tenaamstelling van het rekeningnummer	Wageningen UR	
Straat en huisnummer	Akkermaalsbo` s	12															
Postbus	59																
Postcode en plaats	6700 AB																
IBAN	NL10RABO0397066465																
Tenaamstelling van het rekeningnummer	Wageningen UR																
1.4	Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td><input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.	Functie			Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input type="checkbox"/> Dhr. <input checked="" type="checkbox"/> Mw.															
Functie																	
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]																
1.5	<i>(Optioneel)</i> Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.	<table border="1"><tr><td>(Titel) Naam en voorletters</td><td>[Redacted]</td><td><input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.</td></tr><tr><td>Functie</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Afdeling</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>Telefoonnummer</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr><tr><td>E-mailadres</td><td>[Redacted]</td><td></td></tr></table>	(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.	Functie			Afdeling	[Redacted]		Telefoonnummer	[Redacted]		E-mailadres	[Redacted]	
(Titel) Naam en voorletters	[Redacted]	<input checked="" type="checkbox"/> Dhr. <input type="checkbox"/> Mw.															
Functie																	
Afdeling	[Redacted]																
Telefoonnummer	[Redacted]																
E-mailadres	[Redacted]																

- 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 - 2 - 2017 |
| Einddatum | 31 - 1 - 2022 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Testvloeistof voor humane bloedanalyseapparatuur
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|--|
| Naam DEC | DEC-WUR |
| Postadres | Droevendaalsesteeg 4, 6708 PB Wageningen |
| E-mailadres | des@wur.nl |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1035 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 + 1 bijlage
 Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
 Melding Machtiging DEC-advies
 Bestelorder wordt zsm nagestuurd

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 Wageningen

Datum 2 - 2 - 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. | Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers |

2 Categories

- | | | |
|-----|---|---|
| 2.1 | Please tick each of the following boxes that applies to your project. | <input type="checkbox"/> Basic Research
<input type="checkbox"/> Translational or applied research
<input checked="" type="checkbox"/> Regulatory use of routine production
<input type="checkbox"/> Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare dier
<input type="checkbox"/> 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.
-

Dit project valt onder 'routinematige productie'. Het betreft de verzameling van runderbloed voor de ontwikkeling van kwaliteitscontrole vloeistoffen voor humane IVD (in vitro diagnostiek) bloedanalyse apparatuur.

Aanleiding en achtergrond

Om bloedanalyse apparatuur voor humane toepassing te testen gedurende het gebruik in ziekenhuizen en laboratoria, om de kwaliteit van de metingen continue te controleren, is testvloeistof nodig op basis van runderbloed. Onafhankelijk van het merk apparaat of de specifieke bepalingen die het apparaat kan uitvoeren (glucose, Hb, bloedgaswaarden, etc.) is een gestandaardiseerde testvloeistof nodig, sterk gelijkend op de te testen humane bloedmonsters. Het is tot op heden niet mogelijk een kunstmatig nagebootste vloeistof te gebruiken als testvloeistof, o.a. vanwege de specifieke eigenschappen en invloed van rode bloedcellen op de bepalingen welke niet synthetisch zijn na te bootsen.

Runderbloed is een optimaal medium om testvloeistof voor humane bloedanalyse apparatuur te produceren. De samenstelling (eiwitten, mineralen), de opbouw (vorm, wandstructuur van de rode bloedcellen) en de bloedgroepen van runderbloed lijken het meest op humaan bloed. Runderbloed verzameld uit het slachthuis is echter niet bruikbaar vanwege benodigde steriele afname en afwijking van bloedsamenstelling door te hoge stress waardoor bloedwaarden (zoals lactaat) te veel afwijken. Deze afwijkingen kunnen na bloedafname onvoldoende gecorrigeerd worden. Daarmee is een proefdiervrij alternatief nog niet mogelijk.

Context

Buiten dit project om wordt continu gezocht naar efficiëntere methoden om testvloeistof te maken zodat meer testvloeistof per liter runderbloed geproduceerd kan worden.

Een proefdiervrij alternatief is echter nog niet binnen handbereik en is op de korte termijn ook niet te verwachten.

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?
-

Doel: Verzameling van vers runderbloed als grondstof voor een testvloeistof voor humane bloedanalyse apparatuur.

Haalbaarheid: De procedure is al vele jaren in gebruik en goed toepasbaar.

3.3 Relevance

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

Wetenschappelijk belang:

Met behulp van het verzamelde runderbloed wordt bloedanalyse apparatuur niet alleen getest maar ook verder verbeterd doordat defecten en imperfecties aangetoond worden. Hiermee wordt de kennis van diagnostiek in de humane geneeskunde vooruit gebracht.

Maatschappelijk belang:

Met behulp van het verzamelde runderbloed wordt het correct functioneren van diagnostische apparatuur in de humane geneeskunde geborgd, en verder verfijnd, waarmee het welzijn van mensen wordt verbeterd.

3.4 Research Strategy

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

Binnen dit project wordt op regelmatige basis vers bloed verzameld van volwassen runderen om te verwerken tot testvloeistof voor humane diagnostiek.

Dieren worden niet geselecteerd voor bloedafname wanneer:

- ze niet gezond zijn;
- ze reeds in een ander experiment zijn ingezet;
- ze zich in een negatieve energiebalans bevinden (rond de piek van de melkproductie);
- ze zich in de laatste twee maanden van de dracht bevinden;
- ze in de afgelopen 2 maanden reeds getapt zijn binnen dit project;
- ze reeds 4 x getapt zijn binnen één kalenderjaar binnen dit project;

- of bij een eerdere sessie binnen dit project dermate symptomen van stress gaven (onrust, hoofd schudden) dat de procedure bemoeilijkt werd.

Er zijn twee methoden om bloed af te nemen:

- Een snelle, minder steriele methode met een dikkere naald (bijlage 1).

Door de snelle afname is de kwaliteit van het testproduct hoger. De ingreep is echter iets groter waardoor de nazorg voor het dier langer is.

- Een langzame, volledig steriele methode met een dunne naald onder vacuüm (bijlage 2).

Deze methode levert een iets lagere kwaliteit van de rode bloedcellen maar wel een steriel product. De nazorg kan beperkter blijven.

De keuze voor de methode hangt af van het type testproduct dat gevraagd wordt. In de meeste gevallen zal de methode uit bijlage 1 worden toegepast, op dieren die op onderzoeksbedrijven worden gehuisvest die onder de verantwoordelijkheid van de vergunninghouder vallen.

Onder speciale omstandigheden kan echter uitgeweken worden naar een praktijkbedrijf in de buurt van de verwerkingslocatie, bijvoorbeeld wanneer:

- wanneer een steriel product gevraagd wordt;

- wanneer een bloedproduct nodig is dat binnen 1 uur op de verwerkingslocatie kan zijn;

- wanneer er een noodsituatie is, zoals bij een dierziekteuitbraak waardoor de proeflocatie niet bereikt kan worden.

In deze situaties wordt de methode uit bijlage 2 toegepast, omdat de nazorg daarbij beperkt kan blijven (en/of omdat een steriel product gevraagd wordt).

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.

Er zijn twee methoden om bloed af te nemen. Deze zijn beschreven in [bijlage 1](#) en [bijlage 2](#).

Bij voorkeur wordt de "snelle" methode in bijlage 1 toegepast, omdat hierbij de hoogste kwaliteit bloed wordt verkregen door de korte duur van de ingreep.

In sommige gevallen kan worden uitgeweken naar de "langzame" methode in bijlage 2, omdat de benodigde nazorg bij deze methode beperkter is. In uitzonderingsgevallen kan dat wenselijk zijn voor het welzijn van de dieren, en wordt deze methode toegepast.

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

Het betreft hier regelmatige bloedafnames van volwassen runderen. De totale hoeveelheid bloed die verzameld wordt, wordt maandelijks afgestemd op de benodigde hoeveelheid om te voorkomen dat méér bloed wordt afgenomen dan noodzakelijk.

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	Bloedafname snelle methode
2	Bloedafname langzame methode

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.	Stichting Wageningen Research	
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 Bloedafname snelle methode

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.

Om het doel "vers runderbloed" te behalen zijn twee procedures ontwikkeld in samenwerking met veterinaire experts, waarbij met beperkte handelingen en in relatief korte tijd een hoeveelheid van 4 liter bloed per dier eenvoudig en zo steriel mogelijk opgevangen kan worden. De procedure beschreven in deze bijlage heeft de voorkeur ten opzichte van de methode beschreven in bijlage 2, omdat de snelheid van de bloedafname hoger is waarmee de kwaliteit van het bloed beter is. Het ongerief voor de dieren wordt zoveel mogelijk beperkt, dieren kunnen snel terugkeren in hun gewoonlijke omgeving.

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

De gehanteerde methode van bloedtappen is ontwikkeld en getoetst door veterinaire experts.

De totale procedure is als volgt:

1. Geschikte dieren worden geselecteerd op basis van de selectiecriteria (benoemd onder B "De dieren") en met het hoofd vastgezet in een regulier zelfsluitend voerhek, zoals in de praktijk.
2. Het dier krijgt een halster om en het hoofd wordt opzij gefixeerd zodat de halsader (vena jugularis) goed zichtbaar is en plotselinge bewegingen van het hoofd worden voorkomen (totale duur max. 10 min).
3. De plaats rondom de prikplek (ca 4x5cm) wordt geschoren om alle haren te verwijderen, gewassen met desinfecterende zeep, gedroogd en gedesinfecteerd.
4. Een stuwketting voor bloedafname bij rundvee wordt aangebracht om de hals, om de druk in het bloedvat te verhogen zodat het bloedvat eenvoudig aangeprikt kan worden en de canule correct geplaatst kan worden.
5. De huid wordt lokaal verdoofd met een lokaal anestheticum (intra- en subcutane injectie met 2ml procaine of vergelijkbaar)
6. De huid wordt van een kleine incisie voorzien (10 mm) waarop de aderlaatcanule (\varnothing 6 mm) wordt ingebracht.
7. Maximaal 4 liter bloed per dier wordt via de canule opgevangen in flessen voorzien van antistolling (heparine).
8. Na de bloedafname wordt de canule verwijderd, de incisie gehecht met oplosbaar hecht draad en afgedekt met wondspray
9. Het halster wordt losgemaakt en de koe vrijgelaten.
10. De koe wordt gedurende een week nadien opgevolgd door tweemaal daags de wond te controleren op zwelling om eventuele wondreactie of infectie in een vroeg stadium te herkennen en indien nodig te behandelen.

Met de gebruikte methode kan schoon, snel en met relatief beperkt ongerief een kwalitatief goed product verzameld worden. De ervaring heeft geleerd dat de dieren zich na de ingreep niet afwijkend gedragen. Evenmin zijn er veranderingen in voeropname of melkproductie geconstateerd.

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

De gestelde maximale hoeveelheid runderbloed van 4 liter per dier kan veilig worden afgenomen van het totale bloedvolume van een volwassen rund (welke ca. 7% van het lichaamsgewicht, ofwel 45 liter is voor een dier van 650 kg). Voor de verwachte hoeveelheid testvloeistof in de komende 5 jaar is ca. 9000 liter runderbloed nodig. Niet altijd wordt het maximum van 4 liter per dier bereikt; een enkele keer stopt de bloedaanvoer iets eerder en dan wordt niet opnieuw geprikt maar de procedure gestopt om extra ongerief te voorkomen. Bovendien blijkt in sommige gevallen een individuele fles bij aankomst op het laboratorium van onvoldoende kwaliteit (door afwijkende bloedwaarden). Om voldoende testvloeistof te verkrijgen is binnen deze vergunning voor vijf jaar dan een dieraantal van maximaal 2500 dieren nodig; het aantal dieren wordt echter continu afgestemd op de exacte vraag naar testvloeistof, zodat nooit méér dieren dan noodzakelijk getapt worden. Van de in totaal 2500 dieren worden naar verwachting 1500-2000 dieren getapt volgens de in deze bijlage beschreven methode (en 500-1000 dieren volgens de langzame methode in bijlage 2).

B. The animals

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

Diersoort en herkomst: voor het bloedtappen worden volwassen koeien gebruikt, afkomstig van het melkveebedrijf waar de procedure ter plaatse uitgevoerd wordt.

Geschatte aantallen: in de looptijd van de vergunning (5 jaar) zullen in totaal maximaal 2500 dieren gebruikt worden om bloed af te nemen in verschillende sessies, waarvan 1500-2000 met de methode uit deze bijlage (en 500-1000 dieren volgens de langzame methode in bijlage 2). Omdat er hergebruik van dieren plaats kan vinden, zal het totaal aantal individuen in de praktijk lager zijn.

Levensstadia:

Dieren worden niet ingezet wanneer:

- ze niet gezond zijn;
- ze reeds in een ander experiment zijn ingezet;
- ze zich in een negatieve energiebalans bevinden (rond de piek van de melkproductie);
- ze zich in de laatste twee maanden van de dracht bevinden;
- ze in de afgelopen 2 maanden reeds getapt zijn binnen dit project;
- ze reeds 4 x getapt zijn binnen één kalenderjaar binnen dit project;
- of bij een eerdere sessie binnen dit project dermate symptomen van stress gaven (onrust, hoofd schudden) dat de procedure bemoeilijkt werd.

Species Melkvee	Origin licht	Maximum number of animals -500	Life stage
--------------------	-----------------	-----------------------------------	------------

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.

Op basis van onderzoek naar bloed hemoglobine gehalten 1 tot 3 maanden na bloedafname (geen verlaagde gehalten) en de reactie op de plaats van bloedafname in de hals (geen bindweefselvorming) is gebleken dat er geen fysiologische bezwaren zijn om herhaaldelijk 4 liter bloed af te nemen bij volwassen runderen. Binnen dit project wordt een tussenperiode van minimaal 2 maanden in acht gehouden, en worden dieren maximaal 4 keer per kalenderjaar getapt om het herhaald ongerief te beperken. Wanneer dieren in uitzonderingsgevallen tijdens de procedure symptomen van weerstand vertonen die duiden op stress en de procedure bemoeilijken, worden de procedure gestaakt en worden deze dieren niet opnieuw geselecteerd.

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 Tot op heden is vers runderbloed de enige functionerende grondstof. Het is niet mogelijk een kunstmatig nagebootste vloeistof te gebruiken als testvloeistof voor humane bloedanalyseapparatuur, o.a. vanwege de specifieke eigenschappen en invloed van rode bloedcellen op de bepalingen, welke niet synthetisch zijn na te bootsen. Runderbloed is tot op heden een noodzakelijke grondstof. De samenstelling (eiwitten, mineralen), de opbouw (vorm en wandstructuur van de rode bloedcellen) en de bloedgroepen van runderbloed lijken het meest op humaan bloed. Bovendien zijn de rode bloedcellen in runderbloed relatief stabiel in vergelijking met bijvoorbeeld varkensbloed, en variëren de bloedwaarden van koeien relatief weinig over het jaar. Als bloed van verschillende runderen wordt gemengd dan geeft dit geen stollingsproblemen. Voor het bloed van andere dieren kan mengen stolling veroorzaken waardoor dit niet meer bruikbaar is. Runderbloed is daarom geschikter dan bloed van andere diersoorten. Runderbloed verzameld uit het slachthuis is niet bruikbaar vanwege benodigde steriele afname en afwijking van bloedsamenstelling door

te hoge stress waardoor bloedwaarden (zoals lactaat) te veel afwijken. Deze afwijkingen kunnen na bloedafname onvoldoende gecorrigeerd worden. Daarmee is een proefdiervrij alternatief nog niet mogelijk. Vermindering Vanwege de lichaamsgrootte van volwassen runderen is het mogelijk bij één individu met één ingreep een relatief grote hoeveelheid (maximaal 4 liter) te verzamelen. Bij kleinere dieren zijn deze volumes niet haalbaar. Daarnaast wordt continu gewerkt aan de technische verbetering van het procedé om de opbrengst aan testvloeistof per liter runderbloed te verhogen, waardoor het aantal dieren dat getapt moet worden zo laag mogelijk wordt. Er wordt niet méér runderbloed verzameld dan strikt noodzakelijk voor de productie van testvloeistof. Verfijning De dieren worden (buiten de tijd van de procedure zelf om) gehouden in hun gebruikelijke stalomgeving en verzorgd volgens de reguliere protocollen voor rundvee. Ze worden gevoerd volgens de vastgestelde actuele voedernormen waarin wordt voorzien in hun behoefte aan energie, eiwit, mineralen en vitaminen. Er zijn selectiecriteria opgesteld om te voorkomen dat dieren meer ongerief ervaren (zo worden lacterende dieren bijvoorbeeld niet geselecteerd wanneer zij zich in de piek van de melkproductie bevinden). De procedure is zo geoptimaliseerd dat relatief vlot, met relatief weinig ongerief, een voldoende grote hoeveelheid product verkregen kan worden om de testvloeistof voor humane bloedanalyse apparatuur te produceren.

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

Voor de procedure worden de dieren geselecteerd binnen de gestelde selectiecriteria, en tijdelijk gefixeerd in het zelfsluitend voerhek. Tijdens de bloedafname wordt de kop tevens gefixeerd met behulp van een halster, om pijn en schade aan het bloedvat door een te grote bewegingsvrijheid te voorkomen. Na de procedure keren ze onmiddellijk terug in de kudde. Er worden geen nadelige milieueffecten verwacht.

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 runderbloed moet vers verwerkt worden tot testvloeistof, en de hoeveelheid wordt continu afgestemd op de actuele vraag.

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.

De dieren worden tijdens de uitvoering van de handelingen kortdurend beperkt in hun bewegingsvrijheid, om onnodig ongerief tijdens de bloedafname door onverwachtse bewegingen te voorkomen. Buiten de handelingen in dit project om, worden de dieren gehuisvest in de praktijkconforme melkveestal waar ze normaliter in verblijven. Deze huisvesting voldoet aan de eisen met uitzondering van de staloppervlakte per dier: in de normale praktijk is dit ca. 6-7 m² in plaats van de gevraagde 8,75 m² per dier.

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.

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

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.

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

De dieren worden lokaal verdoofd op de plaats in de hals waar de aderlaatcanule wordt ingebracht en na afloop de hechting wordt geplaatst. Na de procedure worden de dieren een week lang twee maal dagelijks gecontroleerd, en in eventuele gevallen waarbij een reactie optreedt op de plaats van de bloedafname wordt medicatie toegepast.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Dieren kunnen enige stress ervaren.

Explain why these effects may emerge.

Dieren worden tijdens de procedure met behulp van een halster gefixeerd in een zelfsluitend voerhek voor een optimaal en vlot verloop van de procedure. Daardoor worden ze beperkt in hun bewegingsvrijheid.

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

De duur van de fixatie wordt zo kort mogelijk gehouden – niet langer dan noodzakelijk voor de gehele procedure. Alle dieren komen direct na de bloedafname weer in hun eigen koppel, en worden minimaal de eerstvolgende twee maanden niet opnieuw geselecteerd voor dit project. Dieren die bij een eerdere bloedafname ernstige symptomen van stress vertoonden (onrust, hoofd schudden) worden eveneens niet opnieuw geselecteerd voor dit project.

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).

Het ongerief is van korte duur en de herhaling van het ongerief wordt beperkt door de gestelde selectiecriteria. Het ongerief wordt om die reden als 'licht' beschouwd.

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.

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.	Stichting Wageningen Research				
1.3	List the different types of animal procedures. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.	<table border="1"><thead><tr><th>Serial number</th><th>Type of animal procedure</th></tr></thead><tbody><tr><td>2</td><td>Bloedafname langzame methode</td></tr></tbody></table>	Serial number	Type of animal procedure	2	Bloedafname langzame methode
Serial number	Type of animal procedure					
2	Bloedafname langzame methode					

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.

Om het doel "vers runderbloed" te behalen zijn twee procedures ontwikkeld in samenwerking met veterinaire experts, waarbij met beperkte handelingen en in relatief korte tijd een hoeveelheid van 4 liter bloed per dier eenvoudig en zo steriel mogelijk opgevangen kan worden. In principe wordt de procedure in bijlage 1 gehanteerd. De procedure beschreven in deze bijlage (bijlage 2) vraagt echter minder nazorg na afloop van de procedure en wordt om die reden toegepast indien dat wenselijk is voor het welzijn van dieren op specifieke locaties. De kwaliteit van het product is echter wel iets minder dan bij de methode beschreven in bijlage 1.

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

De gehanteerde methode van bloedtappen is een vergelijkbare methode van bloed afname zoals bij de mens wordt toegepast, en is getoetst door veterinaire experts.

De totale procedure is als volgt:

1. Geschikte dieren worden geselecteerd op basis van de selectiecriteria (benoemd onder B "De dieren") en met het hoofd vastgezet in een regulier zelfsluitend voerhek, zoals in de praktijk.
2. Het dier krijgt een halster om en het hoofd wordt opzij gefixeerd zodat de halsader (vena jugularis) goed zichtbaar is en plotselinge bewegingen van het hoofd worden voorkomen (totale duur max. 20 min).
3. De plaats rondom de prikplek (ca 4x5cm) wordt geschoren om alle haren te verwijderen, gewassen met desinfecterende zeep, gedroogd en gedesinfecteerd.
4. Een reguliere bloedtransfusie naald wordt aangebracht en maximaal 4 liter bloed wordt afgenomen onder vacuum en opgevangen in een opvang-eenheid (fles, zak) voorzien van antistolling.
5. Na de bloedafname wordt de naald verwijderd, het halster losgemaakt en de koe vrijgelaten.
6. De koe wordt gedurende een week nadien opgevolgd door tweemaal daags de prikplek te controleren op zwelling om eventuele wondreactie of infectie in een vroeg stadium te herkennen en indien nodig te behandelen.

Met de gebruikte methode kan eenvoudig, steriel, en met een zeer kleine wond een kwalitatief goed product verzameld worden. De verwachting is dat de dieren zich na de ingreep niet afwijkend zullen gedragen, zowel in in voeropname of melkproductie.

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

De gestelde maximale hoeveelheid runderbloed van 4 liter per dier kan veilig worden afgenomen van het totale bloedvolume van een volwassen rund (welke ca. 7% van het lichaamsgewicht, ofwel 45 liter is voor een dier van 650 kg). Voor de verwachte hoeveelheid testvloeistof in de komende 5 jaar is ca. 9000 liter runderbloed nodig. Niet altijd wordt het maximum van 4 liter per dier bereikt; een enkele keer stopt de bloedaanvoer iets eerder en dan wordt niet opnieuw geprikt maar de procedure gestopt om extra ongerief te voorkomen. Bovendien blijkt in sommige gevallen een individuele fles bij aankomst op het laboratorium van onvoldoende kwaliteit (door afwijkende bloedwaarden). Om voldoende testvloeistof te verkrijgen is binnen deze vergunning voor vijf jaar dan een dieraantal van maximaal 2500 dieren nodig. Het aantal dieren wordt echter continu afgestemd op de exacte vraag naar testvloeistof, zodat niet méér dieren dan noodzakelijk getapt worden. Van de in totaal 2500 dieren worden naar verwachting 500-1000 dieren getapt volgens de in deze bijlage beschreven methode (en 1500-2000 dieren volgens de snelle methode in bijlage 1).

B. The animals

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

Diersoort en herkomst:

voor het bloedtappen worden volwassen koeien gebruikt, afkomstig van het melkveebedrijf waar de procedure ter plaatse uitgevoerd wordt.

Geschatte aantallen:

in de looptijd van de vergunning (5 jaar) zullen zoals beschreven in bijlage 1 in totaal maximaal 2500 dieren gebruikt worden om bloed af te nemen, in verschillende sessies, waarvan 500-1000 met de methode uit deze bijlage (en 1500-2000 dieren volgens de snelle methode in bijlage 1). Omdat er hergebruik van dieren plaats kan vinden, zal het totaal aantal individuen lager zijn.

Levensstadia:

Dieren worden niet ingezet wanneer:

- ze niet gezond zijn;
- ze reeds in een ander experiment zijn ingezet;
- ze zich in een negatieve energiebalans bevinden (rond de piek van de melkproductie);
- ze zich in de laatste twee maanden van de dracht bevinden;
- ze in de afgelopen 2 maanden reeds getapt zijn binnen dit project;
- ze reeds 4 x getapt zijn binnen één kalenderjaar binnen dit project;
- of bij een eerdere sessie binnen dit project dermate symptomen van stress gaven (onrust, hoofd schudden) dat de procedure bemoeilijkt werd.

Species melkvee	Origin licht	Maximum number of animals -500	Life stage
--------------------	-----------------	-----------------------------------	------------

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.

Op basis van onderzoek naar bloed hemoglobine gehalten 1 tot 3 maanden na bloedafname (geen verlaagde gehalten) en de reactie op de plaats van bloedafname in de hals (geen bindweefselvorming) is gebleken dat er geen fysiologische bezwaren zijn om herhaaldelijk 4 liter bloed af te nemen bij volwassen runderen. Binnen dit project wordt een tussenperiode van minimaal 2 maanden in acht gehouden, en worden dieren maximaal 4 keer per kalenderjaar getapt om het herhaald ongerief te beperken. Wanneer dieren in uitzonderingsgevallen tijdens de procedure symptomen van weerstand vertonen die duiden op stress en de procedure bemoeilijken, worden de procedure gestaakt en worden deze dieren niet opnieuw geselecteerd.

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 Tot op heden is vers runderbloed de enige functionerende grondstof. Het is niet mogelijk een kunstmatig nagebootste vloeistof te gebruiken als testvloeistof voor humane bloedanalyseapparatuur, o.a. vanwege de specifieke eigenschappen en invloed van rode bloedcellen op de bepalingen, welke niet synthetisch zijn na te bootsen. Runderbloed is tot op heden een noodzakelijke grondstof. De samenstelling (eiwitten, mineralen), de opbouw (vorm en wandstructuur van de rode bloedcellen) en de bloedgroepen van runderbloed lijken het meest op humaan bloed. Bovendien zijn de rode bloedcellen in runderbloed relatief stabiel in vergelijking met bijvoorbeeld varkensbloed, en variëren de bloedwaarden van koeien relatief weinig over het jaar. Als bloed van verschillende runderen wordt gemengd dan geeft dit geen stollingsproblemen. Voor het bloed van andere dieren kan mengen stolling veroorzaken waardoor dit niet meer bruikbaar is. Runderbloed is daarom geschikter dan bloed van andere diersoorten. Runderbloed verzameld uit het slachthuis is niet bruikbaar vanwege benodigde steriele afname en afwijking van bloedsamenstelling door

te hoge stress waardoor bloedwaarden (zoals lactaat) te veel afwijken. Deze afwijkingen kunnen na bloedafname onvoldoende gecorrigeerd worden. Daarmee is een proefdiervrij alternatief nog niet mogelijk. Vermindering Vanwege de lichaamsgrootte van volwassen runderen is het mogelijk bij één individu met één ingreep een relatief grote hoeveelheid (maximaal 4 liter) te verzamelen. Bij kleinere dieren zijn deze volumes niet haalbaar. Daarnaast wordt continu gewerkt aan de technische verbetering van het procedé om de opbrengst aan testvloeistof per liter runderbloed te verhogen, waardoor het aantal dieren dat getapt moet worden zo laag mogelijk wordt. Er wordt niet méér runderbloed verzameld dan strikt noodzakelijk voor de productie van testvloeistof. Verfijning De dieren worden (buiten de tijd van de procedure zelf om) gehouden in hun gebruikelijke stalomgeving en verzorgd volgens de reguliere protocollen voor rundvee. Ze worden gevoerd volgens de vastgestelde actuele voedernormen waarin wordt voorzien in hun behoefte aan energie, eiwit, mineralen en vitaminen. Er zijn selectiecriteria opgesteld om te voorkomen dat dieren meer ongerief ervaren (zo worden lacterende dieren bijvoorbeeld niet geselecteerd wanneer zij zich in de piek van de melkproductie bevinden). De procedure is zo geoptimaliseerd dat relatief vlot, met relatief weinig ongerief, een voldoende grote hoeveelheid product verkregen kan worden om de testvloeistof voor humane bloedanalyse apparatuur te produceren.

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

Voor de procedure worden de dieren geselecteerd binnen de gestelde selectiecriteria, en tijdelijk gefixeerd in het vastzethok. Tijdens de bloedafname wordt de kop tevens gefixeerd met behulp van een halster, om pijn en schade aan het bloedvat door een te grote bewegingsvrijheid te voorkomen. Na de procedure keren ze onmiddellijk terug in de kudde. Er worden geen nadelige milieueffecten verwacht.

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 runderbloed moet vers verwerkt worden tot testvloeistof, en de hoeveelheid wordt afgestemd op de actuele vraag.

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.

De dieren worden tijdens de uitvoering van de handelingen kortdurend beperkt in hun bewegingsvrijheid, om onnodig ongerief tijdens de bloedafname door onverwachtse bewegingen te voorkomen. Buiten de handelingen in dit project om, worden de dieren gehuisvest in de praktijkconforme melkveeststal waar ze normaliter in verblijven. Deze huisvesting voldoet aan de eisen met uitzondering van de staloppervlakte per dier: in de normale praktijk is dit ca. 6-7 m² in plaats van de gevraagde 8,75 m² per dier.

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.

Melkveebedrijven in de omgeving van de verwerkingslocatie van het bloed

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

In de meeste gevallen zal de methode uit bijlage 1 worden toegepast, op dieren die op onderzoeksbedrijven worden gehuisvest die onder de verantwoordelijkheid van de vergunninghouder vallen. Onder speciale omstandigheden kan echter uitgeweken worden naar een praktijkbedrijf in de buurt van de verwerkingslocatie, bijvoorbeeld wanneer: - een steriel product gevraagd wordt; - een bloedproduct nodig is dat binnen 1 uur op de verwerkingslocatie kan zijn; - er een noodsituatie is, zoals bij een dierziekteuitbraak waardoor de proeflocatie niet bereikt kan worden. Met de afnamemethode uit bijlage 2, kan de nazorg beperkt blijven en wordt er geen extra ongerief verwacht van de uitvoering op bedrijven die niet rechtstreeks onder de verantwoordelijkheid van de vergunninghouder vallen.

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.

H. Pain and pain relief

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

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

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

De pijn van het inbrengen van de naald is zeer licht (dunne naald) waarvoor pijnbestrijding niet noodzakelijk is. Na de procedure worden de dieren een week lang twee maal dagelijks gecontroleerd; in eventuele gevallen waarbij een reactie optreedt op de plaats van de bloedafname, waardoor pijn ontstaat, wordt pijnstilling en medicatie toegepast.

I. Other aspects compromising the welfare of the animals

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

Dieren kunnen enige stress ervaren.

Explain why these effects may emerge.

Dieren worden tijdens de procedure met behulp van een halster gefixeerd in een vastzethok voor een optimaal en vlot verloop van de procedure. Daardoor worden ze beperkt in hun bewegingsvrijheid.

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

De duur van de fixatie wordt zo kort mogelijk gehouden – niet langer dan noodzakelijk voor de gehele procedure. Alle dieren komen direct na de bloedafname weer in hun eigen koppel, en worden minimaal de eerstvolgende twee maanden niet opnieuw geselecteerd voor dit project. Dieren die bij een eerdere bloedafname ernstige symptomen van stress vertoonden (onrust, hoofd schudden) worden eveneens niet opnieuw geselecteerd voor dit project.

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).

Het ongerief is van korte duur en de herhaling van het ongerief wordt beperkt door de gestelde selectiecriteria. Het ongerief wordt om die reden als 'licht' beschouwd.

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.

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen Research

██████████
Akkermaalsbos 12
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
AVD401002016698
Bijlagen
2

Datum 3 februari 2017
Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte ██████████

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 2 februari 2017. Het gaat om uw project "Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD401002016698. 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:

3 februari 2017

Aanvraagnummer:

AVD401002016698

Datum:
3 februari 2017
Aanvraagnummer:
AVD401002016698

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 40100
Naam instelling of organisatie: Stichting Wageningen Research
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 9098104
Straat en huisnummer: Akkermaalsbos 12
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:

3 februari 2017

Aanvraagnummer:

1002016698

Over uw project

Geplande startdatum:

1 februari 2017

Geplande einddatum:

31 januari 2022

Titel project:

Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers

Titel niet-technische samenvatting:

Testvloeistof voor humane bloedanalyseapparatuur

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

Overige bijlagen:

- DEC-advies

Ondertekening

Naam:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

Wageningen



Datum:

2 februari 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen Research


Akkermaalsbos 12
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
AVD401002016698

Bijlagen

2

Datum 3 februari 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 3 februari 2017

Vervaldatum: 5 maart 2017

Factuurnummer: 170698

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD401002016698	€ 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.

Info-zbo (Info)

Van: DEC WUR <dec@wur.nl>
Verzonden: maandag 13 februari 2017 13:29
Aan: 'Info-zbo (info@zbo-ccd.nl)'
Onderwerp: aanvullende informatie aanvraag AVD401002016698

Categorieën: Dossier: ██████████

L.S.,

Hoewel de onderzoeker in de aanvraag de huisvesting beschrijft heeft de DEC in haar advies aangegeven dat zij huisvesting buiten de context vindt vallen. De DEC is van mening dat het doel van dit project enkel het verkrijgen van runderbloed is. De dieren worden niet primair voor dit doel gehuisvest en het gaat om een kortdurende handeling, waarbij de huisvesting voor de ongeriefsinschatting en de haalbaarheid geen wezenlijke rol speelt. Dat neemt niet weg dat de DEC van mening is dat de dieren buiten de momenten van bloedafname adequaat gehuisvest dienen te zijn.

Van hergebruik kan sprake zijn bij dieren die op een proefbedrijf gehuisvest zijn. Deze dieren kunnen in eerder onderzoek ingezet zijn.

Met vriendelijke groeten,

██████████

██

██

██

██

██

██

██

██

e-mail: DEC@wur.nl

██

██

Dit bericht is uitsluitend bestemd voor geadresseerde. Het bericht kan vertrouwelijke informatie bevatten. Gebruik door derden of openbaarmaking van dit bericht zonder toestemming van de Animal Sciences Group is niet toegestaan. Als u dit bericht per abuis heeft ontvangen, wordt u verzocht het te vernietigen en ons te informeren.

From: Info-zbo [<mailto:info@zbo-ccd.nl>]
Sent: donderdag 9 februari 2017 15:17
To: DEC WUR
Subject: aanvullende informatie aanvraag AVD401002016698

Geachte DEC-WUR,

Op 2 februari 2017 heeft u advies uitgebracht op een projectaanvraag met titel 'Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers' en aanvraagnummer AVD401002016698.

In uw advies schrijft u bij de vraag C9 dat er geen sprake is van bijzonderheden. Volgens de aanvraag worden proeven buiten de instelling uitgevoerd en worden dieren hergebruikt. Bij vraag C10 geeft u aan dat de huisvesting van de dieren buiten de context van deze aanvraag valt. De aanvrager geeft aan dat de huisvesting niet conform bijlage III van de richtlijn is, maar conform praktijkomstandigheden.

We zullen graag uw aanvullend advies hierover willen ontvangen. Indien u van mening bent dat er geen sprake is van bijzonderheden/afwijkingen, dan ontvangen we graag uw onderbouwing. Indien u wel van mening bent dat er toch sprake is van bijzonderheden, dan horen we graag hoe u deze heeft beoordeeld.

Daarnaast heeft de CCD de aanvrager verzocht het aantal dieren per bijlage dierproeven duidelijker te vermelden en ook in het kader van vervanging aan te geven waarom humaanbloed niet kan worden gebruikt. Indien u ook hierop wil reageren horen we het graag.

Om deze aanvraag in de eerstvolgende CCD vergadering te kunnen bespreken, verzoeken we u om uw antwoord uiterlijk **donderdag, 16 februari 2017**, naar ons toe te sturen.

Met vriendelijke groet,


Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Van: [REDACTED]
Aan: "Info-zbo"
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: RE: aanvullende informatie AVD401002016698
Datum: dinsdag 28 februari 2017 9:50:00

Geachte heer/mevrouw,

Hierbij de aanvullende informatie met betrekking tot project AVD401002016698.

Ad 1) In totaal zullen in bijlage 1 + 2 tezamen niet meer dan 2500 dieren gebruikt worden. De schatting van de dieraantallen was met een marge genomen maar kan aangepast worden naar:

Bijlage 1: 1750 dieren (ipv 1500-2000)

Bijlage 2: 750 dieren (ipv 500-100)

Ad 2) Voor de volledigheid de afweging waarom niet voor humaan bloed is gekozen:

De waarde van humaan bloed voor de directe gezondheidszorg (m.n. als donorbloed) is veel hoger en behoort voorrang te krijgen t.o.v. de inzet als testvloeistof voor bloedanalyseapparatuur, welke ook met runderbloed geproduceerd kan worden.

Bovendien is het volume per proefpersoon kleiner (0,5 liter) waarmee voor 1 koe dus 8 mensen bloed zouden moeten afstaan. Ten derde is de variatie tussen mensen onderling hoger dan de variatie tussen de proefkoeien, omdat individuele mensen sterk afwijkende eetpatronen kunnen hebben en eventueel medicatie of voedingssupplementen gebruiken die van invloed zijn op de uiteindelijke testvloeistof. Koeien worden in het algemeen gevoerd met een relatief constant dieet.

Om deze redenen is ervoor gekozen om runderbloed in te zetten.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Deze informatie is ook via netFTP verstuurd.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Postbus 59, 6700 AB Wageningen

[REDACTED]
[REDACTED]

T +31 (0)317 - 48 41 75

[REDACTED]
www.wur.nl

Van: Info-zbo [mailto:info@zbo-ccd.nl]

Verzonden: donderdag 9 februari 2017 14:41

Aan: [REDACTED]

CC: [REDACTED]

Onderwerp: aanvullende informatie AVD401002016698

Geachte [REDACTED]

Op 2 februari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project 'Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers' met aanvraagnummer AVD401002016698. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

1) In de bijlages dierproeven geeft u aan in totaal 2500 dieren nodig te hebben. Het is voor ons niet duidelijk precies hoe veel dieren in elke bijlage worden gebruikt. Het moet ook per bijlage een exacte aantal dieren worden vermeld en niet 500-1000 of 1500-2000. We verzoeken u om duidelijk het aantal dieren per bijlage dierproeven te vermelden.

2) U geeft aan dat runderbloed nodig is voor het testen van bloedanalyse apparatuur in ziekenhuizen en laboratoria. Voor de volledigheid van uw aanvraag en in het kader van vervangingsmogelijkheden, verzoeken we u om aan te geven waarom humaanbloed niet kan worden gebruikt.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuur u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt. Om uw aanvraag in de eerstvolgende CCD vergadering te kunnen bespreken,

verzoeken we u om uw antwoord uiterlijk **donderdag, 16 februari 2017**, naar ons toe te sturen.

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.

Met vriendelijke groet,


Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl

Postbus 65 | 8200 AB Lelystad

Centrale Commissie Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Wageningen
University & Research

DATUM
2 februari 2017

ONDERWERP
aanvraag projectvergunning
AVD401002016698

ONS KENMERK
AVD401002016698

POSTADRES

[REDACTED]

BEZOEKADRES

[REDACTED]

INTERNET
www.wur.nl

KVK NUMMER
09098104

CONTACTPERSOON

[REDACTED]

TELEFOON

[REDACTED]

E-MAIL
DEC@wur.nl

Geachte CCD,

1. Onderstaand het advies dat de DEC-WUR heeft gegeven aangaande het project "Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers"

A. Algemene gegevens over de procedure

2. Aanvraagnummer: **AVD401002016698**
3. Titel van het project: Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers
4. Titel van de NTS: Testvloeistof voor humane bloedanalyseapparatuur
5. Type aanvraag: nieuwe aanvraag
6. Contactgegevens DEC:
DEC-WUR
[REDACTED]
Secretaris: dec@wur.nl
7. Adviestraject
Ontvangen door DEC: 05-01-2017
Aanvraag compleet: 05-01-2017
In vergadering besproken: 16-01-2017
Termijnonderbreking(en) van 18-01-2017 tot 25-01-2017
Aanpassing aanvraag: 25-01-2017
Advies aan CCD: zie datum brief
8. De Instantie voor Dierenwelzijn heeft een positief oordeel over de kwaliteit van de aanvraag uitgebracht en de DEC heeft dit in haar overweging betrokken.

9. Correspondentie met de aanvrager
Datum vragen: 18-01-2017
Gestelde vragen en antwoorden:
- De DEC adviseert de onderzoeker om de gebruikte procedures beter te beschrijven zodat de MvO beter ingeschat kan worden.
Ok, aangevuld in de bijlages.
 - De DEC wil weten of er onderzoek gedaan is naar het steriel krijgen van slachthuisbloed. Dit zou zowel voor vervanging als voor vermindering (meer liters per dier) kunnen zorgen.
De mogelijkheid van slachthuisbloed is onderzocht en onder praktijkomstandigheden in het slachthuis is het niet mogelijk om dit voldoende steriel op te vangen. Bij directe verwerking zouden verdere maatregelen getroffen kunnen worden om het product alsnog steriel te krijgen. Dat loont echter niet omdat daarnaast de samenstelling van het bloed en de aanwezige metabolieten te sterk afwijkend zijn van het product dat opgevangen kan worden bij gezonde dieren. Door de stress die de dieren hebben voorafgaand aan het slachten (transport naar slachthuis, sociale stress door onbekende dieren en onbekend terrein, opjagen, etc.) zorgen de stresshormonen voor afwijkende bloedkenmerken waardoor het bloed niet goed toepasbaar is als ijkvloeistof.
 - De onderbouwing van de hoeveelheid af te nemen bloed (10.000 l) ontbreekt.
Dit is aangevuld in de bijlagen: Voor de verwachte hoeveelheid testvloeistof in de komende 5 jaar is ca. 9000 liter runderbloed nodig. Niet altijd wordt het maximum van 4 liter per dier bereikt; een enkele keer stopt de bloedaanvoer iets eerder en dan wordt niet opnieuw geprikt maar de procedure gestopt om extra ongerief te voorkomen. Bovendien blijkt in sommige gevallen een individuele fles bij aankomst op het laboratorium van onvoldoende kwaliteit (door afwijkende bloedwaarden).
 - Het aantal dieren is niet duidelijk: er staat zowel 1650, als 2500 als 650. De DEC adviseert de onderzoeker om dit te verduidelijken.
*Totaal aantal dieren binnen deze vergunning (bijlage 1 + bijlage 2 samen) is 2500 in de looptijd van 5 jaar.
Een deel van het aantal dieren valt onder bijlage 1 (ca. 1500-2000) en een deel onder bijlage 2 (ca. 500-1000).*
 - **In beide bijlagen onder B bij origin "licht" ingevuld. Dit is niet juist.**
Lijkt mij een foutje in de vertaling in iVention.

De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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 is van mening der er voor dit project geen sprake is van een wetenschappelijk toetsbaar project. Doel is het verkrijgen van runderbloed.
2. De DEC heeft geen tegenstrijdige wetgeving, gericht op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort, gesignaleerd 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 verzamelen van bloed van bloed als testvloeistof t.b.v. calibratie van apparatuur.
Het uiteindelijke doel van de aanvraag is het verkrijgen van accurate apparatuur die correcte meetwaarden genereert. Deze apparatuur is nodig voor diagnostiek(aanleiding) waardoor uiteindelijk het welzijn van patiënten verbeterd kan worden (maatschappelijk belang).
De DEC heeft vastgesteld dat er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen en dat het directe doel gerechtvaardigd is.

5. De belanghebbenden en hun morele waarden in het project zijn:
 - Proefdieren: aantasting van welzijn en integriteit
 - CRO: economisch belang
 - Producent testvloeistof: economisch belang
 - Fabrikant apparatuur: economisch belang
 - Arts: indirect belang bij goede en accurate uitslagen
 - Patiënt: indirect belang door het verbeteren van welzijn en gezondheid
6. Voor zover de DEC dat kan inschatten is er geen sprake van substantiële milieueffecten.

DATUM
2 februari 2017

ONS KENMERK
AVD401002016698

PAGINA
3 van 4

Proefopzet en haalbaarheid

7. De DEC heeft 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. Er is geen sprake van experimentele opzet, strategie en experimentele aanpak. De haalbaarheid is zeer groot. De in het project beschreven technieken worden al lange tijd toegepast.

Welzijn dieren

9. Er is geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
10. Huisvesting van de dieren valt buiten de context van deze projectaanvraag
11. De DEC stelt vast dat een cumulatieve inschatting van ongerief als "licht" realistisch is ingeschat en geïnclassificeerd. Ongerief in de experimenten zal bestaan uit: het afnemen van een substantiële hoeveelheid bloed.
12. Naast ongerief is er geen sprake van aantasting van integriteit van het dier.
13. In dit project zijn HEP's niet van toepassing.

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. De onderzoeker heeft valide onderbouwd waarom uit een slachthuis verkregen bloed niet als alternatief kan dienen.
15. De DEC heeft 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 onderzoekers maken bij de "snelle" methode gebruik van verdoving en hechten het wondje na afloop. Ook wordt er maximaal 4x bloed afgenomen en is de rustperiode tussen 2 afnames minimaal 2 maanden. De DEC ziet geen mogelijkheden tot verdere verfijning.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. De dieren worden niet van beide geslachten in gelijke mate ingezet in de proeven. In het onderzoek wordt enkel gebruik gemaakt van vrouwelijke dieren omdat die voorhanden zijn. Omdat het dieren uit de gangbare houderij betreft heeft dit geen surplusdieren tot gevolg.
19. De dieren worden niet gedood in het kader van het project maar blijven op het bedrijf aanwezig.

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.

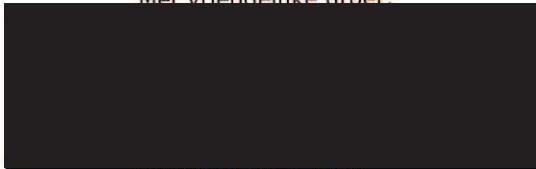
D. Ethische afweging

1. De centrale morele vraag van het project is: of het maatschappelijk belang van het calibreren van apparatuur t.b.v. accurate metingen die van belang zijn voor de humane gezondheid opwegen tegen het milde ongerief dat de dieren aangedaan wordt.
2. Bij haar beoordeling van het doel heeft de DEC in overweging genomen dat het doel met name van belang is voor patiënten die gebaat zijn bij accurate uitslagen. Deze belangen zijn gerelateerd aan de waarde van gezondheid en heeft de DEC hoog ingeschat. De artsen hebben belang bij accurate uitslagen die zij kunnen gebruiken t.b.v. behandeling van patiënten. De DEC heeft dit als matig belang meegenomen. De economische belangen van de CRO, producent van testvloeistoffen en apparatuur heeft de DEC ook meegewogen in haar afweging. Het gaat hierbij om de waarde van economie. Zij schat dit belang in als gering. Tot slot zijn de waarden van de proefdieren in het geding: er is sprake van kortdurend licht ongerief en de. Zij fungeren als donor en blijven na voltooiën van de bloedafname in leven.
3. De DEC heeft in haar afweging betrokken dat er geen sprake is van een wetenschappelijk project waarbij nieuwe kennis wordt ontwikkeld, maar dat een vergunning aangevraagd wordt voor het verzamelen van runderbloed. Bij de afweging is meegenomen dat er geen alternatieven zijn om geschikt bloed te verkrijgen. Ook op het terrein van vermindering en verfijning ziet de DEC op dit moment geen mogelijkheden. De centrale morele vraag kan met "ja" beantwoord worden.

E. Advies

1. Advies aan de CCD:
 - De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

Met vriendelijke groet,



secretaris DEC WOK



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen Research
[Redacted]
Akkermaalsbos 12
6700 AB WAGENINGEN
[Barcode]

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
AVD401002016698
Bijlagen
1

Datum 11 april 2017
Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 2 februari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers" met aanvraagnummer AVD401002016698. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 28 februari 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. U heeft de vragen van de CCD met betrekking tot het aantal dieren en het mogelijk gebruik van andere soort bloed naar tevredenheid beantwoord.

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.

Met het oog op artikel 10a, lid 1, zijn er algemene voorwaarden gesteld.

U kunt met uw project "Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers" starten. De vergunning wordt afgegeven van 11 april 2017 tot en met 31 januari 2022. De looptijd van de vergunning wijkt af omdat de startdatum in de aanvraag in het verleden ligt.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR gevoegd. Dit advies is opgesteld op 2 februari 2017. 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 13 februari 2017 heeft de DEC gereageerd op onze vragen. De

DEC heeft haar antwoord over de huisvesting van de dieren verhelderd. 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:
11 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD401002016698

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
namens deze:

Datum:
11 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD401002016698



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: Akkermaalsbos 12

Postcode en plaats: 6700 AB WAGENINGEN

Deelnemersnummer: 40100

deze projectvergunning voor het tijdvak 11 april 2017 tot en met 31 januari 2022, voor het project "Verzameling runderbloed voor humane bloedanalyzers" met aanvraagnummer AVD401002016698, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC Wageningen UR. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 2 februari 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 2 februari 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 2 februari 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 2 februari 2017, ontvangen op 2 februari 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 28 februari 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Bloedafname snelle methode				
	Runderen (Bos taurus) /	1.750	100% Licht	
3.4.4.2 Bloedafname langzame methode				
	Runderen (Bos taurus) /	750	100% Licht	

Voorwaarden

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

Aanvraagnummer:
AVD401002016698

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:
AVD401002016698

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 onvereenigbaar 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:
AVD401002016698

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.

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).

Inventaris Wob-verzoek W17-09										
nr.	document NTS 2016728	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	NTS	x								
3	Projectvoorstel				x			x		
4A	bijlage animal procedure 1				x			x		
4B	bijlage animal procedure 2				x			x		
4C	appendix animal procedures			x						
5	Ontvangstbevestiging				x		x	x		
6A	Mail verzoek om aanvullende informatie				x		x	x		
6B	brief verzoek om aanvullende informatie				x		x	x		
7	Mail aanvullende vragen DEC				x		x	x		
8	reactie aanvullende informatie				x		x	x		
9	DEC advies				x		x	x		
10	Advies CCD		x							x
11	Beschikking en vergunning				x		x	x		



27 MRT 2017

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.centralecommissiedierproeven.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 80100 KNAW
plaats van uitvoering: [REDACTED]
- Nee > U kunt geen aanvraag doen
- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
- Naam instelling of organisatie [REDACTED]-KNAW
- Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde [REDACTED]
- KvK-nummer 54667089
- 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 [REDACTED]
- Postbus 19121
- Postcode en plaats 1000GC Amsterdam
- IBAN [REDACTED]
- Tenaamstelling van het rekeningnummer [REDACTED]
- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters [REDACTED] Dhr. Mw.
- Functie Groepsleider
- Afdeling [REDACTED]
- Telefoonnummer [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]
- 1.5 *(Optioneel)* Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters [REDACTED] Dhr. Mw.
- Functie [REDACTED]
- Afdeling [REDACTED]
- Telefoonnummer [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]

- 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 Dhr. 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 15 - 4 - 2017
- Einddatum 15 - 04 - 2022
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Het begrijpen hoe een totipotente cel ontstaat en hoe de eerste celttype-specifieke beslissingen worden genomen kort na bevruchting van de eicel
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC DEC-KNAW
- Postadres
- E-mailadres

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1287 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
-

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 Amsterdam

Datum 18 - 3 - 2017

Handtekening 



Form Project proposal

- This form should be used to write the project proposal for 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.centralecommissiedierproeven.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'. 80100 – KNAW [REDACTED]
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen [REDACTED]
- 1.3 Provide the title of the project. Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development.

2 Categories

- 2.1 Please tick each of the following boxes that applies to your project.
- Basic research
 - Translational or applied research
 - Regulatory use or routine production
 - Research into environmental protection in the interest of human or
 - 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.

When it was first discovered that the DNA of a cell contains the genetic instructions for all cellular

functions, it was believed that diversification in cellular functions arose through the differential distribution of subsets of genetic material to the different cell types. Nowadays we know that this is not the case; almost all cells in multicellular organisms are endowed with the same DNA sequence, and the differences in cellular functions are not caused by a selective distribution of DNA over cells with different functions, but by the selective cell type-specific activation of subsets of the DNA or genes. The selective activation of cell type-specific gene-expression patterns are regulated through more, or less tight wrapping of DNA into proteins called histones. This DNA-protein assembly is collectively called chromatin and the mechanisms that are involved in opening and closing the chromatin are called epigenetics.

The field of epigenetics deals with the inheritance of traits or phenotypes (e.g. the activity of a certain set of genes), without modifications to the genetic material. The term epigenetics comes from the prefix “epi” in Greek that literally means “on top of” or “in addition to”, and thus, epigenetics refers to a mechanism that acts on top of the classical inheritance of genetic material, the DNA. Epigenetics works by marking or flagging genes, which results in the heritable turning on, or turning off of the activity of that gene. Examples of epigenetic modifications are DNA cytosine methylation (Figure 1) and histone post-transcriptional-modifications (PTMs). Thus, the identity of a cell is determined by the selective cell type-specific activation of subsets of the genes, and these differences in activities are caused by differential epigenetic flagging of the DNA or the chromatin. Therefore, an in depth understanding of epigenetic mechanisms is essential to understand how different cell types arise and how complex multicellular organisms develop from a single fertilized oocyte.

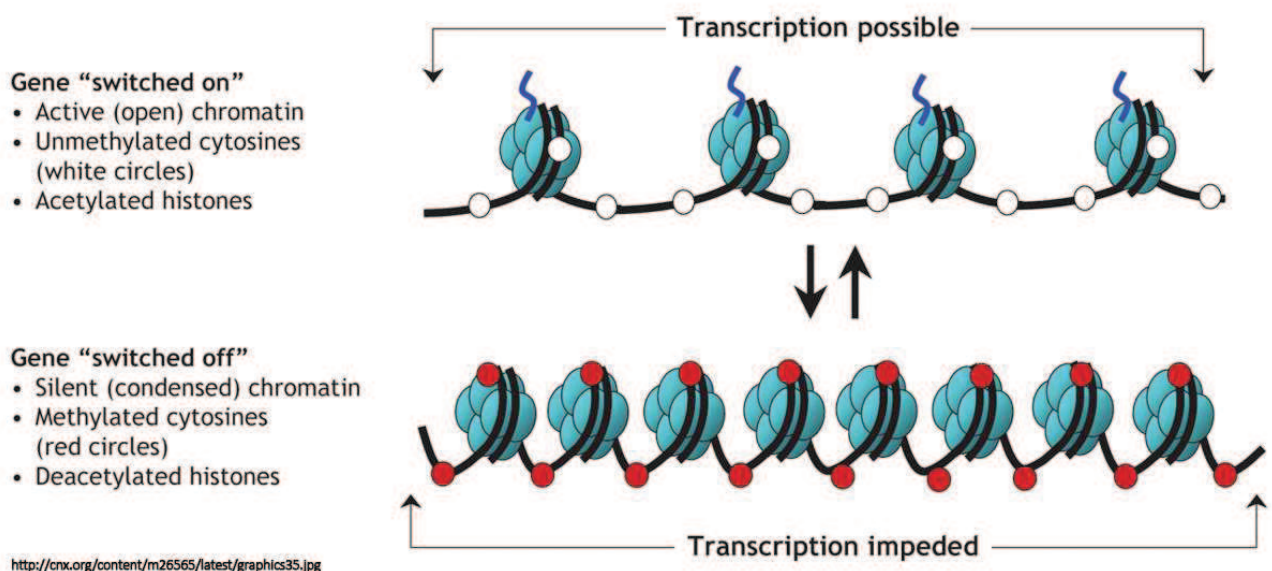


Figure 1: Example of the epigenetic switching on (top) or off (bottom) of DNA. Blue: histones; red: DNA cytosine methylation.

Epigenetics is an actively studied research field, which resulted in extensive knowledge of the epigenetic mechanisms that are involved in the specification of cells starting from 4.5 days post fertilization. The reason for this is, that at this stage of development, embryonic stem (ES) cells can be derived from the inner-cell-mass of the blastocyst. Stem cells can be grown in culture, easily expanded to large numbers and differentiated in all the different cell-types of the embryo proper.

epigenetic measurements of all the stages of pre-implantation development. **The overall aim of this project is to obtain basic knowledge on the epigenetic mechanisms that underlie cellular specification during pre-implantation development.**

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?
-

The main objective of this project is to deepen our understanding of the epigenetic mechanisms behind the first cell-fate decisions during preimplantation development of the mouse. To reach this goal we follow a straightforward research strategy that is described in detail under 3.4.1. The project involves four inter-related sub-goals each contributing to the main objective.

1. Test and optimize DamID in ES cells (no animal experiment)
2. Identify the epigenetic players that direct cell-fate decisions during the first four cleavage stages of pre-implantation development → via mRNA injections
3. Obtain more detailed insight in the role of several key epigenetic players in driving cell-fate allocation at all stages of preimplantation development → via generation of GMM
4. Identify genomic regions and genes that are involved in the first lineage specification events during preimplantation development → via manipulation with CRISPR/Cas9

There are several reasons why we are confident that we can achieve our aim:

Our group is embedded in a research institute that is a center-of-excellence on developmental biology, and stem cell research. The Hubrecht Institute provides core facilities for various high-end techniques such as, high throughput sequencing, histology, fluorescent imaging, flow cytometry and a single-cell sequencing facility. Within our research institute there are many groups that have a lot of experience with performing mouse experiments and the animal facility is operated by a highly dedicated staff that monitors the regular housing of the animals and support and counsels the scientist in their experiments. This environment ensures that animal experiments are performed, and scientist are trained, in accordance with the highest standards.

Furthermore, the single-cell techniques required to achieve our aim are developed by us and we are therefore ideally positioned to cope with any technical difficulties that may arise during the different stages of the project.

Part of the research described here was included in research proposals that were reviewed by experts in the field and granted for funding (ERC starting, NWO/ALW Open and NWO/ALW Vidi grants).

Our embedment in an excellent scientific environment, our unique techniques and approaches, and our previous achievement makes it very likely that with the experiments described in this project we will make large contributions to our main research question.

3.3 Relevance

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

To understand how heterogeneity in gene-expression arises it is pivotal to study the underlying

heterogeneity in the epigenome through the development of novel single-cell techniques. The application of these methods to study lineage specification and totipotency in preimplantation development will provide basic insight in the molecular mechanisms behind cellular specification. Although, not within the scope of this proposal, insight in the epigenetic mechanism of cellular specification during early embryogenesis, will also contribute to the development of more efficient re-generative strategies, such as the more efficient production of induced pluripotent (or totipotent) stem cells. Moreover, the establishment of novel techniques to study single-cell epigenetics will provide a very powerful new tool set for the scientific community to study biological processes that involve limiting cell material, rare cell types and/or heterogeneous cell population that e.g. arise during tumorigenesis.

3.4 Research strategy

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

The main aim of the proposal is to deepen our understanding of the epigenetic mechanism behind early cell-fate decisions in embryonic development. To this end we have designed an experimental strategy that will follow a simple basic outline (see figure 3).

All projects will follow the same basic workflow which correspond to the subgoals of section 3.2.

- 1) Test and optimize DamID in standard ES cell lines
- 2) Take epigenetic measurements of the first four cleavage stages via mRNA injections in the zygote
- 3) Take epigenetic measurements of all stages via the generation of GMM expressing DamID constructs
- 4) Validate the results ex vivo through CRISPR/Cas9 manipulation

The considerations of the choices will be explained in more detail below.

1) Test and optimize DamID in ES cells (no animal experiment)

First, we will optimize different Dam-POI constructs to measure various epigenetic features in mES cells. Next, we will test for the sensitivity of the DamID constructs in capturing the desired genomic targets in single cells. The latter involves optimizing the expression levels of the constructs and possible changing the affinity of the constructs for their targets. These experiments will be performed in standard mES cell lines. Only after having established the optimal conditions for DamID in mES cells, we will continue with the successful constructs to step 2 (see below).

2) Take epigenetic measurements of the first four cleavage stages via mRNA injections

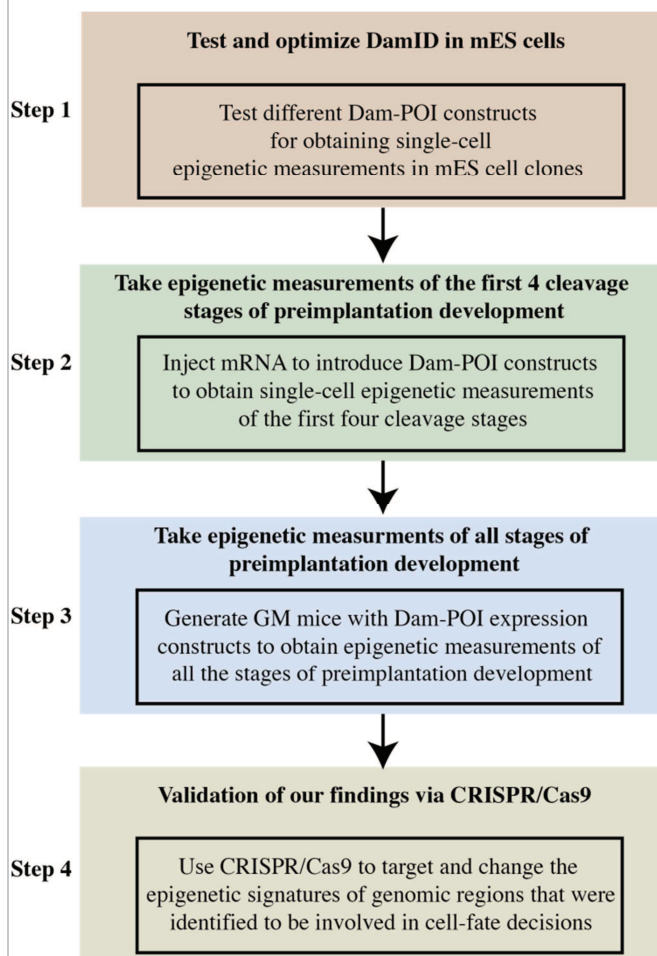
The successful DamID-constructs that emanate from the optimization process in mES cells, will be used to obtain epigenetic measurements of the first four cleavage stages of preimplantation development. In order to obtain epigenetic measurements via DamID, the Dam-POI constructs need to be introduced in oocytes and zygotes obtained from wildtype mothers. The introduction of the Dam-POI constructs will proceed via mRNA injections. The mRNA will be translated in the cell to produce a functional Dam-POI fusion protein. Next, the Dam-POI protein will mark the DNA at genomic sites in correspondence with the DNA-binding preferences of the POI (Figure 2). The oocytes and zygotes will be obtained from mothers after superovulation and mating (see appendix 3.4.4.1). The zygotes are cultured and injected with mRNA ex vivo. Because mRNA levels will decrease with consecutive cleavages due to degradation and dilution, it is only possible to obtain DamID measurements with this method until the 8-cell stage. To obtain measurement beyond the 8-

cell stage, we need to generate GMM carrying DamID expression constructs (step 3). (Animal experiment type 3.4.4.1). For the testing phase of these experiments we will choose a mouse strain that produces high numbers of eggs upon superovulation. For the data-collection phase of the experiment we will use a hybrid mouse background in order to determine allele-specific epigenetic differences based on single-nucleotide-polymorphisms (SNPs).

3) Take epigenetic measurements of all stages via the generation of GMM expressing DamID constructs

To obtain single-cell measurements of all stages of preimplantation development we will generate GM mice that carry a DamID expression cassette (see appendix 3.4.4.2). We do not expect that the DamID expression cassette will affect the phenotype of the mouse and we do not plan to perform mouse experiments that will have an adverse effect on the phenotype of the mouse. The decision to generate GMM always follows after completion of step 2. Only those epigenetic DamID constructs that show most promise and appear to be involved in directing cell-fate decisions during the first four cleavage stages of preimplantation development, will be continued for obtaining single-cell measurements beyond the 8-cell stage. To optimize the DamID measurements (e.g. the duration of induction) we first plan to establish organoid cultures of the GMM mice. These organoids can be

maintained and expanded as tissue culture lines and thus provide a valuable source to optimize the procedure before we start obtaining measurements in preimplantation development. The single-cell DamID experiments in preimplantation development will follow the same procedure as described for step 2 with the exception that there will be no DamID mRNA injections involved. (Animal experiment type 3.4.4.2). The regulation of gene-expression via epigenetics is common for all cellular processes in embryo and adult mice. The generation of these GM mice will be a valuable asset to a broad scientific community to study epigenetic mechanisms in many different research fields. The mouse model will be designed such that the epigenetics can be studied in all cells of the mouse independent of the cellular origin.



4) Validate the results ex vivo through CRISPR/Cas9 manipulation

We plan to validate our DamID results through manipulations by employing the CRISPR/Cas9 system. To validate our findings from step 3, we plan to change the epigenetic signatures of those genomic regions

Figure 3: flowchart describing the research strategy

that we find involved in the first lineage specification events, to see whether we can manipulate cell fate decisions during preimplantation development. Such candidate genomic regions, can comprise of genes or non-coding regulatory sequences (e.g. enhancers) or a combination of both. Targeted changes of epigenetic signatures of candidate genomic regions will proceed via the expression of epigenetic enzymes coupled to enzymatically inactive Cas9. Next, Cas9 will direct these epigenetic enzymes to genomic locations of interest via co-injections of specific guide RNAs. These experiments involve ex vivo injections of the CRISPR/Cas9 system in zygotes of the GMM of step 3. Like for step 3, we plan to first test and optimize the CRISPR/Cas9 approach in organoid cultures derived from the GMM. The CRISPR/Cas9 injected embryos will not be used for the generation of GMM. (Animal experiment type 3.4.4.1).

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.

The mouse experiments involved for every step are described in appendix 3.4.4.1 and 3.4.4.2.

To decide to perform an animal experiment is based on two choices:

- A) The technical quality of the DamID data
- B) How insightful the data is in pre-implantation development

I will explain the considerations of the choices to perform animal experiments for every subgoal separately.

1: Test and optimize DamID in ES cells

Not every Dam-POI construct provides high quality data. This depends on the variables:

- 1: interference between Dam and the POI
- 2: expression level of the Dam-POI
- 3: prevalence of the epigenetic mark in the genome
- 4: width of the epigenetic domain

In ES cells the different Dam-POI fusion proteins will be optimized based on these four variables. To decide whether the technical quality of a Dam-POI is sufficient to perform mRNA injections (described under 3.4.4.1) the data will be compared to epigenetic data obtained with an alternative method (chromatin-immuno-precipitation (ChIP) at ENSEMBL). If DamID and ChIP show sufficient correspondence in binding profiles, we will continue with the mRNA injection of the Dam-POI in oocytes and zygotes. The experiments described under step 1 do not involve animal experiments.

2: Take epigenetic measurements of the first four cleavage stages via mRNA injections

For step 2, to decide whether the data quality is sufficient we will compare the data quality obtained in the 8-cell embryo to the data obtained in step 1 with ES cells. Obtain DamID data from the 8-cell stage embryo involves mRNA injections in the zygote (described under 3.4.4.1). We will look at 8-cell embryo first because 1) it is closest to the ES cell stage and 2) we can obtain most material from a single oocyte donor. If the data quality looks similar to the ES data generated at step 1, we will continue measuring epigenetics with this DamID construct in the oocyte, zygote 2- and 4-cell stage of pre-implantation development (described under 3.4.4.1). The decision to continue to generate GMM of step 3 described under protocol 3.4.4.2. depends on whether the obtained epigenetic data is insightful. Data is insightful when differences in epigenetic modifications are

observed in genomic regions or genes involved in cell-fate decisions. E.g. if at the 8-cell stage differences between the individual cells become apparent that are found in regions or genes that are specific for either the ICM or the trophoctoderm (extra embryonic tissue). To track these regions beyond the 8-cell stage up until the blastocyst stage, mRNA injections are insufficient. For this, we will continue by generating GMM as described in 3.4.4.2.

3: Take epigenetic measurements of all pre-implantation stages via the generation of GMM expressing DamID constructs

This step requires the generation of a GMM to express Dam-POI constructs (described in 3.4.4.2) and the collection of oocytes and zygotes from the mothers of these GM mice (described in 3.4.4.1). The zygotes will then be cultured *ex vivo* to the blastocyst stage. Here we will again determine whether the data quality is sufficient based on the aforementioned criteria. Epigenetic regions that are found most closely associated with regions and/or genes involved in driving cell fate decisions (see also step 2) will be selected for validation as described in step 4. The criteria for selecting a genomic region for CRISPR/Cas9 epigenetic editing are 1) these regions should differ in epigenetic markings between the cell types of the blastocyst and 2) those regions should show differences at earlier stages of pre-implantation development and could thus be considered potential master regulator sites. For optimization of the DamID measurements, we will need to kill one GM mice for each Dam-POI construct to obtain tissue for organoid cultures.

4: Validate the results *ex vivo* through CRISPR/Cas9 manipulation

This step requires *ex vivo* CRISPR/Cas9 mRNA injections of oocytes or zygotes obtained from the GMM mothers from step 3. Injections are described under protocol 3.4.4.1. Also these zygotes will then be cultured *ex vivo* to the blastocyst stage. The optimization and testing of the CRISPR/Cas9 technique will be performed on the organoid cultures obtained for step 3 and does not require additional mice.

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.

For the different steps of the projects see 3.4.1. All projects follow the same trajectory, and we will only pursue with the most insightful projects to steps 2, 3 and 4. For every experiment, we design the experiment with clear go-no-go decisions (see figure 4). The first milestones can be tested in mES cells. The first mile stone involves testing whether the single-cell experiments provide sufficient signal-over-noise levels and measurements that are comparable to patterns obtained in population studies that match what is described in literature. The second milestone will involve testing whether the mRNA injections in oocytes and zygotes reflects the patterns obtained with injections in mES cells. Only if the quality criteria of steps 1 and 2 are met, we will consider generating GMM.

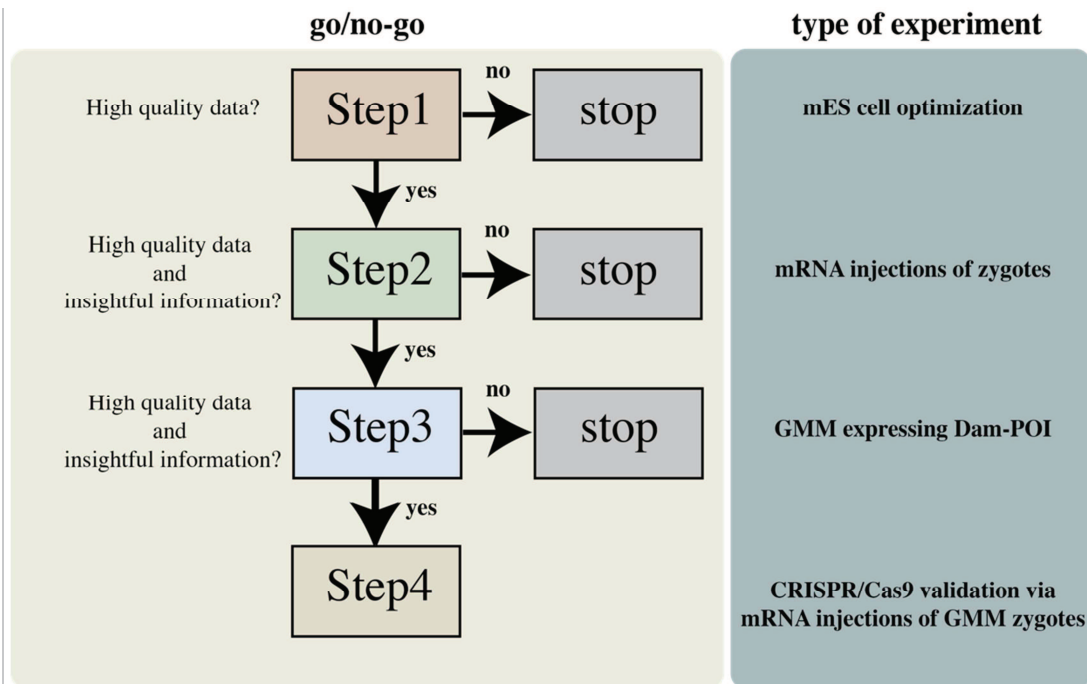


Figure 4: flowchart describing the go/no go points for all steps of the project.

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	Collection of zygotes and oocytes from wildtype and GMM female donors
2	Generation of Genetically Modified Mice
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



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.centralecommissiedierproeven.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'. 80100-KNAW
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure.
- | Serial number | Type of animal procedure |
|---------------|---|
| 3.4.4.1 | Collection of zygotes and oocytes from wildtype and GMM female donors |
- Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.*

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.

Our aim is to obtain different epigenetic measurement at different stages of preimplantation development. Insight in preimplantation development can only be obtained through the use of mouse models. The choice of the genomics technique to be applied in preimplantation development will be preceded by thorough trials in cell culture of mES cells and organoids (see below)

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

Superovulation.

- Administration of gonadotropin's (2 times) by subcutaneous or intraperitoneal injections followed by mating. Males are used from the colony of the research institute.
- Pregnant mothers will be killed for the isolation of oocytes, zygotes or tissue for organoid cultures.

Animals are killed by CO2/O2 method.

For this appendix, we will not use mice with harmful phenotypes.

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

The number of pregnant mothers required for each epigenetic DamID measurement will be determined based on test experiments in mES and organoid cultures. To this end, experiments will be designed with dilution series of mES cells up to the technical and biological variability which will be different for the measurements of every new epigenetic measurement. In order to keep the technical variability to a minimum, the experiments will first be optimized in mES and organoid cultures. This involves tuning the expression levels and determining the duration of induction of the Dam-POI constructs. To obtain an estimate of the biological variation, we plan to first perform a pilot experiment in 8-cell stage embryos. 8-cell stage embryos are chosen because the biological variation is likely the highest at this stage and because this requires the least number of zygote donors (1 mother = $10 \times 8 = 80$ 8-cell stage cells). The DamID procedure has proven to be efficient to collect single-cell measurements at the first four cleavage stages in pilot experiments that were performed previously.

B. The animals

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

Mus musculus: genetically modified and wild type adult mice. All vasectomized males which will be obtained from a registered commercial company, all other mice are obtained from our own Institute, a NVWA-licensed breeder, or from a registered commercial company.

All animal studies in this project will exclusively involve mice. Up to today, there are no alternative methods to study epigenetics in preimplantation embryos. For the majority of the proposed studies, the mouse is the most appropriate animal model because: (1) like humans, mice are mammals; (2) physiology is more extensively characterized; (3) mice are amenable to transgenic modification; (4) a broad collection of preimplantation genome-wide datasets exist for comparative studies.

Wildtype female donors

For the type of experiments described in this procedure, it is difficult to calculate the exact number of animals, since for various experimental setups different numbers of female donors are required, and the variation and outcome of the experiments are unknown. Also, the nature of the DamID-constructs determines the number of samples required per project, which can differ substantially. Based on previously performed pilot experiments, we had to generate 400 single-cell profiles of the first four cleavage stages and oocytes of preimplantation development to obtain enough power to reach significant conclusions. Including the embryos that do not properly develop ex-vivo, the number comes down to ~750 embryos per set-up (400 oocytes, 200 2-cell stage, 100 4-cell stage and 50 8-cell stage), which translates into ~75 zygote donors. In the next five years, we plan to conduct approximately 50 different epigenetic set-ups (in our pipeline we can process 10 epigenetic measurements per year) which translates into maximal 37.500 embryos obtained from **3750 female donors**.

GM female donors to obtain epigenetic measurements

For this experiment, we plan to obtain epigenetic measurements of all stages of preimplantation development not just of the first four cleavage stages as described above. To obtain 400 single-cell measurements of all stages until the 64-cell stages we will also require 50 female GM mice. We plan to generate 10 GMM, thus we estimate to require a maximum of **500 female GM donors**. We plan to grow organoid cultures of the female donors that are killed for zygote or oocyte collection. This requires no additional mice.

GM female donors for validation by CRISPR/Cas9

For the validation, we expect to manipulate 2-4 genomic regions for all 10 GMM. The read-out of

the experiments will be the same as above and will be performed at the same developmental stages as described for the wildtype female donors. Thus, for 4 CRISPR/Cas9 experiments per embryonic stage, per GMM we expect to require a maximum of 4 (CRISPR/Cas9 experiments) * 50 (female donors) * 10 (GMM) = **2000 GM female donors** for the validation experiments. The CRISPR/Cas9 injected embryos will not be used for the generation of GMM.

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.

Replacement:

No cell culture systems exist to study developmental stages before the blastocyst. Also, the Animal studies are unavoidable if we seek comprehensive insight in the epigenetic mechanisms behind cell-fate decisions in preimplantation development.

Reduction:

Prior to obtaining epigenetic measurements in preimplantation development, we will first test the new Dam-ID constructs in mES cells or organoid systems. Only after passing strict selection criteria (signal over noise, reproducibility and applicability to small cell numbers), we will proceed to produce epigenetic measurements in preimplantation development. To test for technical and biological variation pilot experiments will be performed at the 8-cell stage of preimplantation development. At the 8-cell stage, 1 zygote donor (maximum of 160 cells) should be sufficient to get a good estimate of the total number of embryos required for the experiment.

Refinement:

All animal studies in this project will exclusively involve mice. Up to today, there are no alternative methods to study epigenetics in preimplantation embryos. For the majority of the proposed studies, the mouse is the most appropriate animal model because: (1) like humans, mice are mammals; (2) physiology is more extensively characterized; (3) mice are amenable to transgenic modification; (4) a large number of relevant transgenic and knock out lines are already available; (5) a broad collection of preimplantation genome-wide datasets exist for comparative studies.

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

All possibilities to reduce pain, fear or suffering will be used. There are no negative environmental effects.

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.

The experiments in this project are not carried out due to legal requirements.

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.

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.

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

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.

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?

We don't expect to find other adverse effect. Action will be taken immediately if unexpectedly any adverse effect will show up.

Explain why these effects may emerge.

Not expected

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

Daily monitoring of the mice ensures early detection of discomfort after which immediate action will be undertaken to reduce or relief the discomfort.

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').

Moderate discomfort is caused by the induction of superovulation and mating with a relative large male. 100% moderate

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

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

All animals are killed to obtain oocytes and early embryos for ex vivo analyses. Animals are killed by CO₂/O₂ method.

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.centralecommissiedierproeven.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'. 80100-KNAW
- 1.2 Provide the name of the licenced establishment. Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen [REDACTED]
- 1.3 List the serial number and type of animal procedure. Use the serial numbers provided in Section 3.4.4 of the Project Proposal form.
- | Serial number | Type of animal procedure |
|---------------|---|
| 3.4.4.2 | Generation of genetically modified mice (GMM) |

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.

Creation of GM mice via DNA/RNA injection into oocyte, injection of genetically modified ES cells into blastocysts and/or via the CRISPR/Cas9 system. The GM mice will be used to generate epigenetic profiles in pre-implantation development through the generation of Dam-POI expressing GM mice (see project proposal 3.4.1).

Welfare assessment will proceed according to the Consensus document on genetically altered animals (<https://www.centralecommissiedierproeven.nl/actueel/nieuws/16/10/13/handreiking-genetisch-gewijzigde-dieren>). Newly created transgenic lines generated via classical methods and/or novel combinations of these aforementioned lines will be monitored for 2 generations to determine the absence or presence of a harmful phenotype with constitutional discomfort. We will daily check the mice on several parameters like overall appearance, size, growth, coat conditions and clinical signs. We will not continue to work with, or use mice with harmful phenotypes.

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

Generation of new lines:

1) Superovulation.

a) Administration of gonadotropin's (2 times) by subcutaneous or intraperitoneal injections followed by mating.

b) Animals will be killed for the isolation of early embryos.

2) Embryo recipients.

a) Recipients for embryo transfer will be rendered pseudo-pregnant by mating with a sterile (vasectomized) male.

b) Genetically modified embryos will be implanted surgically or non-surgically into the reproductive tract.

c) Embryo recipients, not as part of an experiment, will be killed after weaning of the pups at three weeks of age.

3) Weaned pups at 3 weeks of age: Tissue sampling for genotyping and/or identification via tail and ear-cut, respectively, under anesthesia (isoflurane).

Welfare assessment:

We daily check the mice on several parameters (overall appearance, size, confirmation and growth, coat condition, behavior, clinical signs, relative size and numbers) as has been described in the Directive 2010/63/EU: corrigendum of 24 Jan. 2013. These animals are not part of the license.

Breeding genetically modified mice:

Mice will be housed under normal conditions with free access to food and water. Start breeding with a minimum of 8 weeks old mice. Breeding will be retaining for a maximum of 6 months.

These animals are part of the license.

Killing animals:

In case of discomfort or surplus animals (mice who don't have the right genotype), animals will be euthanized by CO₂/O₂ method or by isoflurane and will be confirmed by cervical dislocation.

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

Statistical analysis doesn't play a role for these types of experiments. We will use state of the art techniques. All techniques are proven to be effective in generating GM mice with a minimum number of mice possible.

B. The animals

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

Mus musculus: genetically modified and wild type adult mice. All vasectomized males which will be obtained from a registered commercial company, all other mice are obtained from our own Institute, an establishment licensed breeder by the NVWA, or from a registered commercial company.

Generation of GG mice: we expect to generate max. 10 new lines over the next 5 years. For the creation of a new GM mouse line we will use on average max. 150 mice (according to the besluit biotechnologie). Therefore, in total max. **1500 mice**.

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.

Before we consider the generation of a new GM mice, we will first conduct an extensive literature search to exclude the possibility that the GM mouse already exists. Then, before we generate the GMM, we will extensively analyze cell lines, and/or organoids (see project proposal). Only if the in vitro experiments provide sufficient information that our techniques will significantly contribute to the research question/hypothesis, we will consider the generation of a novel GM mice.

Animal studies are unavoidable if we seek comprehensive insight in the epigenetic mechanisms behind cell-fate decisions in preimplantation development.

mRNA injections in oocytes and zygotes to introduce the expression constructs makes the generation of GM mice superfluous. Only when the research question requires tracing cells up to the blastocyst stage, GM mice are required. This strongly reduce the number of mice used for the generation and/or breeding of GM mice.

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

All possibilities to reduce pain, fear or suffering will be used. There are no negative environmental effects; all mice will be housed under strict D1 conditions

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.

The experiments in this project are not carried out due to legal requirements.

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.

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.

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

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.

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?

We don't expect to find other adverse effect. Action will be taken immediately if unexpectedly any adverse effect will show up.

Explain why these effects may emerge.

We don't expect to find other adverse effect

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

Daily monitoring of the mice combined with an experimental design aiming at reducing the discomfort of the animals.

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').

Donors: moderate 100%

Fosters: moderate 100%

For monitoring of the mice, we do not expect above threshold discomfort. We will not generate or use mice with harmful

End of experiment

L. Method of killing

Will the animals be killed during or after the procedures?

No

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

The donor females will be killed as part of the experiments. The foster females will be killed after the experiment (at weaning of the pups)

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

Overzicht aantal dieren voor AVD 80100 2016 728

Appendix 3.4.4.1

3.4.4.1a	WT female donors:	3750	moderate discomfort
3.4.4.1b	GM female donors	500	moderate discomfort
3.4.4.1c	GM female donors for validation	2000	moderate discomfort

Appendix 3.4.4.2

3.4.4.2	Generation of GMM lines	1500	moderate discomfort
---------	-------------------------	------	---------------------

Total 7750 mice –adult – 100% moderate discomfort



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Kon. Ned. Academie van Wetenschappen (KNAW)

Postbus 19121

1000 GC AMSTERDAM



**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
AVD801002016728

Bijlagen

2

Datum 22 maart 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 22 maart 2017. Het gaat om uw project "Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD801002016728. 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).

Datum:

22 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD801002016728

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
22 maart 2017
Aanvraagnummer:
AVD801002016728

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 80100
Naam instelling of organisatie: Kon. Ned. Academie van Wetenschappen (KNAW)
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: ██████████
KvK-nummer: 54667089
Postbus: 19121
Postcode en plaats: 1000 GC AMSTERDAM
IBAN: NL47DEUT0436465302

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: ██████████
Functie: Groepsleider
Afdeling: ██████████
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

Datum:

22 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVO1002016728

Over uw project

Geplande startdatum:

15 april 2017

Geplande einddatum:

15 april 2022

Titel project:

Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development

Titel niet-technische samenvatting:

Het begrijpen hoe een totipotente cel ontstaat en hoe de eerste celtype-specifieke beslissingen worden genomen kort na bevruchting van de eicel

Naam DEC:

DEC-KNAW

Postadres DEC:

[REDACTED]

E-mailadres DEC:

[REDACTED]

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

Overige bijlagen:

- DEC-advies

Ondertekening

Naam:

[REDACTED]

Functie:

[REDACTED]

Plaats:

Amsterdam

Datum:

18 maart 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Kon. Ned. Academie van Wetenschappen (KNAW)

Postbus 19121

1000 GC AMSTERDAM



**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
AVD801002016728

Bijlagen

2

Datum 22 maart 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 22 maart 2017

Vervaldatum: 21 april 2017

Factuurnummer: 170728

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD801002016728	€ 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.

Info-zbo (extern)

Van: Info-zbo
Verzonden: vrijdag 31 maart 2017 16:09
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: aanvullende informatie AVD801002016728
Bijlagen: Aanvullende informatie AVD801002016728.pdf

Geachte [REDACTED],

Op 22 maart 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development." met aanvraagnummer AVD801002016728. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In de bijgaande brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Om uw aanvraag in de eerstvolgende CCD vergadering te kunnen bespreken ontvangen we uw reactie graag uiterlijk donderdag 6 april 2017.

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

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

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

T: 0900 2800028

E: info@zbo-ccd.nl



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

KNAW
t.a.v. [REDACTED]
Postbus 19121
1000GC Amsterdam


**Centrale Commissie
Dierproeven**

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

Onze referentie
Aanvraagnummer
AVD801002016728

Datum 31 maart 2017
Betreft Aanvulling Aanvraag projectvergunning dierproeven

Bijlagen
1

Geachte [REDACTED],

Op 22 maart 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development." met aanvraagnummer AVD801002016728. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

1) U geeft in de bijlagen dierproeven aan gesteriliseerde mannelijke muizen bij een commerciële leverancier te willen bestellen. Worden deze muizen speciaal op uw verzoek gesteriliseerd? Onder welke vergunning worden deze muizen gesteriliseerd?

Indien de operatie op verzoek van u wordt uitgevoerd zouden deze muizen onder deze vergunning vallen en dan moeten ze in de huidige aanvraag worden mee gerekend.

Opsturen binnen veertien dagen

Stuur de ontbrekende informatie binnen veertien dagen na de datum van deze brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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).

Datum

31 maart 2017

Onze referentie

Aanvraagnummer

AVD801002016728

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlage:

- formulier Melding Bijlagen via de post



Melding

Bijlagen via de post

- U wilt één of meerdere bijlagen naar ons versturen? Voeg *altijd* deze Melding Bijlagen toe. Wij weten dan welke documenten van u zijn en hoeveel documenten u opstuurt.
- Meer informatie vindt u op www.centralecommissiedierproeven.nl
- Of bel met ons: 0900 28 000 28 (10 ct/min).

1 Uw gegevens

- 1.1 Vul de gegevens in.
- | | | |
|----------------|--|------------|
| Naam aanvrager | | |
| Postcode | | Huisnummer |
- 1.2 Bij welke aanvraag hoort de bijlage?
Het aanvraagnummer staat in de brief of de ontvangstbevestiging.
- | | |
|----------------|--|
| Aanvraagnummer | |
|----------------|--|

2 Bijlagen

- 2.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
Vul de naam of omschrijving van de bijlage in.
- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | |

3 Ondertekening

- 3.1 Onderteken het formulier en stuur het met alle bijlagen op naar:
- | | | |
|--------------|---|------|
| Naam | | |
| Datum | - | - 20 |
| Handtekening | | |
- Centrale Commissie
Dierproeven
Postbus 20401
2500 EK Den Haag

Info-zbo (zbo)

Van: Info-zbo
Verzonden: vrijdag 31 maart 2017 16:14
Aan: [redacted]
Onderwerp: ter info: aanvullende informatie AVD801002016728

Geachte [redacted],

Op 22 maart 2017 heeft DEC KNAW advies uitgebracht op een projectaanvraag met titel 'Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development' en aanvraagnummer AVD801002016728.

De volgende vraag is aan de aanvrager voorgelegd:

1) U geeft in de bijlagen dierproeven aan gesteriliseerde mannelijke muizen bij een commerciële leverancier te willen bestellen. Worden deze muizen speciaal op uw verzoek gesteriliseerd? Onder welke vergunning worden deze muizen gesteriliseerd?
Indien de operatie op verzoek van u wordt uitgevoerd zouden deze muizen onder deze vergunning vallen en dan moeten ze in de huidige aanvraag worden mee gerekend.

Indien u hierop wil reageren horen we het graag uiterlijk donderdag, 6 april 2017.

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Uitvoeringsexpert

Centrale Commissie Dierproeven www.centralecommissiedierproeven.nl

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

.....
T: 0900 2800028
E: info@zbo-ccd.nl

Verzoek tot aanvullende informatie: AVD 80100 2016 728
Datum 31 maart 2017

5 April 2017

Vraag 1) U geeft in de bijlagen dierproeven aan gesteriliseerde mannelijke muizen bij een commerciële leverancier te willen bestellen. Worden deze muizen speciaal op uw verzoek gesteriliseerd? Onder welke vergunning worden deze muizen gesteriliseerd? Indien de operatie op verzoek van u wordt uitgevoerd zouden deze muizen onder deze vergunning vallen en dan moeten ze in de huidige aanvraag worden mee gerekend.

Antwoord verantwoordelijk onderzoeker:

De gevastomeerde dieren zijn commercieel verkrijgbaar en worden niet speciaal op verzoek gesteriliseerd. Deze dieren worden voor meerdere experimenten binnen het instituut gebruikt tot hun gewicht te hoog is, wat tot ongewenst ongerief kan leiden bij de fosters. De sterilisatie van de muizen valt binnen de vergunning van de leverancier (Charles River).

Ik hoop dat we u hiervan van de gevraagde informatie hebben voorzien.

Met vriendelijke groeten mede namens de verantwoordelijk onderzoeker,

██████████
Secretaris DEC-KNAW

Format DEC-advies

Maak bij de toepassing van dit format gebruik van de Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD80100 2016 728**
2. Titel van het project: **Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development**
3. Titel van de NTS: **Het begrijpen hoe een totipotente cel ontstaat en hoe de eerste celtype-specifieke beslissingen worden genomen kort na bevruchting van de eicel**
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning**
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **KNAW**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **15-02-2017**
 - aanvraag compleet: **08-03-2017**
 - in vergadering besproken: **23-02-2017**
 - anderszins behandeld: **niet van toepassing**
 - termijnonderbreking(en) van **24-02-2017** tot **08-03-2017**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen: **niet van toepassing**
 - aanpassing aanvraag: **finale herziene versie ontvangen op 08-03-2017**
 - advies aan CCD: **22-03-2017**
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De IvD geeft aan dat de aanvrager de aanvraag met de IvD heeft afgestemd en dat de aanvraag de instemming heeft van de IvD [REDACTED]

Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest. Bij vragen die gericht zijn op het compleet maken van de aanvraag (aanvullingen achtergrond informatie etc) kan bij punten 8 en 9 worden volstaan met de vermelding van het type vragen en de vermelding dat de aanvraag op de desbetreffende onderdelen is aangepast of dat de antwoorden in de aanvraag zijn verwerkt. Bij vragen die gericht zijn op het verkrijgen van verklaringen voor keuzes die door de aanvrager gemaakt worden, kan niet worden volstaan met het weergeven van de strekking van de antwoorden tenzij de antwoorden volledig in de aanvraag zijn opgenomen. Als dat

het geval is, moet dat in het DEC advies worden benoemd en in de aanvraag inzichtelijk worden gemaakt.

8. Eventueel horen van aanvrager:
 - Datum: **23-02-2017**
 - Plaats: **Amsterdam**
 - Aantal aanwezige DEC-leden: **6**
 - Aanwezige (namens) aanvrager: **de aanvrager**
 - Gestelde vraag / vragen: **mondeling gestelde vragen zijn later tevens schriftelijk aan de aanvrager gestuurd**
 - Verstrek(e) antwoord(en): **zie onder vraag 9**
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag **wel; zie onder vraag 9**

9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: **24-02-2017**
 - Gestelde vraag/vragen: **Aanvullende vragen ter completering van de aanvraag. De aanvrager gevraagd naar de geschiktheid van de eicellen na gebruik van een superovulatie. Welke muizenstammen worden gebruikt? Wat is het belang van het project voor regeneratieve doeleinden? Mogelijk gebruik van de gegenereerde GM lijnen voor ander onderzoek?**
 - Datum antwoord: **08-03-2017**
 - Verstrek(e) antwoord(en): **De aanvrager heeft de aanvraag gecomplementeerd en de gevraagde aanpassingen doorgevoerd.**

 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag: **wel**

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): **niet van toepassing**
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.
Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.
Het project is vergunningplichtig.

2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een wijziging op een bestaande vergunning.
Nieuwe aanvraag – Zie A4

3. Is de DEC competent om hierover te adviseren?
Ja

4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.
Er zijn geen DEC-leden uitgesloten van de behandeling en het opstellen van het advies.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).
Deze aanvraag heeft een concrete doelstelling, te weten: het vergroten van de fundamenteel wetenschappelijke kennis over epigenetische mechanismen betrokken bij de eerste celtype-specifieke beslissingen kort na de eicel bevruchting. De aanvraag is naar de mening van de DEC te typeren als een project. De aanvraag omvat vier verschillende subdoelen of fasen van het project die elk in voldoende mate zijn uitgewerkt. Na een eerste fase waarbij de benodigde assay wordt geoptimaliseerd (geen dierproven) volgen fase 2 (injectie in geïsoleerde zygoten), fase 3 (metingen in transgene dieren) en fase 4 (validatie van de verkregen resultaten). De DEC komt tot de conclusie dat de aanvraag overeen komt met voorbeeld 1 van de handreiking 'Invulling definitie project'. De proeven voor de individuele subdoelen vertonen een logische tijds- en uitkomstafhankelijke opeenvolging en zijn verbonden door duidelijke go/no go momenten. Het bereiken van de subdoelen leidt uiteindelijk tot het bereiken van het hoofddoel. Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De DEC is er daardoor van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over de voortgang van het project en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien het bovenstaande komt de DEC tot de conclusie dat de aanvraag voldoende samenhang heeft en daarmee toetsbaar is.
2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Wet Natuurbescherming).
Dit valt buiten de taakstelling van de DEC als beschreven in artikel 18a.2.b van de Wod. Naar deze specifieke informatie wordt in het aanvraagformulier en de bijbehorende toelichting niet gevraagd en de aanvrager heeft deze informatie dan ook niet verstrekt. Het is voor de DEC daarom niet mogelijk om op dit punt een onderbouwde uitspraak te doen. De DEC wil erop wijzen dat mocht dit in sommige omstandigheden wel het geval zijn dat de CCD in een procedure voorziet waarin de aanvrager inzage krijgt en verweer kan voeren.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.
De doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).
Het directe doel van het project is het vergroten van de fundamenteel wetenschappelijke kennis over epigenetische mechanismen betrokken bij de eerste celtype-specifieke beslissingen kort na de eicelbevruchting. De nieuwe inzichten zullen ook bijdragen aan het ontwikkelen van efficiëntere regeneratieve strategieën zoals een betere productie van geïnduceerde

stamcellen. Daarnaast zullen de nieuwe "single-cell" methoden die in het project worden ontwikkeld andere biologen in staat stellen onderzoek te doen aan biologische processen in kleine heterogene populaties van cellen bijvoorbeeld de subpopulaties cellen die ontstaan tijdens tumorvorming.

De DEC is ervan overtuigd dat het doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld. De aanvrager heeft duidelijk gemaakt wat de status van het onderzoeksveld is, wat de bijdrage van het al verrichte werk van de onderzoeksgroep is geweest, en wat de bijdrage van dit project aan het onderzoeksveld naar verwachting zal zijn. Uit de aanvraag blijkt dat de fundamenteel wetenschappelijke kennis over epigenetische mechanismen betrokken bij de eerste celtype-specifieke beslissingen kort na de eicel bevruchting op dit moment nog beperkt is.

Het directe wetenschappelijke belang van de resultaten is naar opvatting van de DEC groot. Daarnaast is het reëel te verwachten dat de resultaten ook van groot belang zullen zijn buiten het directe veld van de vroege embryonale ontwikkeling en dat de nieuwe technische analysemethoden een brede toepassing zullen vinden binnen het biologisch onderzoek.

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*)
- De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: (i) de proefdieren, (ii) de betrokken onderzoekers, (iii) doelgroepen in veld van de embryologie en moleculaire biologie en (iv) de doelgroepen in de maatschappij. Naar de opvatting van de DEC zijn de volgende waarden in het geding:**
- i. Waarden voor de proefdieren: De integriteit van de dieren zal worden aangetast. De dieren worden kortdurend beperkt in hun natuurlijk gedrag en zullen ongerief ondervinden. Uiteindelijk zullen ze in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven.**
 - ii. Waarden die voor onderzoekers bevorderd worden: De onderzoekers zullen een substantiële toename in kennis en vaardigheden verkrijgen. De carrièremogelijkheden van de onderzoekers zullen verbeteren door publicaties. Ook de kans op het behouden en verkrijgen van nieuwe onderzoeksmogelijkheden, veelal deels gebaseerd op een goede wetenschappelijke reputatie, zal toenemen. Deze waarden zijn naar opvatting van de DEC echter van gering gewicht in de ethische afweging.**
 - iii. Waarden die voor doelgroepen in het veld van de embryologie en moleculaire biologie worden bevorderd zijn: Dit onderzoek is in de eerste plaats fundamenteel van aard. Het zal resulteren in een toename van de kennis over epigenetische mechanismen betrokken bij de eerste celtype-specifieke beslissingen kort na de eicel bevruchting. Deze kennis is ook van belang voor het onderzoek naar regeneratie-therapieën door stamcel-inductie. De in het project ontwikkelde technieken zullen van belang zijn voor andere onderzoekers die epigenetische veranderingen bestuderen in heterogene populaties van cellen bijvoorbeeld in de tumorbiologie.**
 - iv. Waarden die voor doelgroepen in de maatschappij worden bevorderd zijn: Dit onderzoek zal op den duur tot nieuwe inzichten kunnen leiden op basis waarvan nieuwe (stamcel) therapieën kunnen worden geformuleerd of op basis waarvan tumor heterogeniteit en de epigenetische identiteit van metastaserende cellen in kaart kan worden gebracht. Dit zal ertoe leiden dat de kwaliteit van leven voor verschillende patiëntengroepen zal verbeteren.**

6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken?

Nee

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5*).

De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over voldoende expertise en de geschikte voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren. De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende expertise heeft om gedurende het project te kunnen blijven voldoen aan de 3V's.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6*).

De DEC is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen van het project en bij recente wetenschappelijke inzichten. De DEC acht het reëel om te veronderstellen dat op basis van de resultaten van de voorgenomen reeks experimenten beschreven in het project, nieuwe en/of aanvullende kennis zal worden verkregen en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak zal leiden tot het behalen van de doelstelling van het project.

Tijdens de uitvoering van het project zullen de in de aanvraag beschreven kaders, inclusief de kaders van ongerief, nauwgezet door de IvD bewaakt worden.

De keuze van de te gebruiken modellen, de keuze voor de muis als proefdieren en de indeling in de verschillende Type Dierproeven is duidelijk en goed onderbouwd.

Daarnaast zijn de gegevens uit het vooronderzoek verkregen in muizen en biedt de continuering van het onderzoek muizen een grotere kans op het behalen van de doelstellingen.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (Zie *Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1*; zie *bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).

- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e, lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)

- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

Er is geen sprake van bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.
De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van de richtlijn.
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).
**De DEC heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke zal doen om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen.
Het ongerief is door de onderzoekers ingeschat als matig ongerief. Voor het merendeel van de dieren wordt het ongerief veroorzaakt door het opwekken van een superovulatie en paring met een relatief groot mannelijk dier. De dieren worden gedood ter verkrijging van weefsel voor ex vivo onderzoek. Gegeven de zorgvuldige beschrijving van de procedures in de verschillende bijlagen Type Dierproeven is de DEC van mening dat het genoemde ongerief een realistische inschatting is.**
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).
De integriteit van de dieren zal in geringe mate worden aangetast tijdens de uitvoering van de proeven. De jonge vrouwelijke dieren zullen paren met een relatief groot mannelijk dier. De genetische modificaties zullen naar verwachting niet tot een aangetast fenotype leiden. De commissie is van mening dat er sprake is van een beperkte aantasting van de integriteit.
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
De humane eindpunten zijn voor elk van de bijlagen dierproeven duidelijk gedefinieerd. De DEC is het met de aanvrager eens dat de kans klein is dat de dieren een humaan eindpunt zullen bereiken. De aanvrager zal gedurende de gehele uitvoering van de proef monitoren. De DEC is daarom van mening dat de aanvrager, indien de dieren toch een humaan eindpunt bereiken, tijdig in kan grijpen om onnodig lijden te voorkomen.
- 3V's**
14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
De DEC is van mening dat de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen vervangingsalternatieven zijn. Om de fundamenteel wetenschappelijke kennis te vergroten over epigenetische mechanismen

betrokken bij de eerste celtipe-specifieke beslissingen kort na de eicel bevruchting, is het noodzakelijk om bevruchte eicellen ex vivo te bestuderen. Hiervoor bestaan geen alternatieven op basis van (stam)cellijnen of computermodellen. Het gebruik van humane bevruchte eicellen stuit op ethische en praktische bezwaren.

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
- De DEC is van mening dat het maximale aantal te gebruiken dieren realistisch is geraamd en proportioneel is ten opzichte van de gekozen strategie en de looptijd. Er is sprake van een gefaseerde aanpak waarbij begonnen wordt met het opzetten van de analyse methoden in mES cellen gevolgd door mRNA injecties in eicellen en zygoten. Als de resultaten veelbelovend zijn worden Genetisch Gemodificeerde Muislijnen gemaakt voor vervolg onderzoek in latere stadia van de embryonale ontwikkeling en ter validatie van de resultaten. Door de gefaseerde aanpak wordt optimaal gebruik gemaakt van de proefdieren.**
16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
- De DEC heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke heeft gedaan om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen. De verwachting is dat humane eindpunten zelden zullen worden bereikt.**
17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek. Alle dieren in proef worden na afloop gedood en het weefsel wordt voor ex-vivo studies gebruikt.

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*).
- De aanvrager gebruikt voornamelijk vrouwelijke dieren omdat eicellen nodig zijn voor het onderzoek.**
19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
- De aanvrager geeft aan dat het noodzakelijk is de dieren te doden om zo de eicellen of zygoten te verkrijgen. Dit is cruciaal voor het bereiken van de**

doelstelling. De aanvrager gebruikt methodes die beschreven is in bijlage IV van de richtlijn waarvoor geen aanvullende voorwaarden gelden.

Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

Niet van toepassing.

NTS

20. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).

Rechtvaardigt het vergroten van de kennis over epigenetische mechanismen betrokken bij de eerste celtype-specifieke beslissingen kort na de eicel bevruchting het matige ongerief dat dieren wordt aangedaan in het voorliggende project de subdoelen daarbij in aanmerking nemend?

2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).

De volgende waarden/belangen zijn in het geding (zie onderdeel C5):

- i. **Waarden/belangen met betrekking tot de proefdieren: maximaal matig nadeel.**
- ii. **Waarden/belangen met betrekking tot de onderzoekers: veel voordeel.**
- iii. **Waarden/belangen met betrekking tot de doelgroepen binnen het veld van de embryologie en moleculaire biologie: veel voordeel.**
- iv. **Waarden/belangen met betrekking tot de maatschappij (patiëntengroepen, andere wetenschapsgebieden): gering voordeel maar op termijn mogelijk veel voordeel.**

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De DEC is van mening dat de benoemde belangen van de wetenschap en samenleving in dit project zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren. De volgende overwegingen hebben bijgedragen tot deze conclusie:

- **Indien de doelstellingen bereikt worden, zal dit resulteren in een aanmerkelijke toename de fundamenteel wetenschappelijke kennis over epigenetische mechanismen betrokken bij de eerste celtype-specifieke beslissingen kort na de eicel bevruchting. Dit betreft een zeer belangrijk biologische mechanisme onderliggend aan het tot stand komen van de eerste stadia van differentiatie tijdens embryonale ontwikkeling. Epigenetische mechanismen spelen een belangrijke rol in cel differentiatie en de-differentiatie.**
- **De DEC is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en recente wetenschappelijke inzichten en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project.**
- **Het is aannemelijk dat de doelstellingen behaald zullen worden. Om dit doel te bereiken is het nodig proefdieren te gebruiken. De onderzoekers doen er echter alles aan om het lijden van de dieren te beperken waardoor het uiteindelijk ongerief van elk individueel dier, naar verwachting, beperkt blijft tot matig ongerief.**
- **De DEC is overtuigd van het belang van de wetenschappelijke doelstelling en het belang van de nieuwe kennis.**
- **De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om de doelstellingen te behalen, en tijdens de uitvoering van het project te kunnen voldoen aan de 3V-beginselen.**
- **De DEC is van mening dat de aanvrager bij de uitvoering van het project alle mogelijke maatregelen treft om het ongerief van de dieren te beperken en het aantal dieren tot een minimum te beperken.**

Gezien bovenstaande overwegingen is de DEC van opvatting dat het bereiken van de doelstelling, op de wijze zoals beschreven in deze projectaanvraag, het gebruik van proefdieren rechtvaardigt.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

■ De DEC adviseert de vergunning te verlenen.

- 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 ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten: **geen**.
- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).
Het advies is unaniem

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).
De DEC heeft geen dilemma's gesignaleerd die binnen of buiten de context van het project vallen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Kon. Ned. Academie van Wetenschappen (KNAW)

Postbus 19121

1000 GC AMSTERDAM



**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
AVD801002016728
Bijlagen

1

Datum 25 april 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED]

Op 22 maart 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development" met aanvraagnummer AVD801002016728. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 5 april 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. U heeft de vraag van de CCD over de gesteriliseerde mannetjes beantwoord.

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.

Met het oog op artikel 10a, lid 1, zijn er algemene voorwaarden gesteld.

U kunt met uw project "Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development" starten. De vergunning wordt afgegeven van 25 april 2017 tot en met 15 april 2022.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie DEC-KNAW gevoegd. Dit advies is opgesteld op 22 maart 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:
25 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD801002016728

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
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: Kon. Ned. Academie van Wetenschappen
(KNAW)
Adres: Postbus 19121
Postcode en plaats: 1000 GC AMSTERDAM
Deelnemersnummer: 80100

deze projectvergunning voor het tijdvak 25 april 2017 tot en met 15 april 2022, voor het project "Single-cell quantification of the regulation of gene expression in the first stages of early embryonic development" met aanvraagnummer AVD801002016728, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-KNAW. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Groepsleider.

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 22 maart 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 22 maart 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 22 maart 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 22 maart 2017, ontvangen op 22 maart 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 5 april 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Collection of zygotes and oocytes from wildtype and GMM female donors				
	Muizen (Mus musculus) /	6.250	100% Matig	
3.4.4.2 Generation of genetically modified mice (GMM)				
	Muizen (Mus musculus) /	1.500	100% Matig	

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:

AVD801002016728

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:

AVD801002016728

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:

AVD801002016728

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.

Inventaris Wob-verzoek W17-07										
nr.	document NTS 2016734	wordt verstrekt				weigeringsgronden				
		reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1	
1	Aanvraagformulier				x		x	x		
2	NTS	x								
3	Projectvoorstel				x			x		
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1				x			x		
5	Bijlage beschrijving dierproeven 2				x			x		
6	Bijlage beschrijving dierproeven 3				x			x		
7	Ontvangstbevestiging en factuur				x		x	x		
8	DEC advies				x		x	x		
9	Vraag en reactie met aanvullende informatie				x		x	x		
10	Advies CCD		x							x
11	Beschikking en vergunning				x		x	x		

03 APR 2017



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 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 426
 Nee > U kunt geen aanvraag doen

1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.

Naam instelling of organisatie: Gezondheidsdienst voor Dieren BV
 Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde: [Redacted]
 KvK-nummer: 8 1 1 7 6 3 6

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: Arnsbergstraat 7
 Postbus: Postbus 9
 Postcode en plaats: 7400AA Deventer
 IBAN: NL79ANBA0108807045
 Tenaamstelling van het rekeningnummer: Gezondheidsdienst voor Dieren BV

1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters: [Redacted] Dhr. Mw.
 Functie: [Redacted]
 Afdeling: [Redacted]
 Telefoonnummer: [Redacted]
 E-mailadres: [Redacted]

1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

(Titel) Naam en voorletters: Dhr. 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 | 01 - 05 - 2017 |
| Einddatum | 01 - 05 - 2019 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers.
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers.
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|----------------------|
| Naam DEC | ████████████████████ |
| Postadres | ████████████████████ |
| E-mailadres | ████████████████████ |

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het?
- Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1.584,00 Lege
- Wijziging € Lege
- 4.2 Op welke wijze wilt u dit bedrag aan de CCD voldoen.
- Via een eenmalige incasso
- Na ontvangst van de factuur
- 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.*

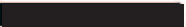
5 Checklist bijlagen

- 5.1 Welke bijlagen stuurt u mee?
- Verplicht
- Projectvoorstel
- Niet-technische samenvatting
- Overige bijlagen, indien van toepassing
- Melding Machtiging
- Bijlage 3.4.4.1. & 3.4.4.2 & 3.4.4.3

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 1.6). 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.
 - 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 Deventer

Datum 23 - 03 - 2017

Handtekening 



Format

Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven 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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. **426**
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. **De Gezondheidsdienst voor Dieren BV**
- 1.3 Vul de titel van het project in. **Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers.**

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.

Kreupelheid leidt bij kippen tot verminderd welzijn door pijn, toegenomen kans op infecties en verhoogde

uitval. Daardoor ontstaat economische schade en ongewenst gebruik van antibiotica. Bij mensen, zoogdieren en vogels zijn Non-steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAID's) zeer effectief in het bestrijden van ontsteking. Bij pluimvee zijn er voldoende indicaties om NSAID's te gebruiken, alleen zijn er geen producten geregistreerd om kreupelheid (als symptoom van ontsteking in het bewegingsapparaat) te verminderen.

Beide producten zijn bedoeld om toe te passen bij vleeskuikens, met als indicatie de symptomatische behandeling van kreupelheid. Voor beide producten geldt dat deze in Europa reeds voor andere indicaties bij ander pluimvee dan kippen zijn geregistreerd. Om registratie van de 2 producten voor vleeskuikens met genoemde indicatie mogelijk te maken, is een werkzaamheidstudie onder experimentele en gecontroleerde omstandigheden noodzakelijk. De eisen omtrent het testen van ontstekingsremmers zijn vermeld in Richtlijn EMA/CVMP/EWP/1061/2001.

Om de werking van een NSAID bij vleeskuikens die kreupel zijn te bepalen, wordt gebruik gemaakt van een infectie model met Reo virus. Reo virussen veroorzaken bij kippen specifiek ontsteking en zwelling van met name de peesschede in de poten. Alternatieven om kreupelheid op te wekken bij vleeskuikens zijn:

- 1) om de dieren gedurende weken tot maanden permanent te huisvesten op een ondergrond die onder een scherpe hoek staat zonder platte vlakken, zodat pijnlijke afwijkingen aan de gewrichten en scheefgroei van botten ontstaan. Van deze methode hebben wij afgezien, omdat:
 - a. niet bij alle dieren locomotie afwijkingen optreden;
 - b. afwijkende groei van beenderen en gewrichten niet gewenst is in deze studie (deze dieren kunnen pijn lijden, maar dat komt niet door ontsteking hetgeen door de te testen producten moet worden onderdrukt);
 - c. de maandenlange huisvesting onder belastende condities en de kans op pijn leidt tot een te grote welzijnsaantasting voor de dieren in relatie tot het doel van dit project;
 - d. omdat dit voor praktische problemen zorgt bij de dagelijkse verzorging en beoordeling van de kuikens en bij de beoordeling van de mate van kreupelheid.
- 2) om de dieren intra-articulair of intraveneus te injecteren met bacteriën. Hiervan hebben wij afgezien omdat:
 - a. de dieren hierdoor ernstig ziek kunnen worden en er hoge mortaliteit ontstaat na bacteriële infectie hetgeen leidt tot een te grote welzijnsaantasting voor de dieren in relatie tot het doel van dit project;
 - b. antibiotica gegeven moeten worden om de bacteriële infectie te couperen. Dit betekent een interactie met de effecten van het NSAID, waardoor het NSAID voor deze indicatie niet te registreren is.

Een model waarbij locomotie afwijkingen worden geïnduceerd door infectie met Reo virus is daarom bij uitstek geschikt om te gebruiken, omdat dit resulteert in specifieke afwijkingen aan peesscheden die bovendien kwantificeerbaar zijn. De infectie met Reo virus wordt niet beïnvloedt door een NSAID, waardoor de claim "symptomatische behandeling van kreupelheid" gerechtvaardigd is. Daarnaast verloopt een infectie met Reo virus mild in vergelijking met een bacteriële infectie.

Binnen ons instituut is een Reo model beschikbaar, dat is gebruikt om bij vleeskuikens de invloed van voer op het verloop van een infectie met Reo virus te bepalen. Tijdens de uitvoering van dit model (twee studies met in totaal 380 dieren) werd kliniek gezien passend bij reo virus infectie (opgezette veren; vermindering van groei; verandering van de feces; kreupelheid en sterfte). De conclusie van dit model was dat voersamenstelling het verloop van een infectie met Reo virus in geringe mate beïnvloed. In dit project wordt het bestaande model verder ontwikkeld omdat:

- 1) Het doel van dit model anders is dan het doel van het beschreven model.
- 2) De omstandigheden binnen dit model anders zijn dan die in het beschreven model (in dit project wordt gebruik gemaakt van vleeskuikens zonder antilichamen tegen Reo virus en komt het voer veel beter overeen met de behoeften van de kip).
- 3) De dosering die in het beschreven model zijn gebruikt zijn gericht op praktijkomstandigheden en zijn

wellicht te hoog voor het doel van deze studie.

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?

Het doel van dit project is om de werkzaamheid van 2 verschillende NSAID's te onderzoeken in een Reo virus model, zodat deze 2 producten geregistreerd kunnen worden voor vleeskuikens. Om dit doel te bereiken worden de volgende onderdelen uitgevoerd:

1. Verdere ontwikkeling van het Reo virus infectie model bij vleeskuikens (bijlage 3.4.4.1).
2. Bepaling van de werkzaamheid van product A (bijlage 3.4.4.2.) en product B (bijlage 3.4.4.3.).

Ons instituut beschikt over een Reo virus model dat eerder is gebruikt. In dit project wordt hetzelfde Reo virus gebruikt. Daarnaast is er veel expertise in huis om de vleeskuikens adequaat te verzorgen en biotechnische handelingen op uit te voeren, zijn de dierproeven kort en kunnen de parameters in deze studie professioneel worden beoordeeld. Dit maakt dat het project binnen ons instituut zeer goed haalbaar is.

3.3 Belang

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

Prevalentiestudies hebben aangetoond dat locomotie problemen (met name kreupelheid) bij vleeskuikens veelvuldig voorkomen. In beschikbare literatuur wordt aangegeven dat tussen 25 en 30 procent van de vleeskuikens gedurende hun leven te maken heeft met kreupelheid. De oorzaak van kreupelheid is multifactorieel, waarbij infecties met virussen en bacteriën en het lopen op een bedding van slechte kwaliteit (als gevolg van suboptimale klimaatsomstandigheden) genoemd kunnen worden. Vaccinatie tegen infectieuze oorzaken is vaak niet beschikbaar, omdat ofwel er geen effectieve vaccins zijn ontwikkeld dan wel dat de moederdieren waar de kuikens van afkomstig zijn niet worden gevaccineerd tegen deze agentia. Managementmaatregelen zoals het optimaliseren van het stalklimaat en het op een goede manier opvangen van de kuikens gedurende de eerste levensdagen in de stal worden toegepast, maar het effect hiervan is pas na dagen te verwachten.

Kreupelheid is een uitingsvorm van pijn die de dieren ervaren en tast het welzijn van de kuikens sterk aan. Dieren die kreupel zijn willen het liefst blijven zitten of liggen, waarbij huidbeschadigingen kunnen ontstaan door contact met (nat) strooisel en ammoniak, dat vaak gevolgd wordt door (bacteriële) huidontsteking. De kuikens komen alleen in beweging om te eten en te drinken. Naast pijn bij bewegen en pijn door de huidontsteking, kunnen de dieren ziek worden (door secundaire bacteriën) en worden frequent letterlijk 'overlopen' door gezonde soortgenoten. Omdat locomotie problemen multifactorieel zijn, wordt vaak onnodig een kuur met antibioticum ingezet, omdat de etiologie van het probleem nog niet duidelijk is. Als – na het verrichten van veterinaire diagnostisch onderzoek - de etiologie wel duidelijk wordt, kan het nog dagen tot weken duren voordat herstel optreedt nadat een therapie/interventie is ingesteld (cave: er zijn geen ontstekingsremmers geregistreerd om pijn met als gevolg kreupelheid bij kippen te verminderen). Het kunnen gebruiken van een geregistreerd diergeneesmiddel dat pijn en ontsteking kan verminderen is een essentieel hulpmiddel om lijden van de dieren te beperken en omdat dit een overbrugging vormt naar volledig herstel als de etiologie bekend is. Dit project draagt daarom bij aan het bevorderen van het welzijn van kuikens die kreupel zijn, het beperken van economische schade en het verantwoord omgaan met antibiotica.

In dit project wordt een Reo virus infectie model met vleeskuikens gebruikt. Dit model, omschreven in 3.1., is wettelijk niet vereist. Om de twee producten te kunnen registreren zijn de 2 werkzaamheidsstudies waarin het model wordt gebruikt toegelaten door competente autoriteiten.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Dit project bevat 3 onderdelen

1. Het ontwikkelen van een diermodel waarbij het effect van oraal of subcutaan toedienen van 3 doseringen van een bekend Reo virus isolaat op het ontstaan van locomotie problemen bij vleeskuikens wordt onderzocht. Tegelijkertijd wordt het effect van ██████ NSAID op het ontstaan van de geïnduceerde locomotie afwijkingen onderzocht.
2. Bepalen van de werkzaamheid van product A om Reo virus geïnduceerde locomotie problemen symptomatisch te behandelen.
3. Bepalen van de werkzaamheid van product B om Reo virus geïnduceerde locomotie problemen symptomatisch te behandelen.

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

Bij het ontwikkeling van het diermodel – beschreven in dierproef 3.4.4.1. - worden 3 doseringen ██████ ██████ van een bekend Reo virus isolaat ██████ toegediend aan vleeskuikens (n=20 per groep). Als bij 10% van de dieren kreupelheid ontstaat, dan wordt aan 10 dieren een NSAID verstrekt via het drinkwater in een dosering van ██████. Op de dag van inoculatie met het Reo virus en 3 en 7 dagen na de start van toediening van het NSAID, wordt van elk kuiken de mate van kreupelheid visueel beoordeeld aan de hand van internationaal erkende criteria. Drie dagen na de start van de behandeling met NSAID wordt de helft van de dieren gedood voor postmortaal onderzoek. De andere helft van de dieren wordt om dezelfde reden gedood 7 dagen na de start van de behandeling met het NSAID. Door de resultaten van de groepen onderling te vergelijken, kan een beslissing worden genomen welke toedieningsroute en dosering Reo virus gebruikt moet worden in 2 dierproeven die noodzakelijk zijn om de werkzaamheid van de 2 producten te testen. Daarnaast wordt met de dierproef beschreven in bijlage 3.4.4.1. inzichtelijk of een NSAID in een gebruikelijke dosering van ██████ ontsteking en kreupelheid daadwerkelijk reduceert.

Het bepalen van de werkzaamheid van de producten A en B wordt separaat van elkaar gedaan. De 2 producten hebben dezelfde werkzame stof, maar verschillen in samenstelling van elkaar. Daarom worden de producten apart van elkaar onderzocht. De samenstelling van een product is van invloed op de biologische beschikbaarheid van het NSAID en daarmee op de werkzaamheid. ██████

██████████ De werkzame stof (het NSAID) die tijdens de ontwikkeling van het diermodel wordt gebruikt is identiek aan de werkzame stof zoals die in de 2 producten aanwezig is. In de twee dierproeven waarin de 2 producten worden onderzocht, worden dieren geïnfecteerd met Reo virus. Als bij ██████ van de dieren locomotie afwijkingen optreden, dan wordt gestart met behandeling met het product. Gedurende en na de behandeling met 3 doseringen van het product wordt de mate van kreupelheid van de dieren beoordeeld en op vaststaande tijden na de start van de behandeling worden dieren geëuthanaseerd voor postmortaal onderzoek. De resultaten tussen groepen dieren worden onderling vergeleken en vergeleken met een niet behandelde Reo virus geïnoculeerde groep. Op basis van deze studies kan van elk product de werkzaamheid in de aanbevolen dosering worden onderzocht.

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.

Gestart wordt met de ontwikkeling van het Reo virus infectie model. Deze studie moet antwoord geven op de vraag

1. welke dosering en welke toedieningsroute moet worden gekozen om bij vleeskuikens kreupelheid als gevolg van peesschede ontsteking te geven;
2. reduceert ██████ lichaamsgewicht NSAID de door Reo virus geïnduceerde afwijkingen (kreupelheid en ontsteking van peesscheden).

De dosering NSAID van ██████ lichaamsgewicht die hier gebruikt wordt is een gangbare dosering en biedt een aanknopingspunt om voor beide producten de doseringsrange te bepalen waarop moet worden getest, omdat getest moet worden in een suboptimale, optimale en maximale dosering. Het hele project

stopt als de Reo virus infectie niet resulteert in de gewenste afwijkingen) of als een dosering van ██████ NSAID geen enkel effect oplevert hetgeen een indicatie is dat het model niet gebruikt kan worden om de werkzaamheid van NSAID's voor wat betreft kreupelheid bij pluimvee aan te tonen. Als in het infectiemodel succesvol is en dat een dosering en toedieningsroute is gevonden die relevante afwijkingen oplevert, dan is dit bepalend voor de twee dierproeven die noodzakelijk zijn om de werkzaamheid van 2 producten te onderzoeken. Als het infectiemodel succesvol is en het NSAID geeft een positief effect, dan worden dierproeven 3.4.4.2 en 3.4.4.3 separaat van elkaar uitgevoerd.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Vaststelling van de dosering Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.
2	Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product A) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.
3	Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product B) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	426				
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Gezondheidsdienst voor Dieren BV				
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Volgnummer</th> <th>Type dierproef</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.4.4.1</td> <td>Vaststelling van de dosering en toedieningsroute van Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.</td> </tr> </tbody> </table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.1	Vaststelling van de dosering en toedieningsroute van Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.
Volgnummer	Type dierproef				
3.4.4.1	Vaststelling van de dosering en toedieningsroute van Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.				

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Kreupelheid is een veel voorkomend probleem bij kippen en kent vele oorzaken. NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) kunnen de ontsteking en de pijn leidend tot kreupelheid van een dier verminderen. Er zijn op dit moment in Europa hiervoor nog geen geregistreerde NSAID's bij pluimvee beschikbaar. Om de werkzaamheid van NSAID's voor wat betreft het verminderen van kreupelheid bij vleeskuikens te onderzoeken, is een diermodel nodig waarbij kreupelheid wordt opgewekt als gevolg van ontsteking. In deze dierproef wordt een bestaand Reo virus infectiemodel gevalideerd, waarbij SPF-vleeskuikens worden geïnfecteerd met Reo virus, omdat dit een ontsteking geeft van specifiek de peesscheden wat leidt tot kreupelheid. De Reo virusstam die in deze proef zal worden gebruikt is reeds eerder in diermodellen gebruikt in ons instituut, waarbij ontsteking van de peesscheden en kreupelheid werd opgewekt. Het doel van dit - in de literatuur beschreven - model was anders dan het doel van de dierproef zoals beschreven in deze bijlage. In deze dierproef willen we de optimale dosering en toedieningsroute vinden om vleeskuikens met de Reo virus stam te infecteren, zodat onder gecontroleerde omstandigheden ontsteking van de peesschede en kreupelheid worden opgewekt, die vergelijkbaar zijn met die welke onder praktijkomstandigheden wordt gezien. Daarnaast wordt dit model gebruikt om te kijken of een NSAID in een gebruikelijke dosering peesschedeontsteking en kreupelheid kan reduceren. Het diermodel dat in deze bijlage wordt beschreven vormt namelijk de basis voor 2 dierproeven, waarin de werkzaamheid van [REDACTED] NSAID bevatten wordt onderzocht. [REDACTED]

Om een goede dosering Reo virus te vinden, worden 3 verschillende doseringen (te weten [redacted] Reo virus via 2 routes [redacted] toegediend aan vleeskuikens. [redacted] toediening is de natuurlijke infectie route en [redacted] toediening wordt beschouwd als een niet-natuurlijke route voor Reo virus (gouden standaard; [redacted]). In het model om de werkzaamheid van de NSAIDs te testen (bijlage 3.4.4.2 + 3.4.4.3) wordt de niet-natuurlijke route gekozen als toedieningsroute, als de natuurlijke route niet succesvol blijkt in deze dierproef. In deze dierproef worden beide infectieroutes gelijktijdig onderzocht om variatie door verschil in toegediende virus dosis, dieren en omgevingsfactoren te voorkomen. Een Reo virus infectie model is eerder in ons instituut voor een ander doel ontwikkeld en in de literatuur beschreven, waarbij doseringen van 4,5 en 5,2 log₁₀ ELD₅₀ zijn gebruikt. Wij willen dit model optimaliseren voor het opwekken van kreupelheid, waarbij we dezelfde Reo virus stam gebruiken als in het eerder ontwikkelde model. In dit model worden de lagere doseringen onderzocht of deze peesschedeontsteking en kreupelheid kunnen opwekken bij de gebruikte toedieningsroutes. In infectieproeven is het gebruikelijk om een kleine reeks met doseringen te testen, waarbij deze doseringen van elkaar verschillen met een factor 10 (1 log). Bij gebruik van een dosering van 5.2 log₁₀ ELD₅₀ ontstond naast kreupelheid ook klinische verschijnselen, dat hoogstwaarschijnlijk gerelateerd was aan het voer. Deze verschijnselen zijn voor de verdere ontwikkeling van dit model om de werking van een NSAID te testen van ondergeschikt belang omdat ze slecht te kwantificeren zijn.

In totaal worden er 7 behandelingsgroepen gebruikt (Tabel 1). Één groep krijgt geen Reo virus en geen NSAID toegediend (groep 1; n=10) en dient als referentie groep voor alle andere groepen. Daarnaast zijn er per toedieningsroute en per dosering 2 groepen, waarbij één groep (aangegeven met a) alleen Reo virus krijgt toegediend en één groep zowel Reo virus als een NSAID krijgen toegediend (aangegeven met b). Deze 2 groepen zijn derhalve steeds aan elkaar gekoppeld. De groepen (aangeduid met a) die alleen Reo virus krijgen toegediend, dienen om het effect van de gegeven dosis Reo virus en de toedieningsroute op het ontstaan van peesschedeontsteking en kreupelheid te onderzoeken. De groepen (aangeduid met b) die daarnaast ook NSAID krijgen, dienen om een indicatie te krijgen dat het gebruik van dit NSAID in een dosering van [redacted] ontsteking en kreupelheid kan verminderen. De gebruikte dosering van [redacted] is een gebruikelijke dosering van NSAID's bij pluimvee voor andere indicaties (NB: er zijn momenteel geen NSAID's bij pluimvee geregistreerd om kreupelheid als gevolg van ontsteking in het bewegingsapparaat te verminderen). Per groep worden 10 zeven-dagen oude vleeskuikens gebruikt, zonder antilichamen tegen Reo virus. De dieren worden op D0 (7 dagen leeftijd) subcutaan of oraal geïnoculeerd. De behandeling gedurende 3 dagen met NSAID wordt in groep b gestart als [redacted] (= 10 dieren uit groep a + 10 dieren uit groep b) dieren kreupelheid ontwikkelt. Een behandelingsduur van minimaal 3 dagen met NSAID bij pluimvee is regulier, waarbij dan al duidelijke effecten van het NSAID gezien worden. Drie dagen na de start van de behandeling met NSAID wordt van alle dieren het lichaamsgewicht en de mate van kreupelheid beoordeeld. De helft van de dieren van elke groep wordt op deze dag geëuthanaseerd voor postmortaal onderzoek. Zeven dagen na de start van de behandeling met NSAID wordt hetzelfde gedaan met de andere helft van de dieren. Dit laatste wordt gedaan om eventuele terugkeer van ontsteking en kreupelheid bij de dieren in groepen b aan te tonen.

Van tien vleeskuikens wordt op D0 (7 dagen leeftijd) bloed afgenomen om uit te sluiten dat antilichamen tegen Reo virus aanwezig zijn, omdat de aanwezigheid van deze antistoffen ontsteking onderdrukken en hiermee de studie invalideren. Bij voorkeur worden hiervoor de reserve dieren gebruikt, die zijn opgezet om op D0 (7 dagen leeftijd) over voldoende dieren te beschikken.

Tabel 1 Experimenteel ontwerp

Behandel groep	1	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5a	5b	6a	6b	7a	7b
Aantal dieren	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Behandeling	Geen	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID
Toedienings route	Geen	[redacted]											
Dosis REO virus [log ₁₀ ELD ₅₀ *]	Geen	[redacted]											
Dosering NSAID [mg/kg lichaamsgewicht]	-	[redacted]											
D0	Bepaling lichaamsgewicht.												

		Visuele bepaling van de mate van kreupelheid van elk dier. Bloed afname bij 10 dieren om de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus te bepalen.
D0+(X [†])	-	Behandeling met NSAID start als kreupelheid zichtbaar wordt bij tenminste [REDACTED] dieren (uit de gekoppelde groep). Bepaling lichaamsgewicht voor vaststelling toe te dienen hoeveelheid NSAID aan drinkwater.
D0+(X [†] +1d)	-	Behandeling met NSAID. Bepaling lichaamsgewicht voor vaststelling toe te dienen hoeveelheid NSAID aan drinkwater.
D0+(X [†] +2d)	-	Behandeling met NSAID. Bepaling lichaamsgewicht voor vaststelling toe te dienen hoeveelheid NSAID aan drinkwater.
D0+(X [†] +3d)		Visuele bepaling van de mate van kreupelheid van elk dier. Bepaling lichaamsgewicht. Euthanaseren van de helft van de dieren voor sectie.
D0+(X [†] +7d)		Visuele bepaling van de mate van kreupelheid van elk dier. Bepaling lichaamsgewicht. Euthanaseren van de helft van de dieren voor sectie.

* ELD₅₀: Embryo Lethal Dose (wordt uitgevoerd op 8-16 dagen ge-embryoneerde SPF-kippen-eieren)
X[†] = dagen tussen inoculatie en de eerste klinische verschijnselen.

De primaire parameters in deze dierproef zijn:

- Beoordeling van de mate van kreupelheid (aan de hand van een internationaal erkend score systeem), waarbij aan dieren een score van 0, 1, 2 of 3 kan worden toegekend. Dieren met een score 0 hebben geen kreupelheid en geen afwijkend looppatroon.
- Percentage dieren dat kreupelheid laat zien (= dieren met een score hoger dan 0).
- Toename in lichaamsgewicht (in grammen).
- Percentage dieren dat is uitgevallen (overleden of uit de studie is gehaald).
- Dikte van de hakpees aan het einde van de studie (macroscopische meting).
- Dikte van de synovia membraan van de hakpees (histologische meting).

Per toedieningsroute worden de resultaten van de groepen a (alleen geïnoculeerd met Reo virus) met elkaar vergeleken, om een uitspraak te kunnen doen over de te gebruiken dosering Reo virus. Per dosering en per toedieningsroute worden de resultaten van de gekoppelde groepen a & b met elkaar vergeleken, om een uitspraak te kunnen doen of NSAID een door Reo virus geïnduceerde ontsteking en kreupelheid reduceert. Invaliditeitscriteria van de studie zijn:

- de aanwezigheid van ziekte en sterfte als gevolg van andere oorzaken dan het Reo virus bij meer dan 1 op de 10 dieren per groep (in dat geval wordt de groep geïnvaleideerd).
- met de gebruikte doseringen Reo virus is geen onderscheid tussen Reo geïnfecteerde groepen en de controle groep (groep 1) te maken.
- het niet optreden van kreupelheid binnen 8 dagen na inoculatie met het Reo virus.

Niet valide studies moeten worden herhaald. Het herhalen van de dierproef omdat de validatiecriteria niet zijn gehaald is een go/no go moment en zal worden voorgelegd aan de IvD die zal beslissen of de studie mag worden herhaald.

Aan de hand van de vergelijkingen tussen de groepen wordt:

- Die dosering Reo virus en toedieningsroute gekozen die duidelijke effecten laat zien op de primaire parameters;
- Het effect van het NSAID op de primaire parameters kwalitatief beoordeeld (de gebruikte dosering NSAID heeft effect versus de gebruikte dosering NSAID heeft geen effect), zodat een inschatting gemaakt kan worden welke doseringen NSAID er in de proef beschreven onder bijlage 2 gebruikt moeten worden.

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.

Handelingen aan dieren		
Handeling	Aard van de handeling	Frequentie
Fixeren.	Het dier wordt vastgehouden, zodat het niet kan bewegen tijdens het uitvoeren van de handelingen.	Eenmaal op D0 De dieren worden enkele malen kortdurend gefixeerd om klinische inspectie mogelijk te maken (wordt alleen gedaan als afwijkende verschijnselen worden gezien bij een dier).
Wegen.	Bepalen van het lichaamsgewicht door het dier op een weegschaal te zetten.	<ul style="list-style-type: none"> • D0: alle dieren. • Dagelijks 1 maal tijdens de toedieningsperiode van het NSAID (geldt alleen voor alle dieren die NSAID krijgen). • 3 dagen na de start van de behandeling: alle dieren. • 7 dagen na de start van de behandeling: alle (dan nog aanwezige) dieren.
Voeronthouding.	Gedurende maximaal 4 uur wordt voer onthouden aan de dieren. Dit zal zoveel mogelijk gedurende de periode dat de dieren in het donker zitten worden gedaan. Voeronthouding is noodzakelijk om het gewicht van de dieren zuiver vast te kunnen stellen.	Op D0 en 3 & 7 dagen na de start van de behandeling met NSAID bij alle aanwezige dieren.
Kreupelheidsscore	Het dier wordt op een vlakke ondergrond gezet en moet een korte afstand lopen. Het looppatroon wordt door middel van een internationaal erkende score beoordeeld.	Alle aanwezige dieren op D0 en op 3 en 7 dagen na behandeling met het NSAID.
Identificatie.	Aanbrengen van een nummer in de nek.	Eenmaal op D0.
Inoculatie.	60 dieren subcutaan en 60 dieren oraal	Eenmaal op D0
Euthanasie.	Doden waarna aanvullend onderzoek op het gedode dier.	10 dieren op D0 (dit betreft reservedieren). De helft van de dieren 3 dagen na de start van de behandeling. De andere helft van de dieren 7 dagen na de start van de behandeling.

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

Op basis van een powercalculatie is gekeken hoeveel dieren per groep a er minimaal nodig zijn om verschillen in dieren met kreupelheid tussen deze groepen en de referentie groep aan te tonen. Uitgangspunt hierbij is dat er wordt gewerkt met dieren die vrij zijn van Reo virus infectie en niet kreupel zijn voor de infectie met Reo virus (p1). Daarnaast is – gebaseerd op het eerder ontwikkelde model - aangenomen is dat elke dosering Reo virus leidt tot kreupelheid bij tenminste 40% van de geïnoculeerde dieren (p2).

De berekeningen laten zien dat met groepsgroottes van 10 dieren duidelijke verschillen in groepen zijn aan te tonen (Figuur 1). Zo is de power bij 5 kreupelige dieren 78% als een REO geïnfecteerde groep wordt vergeleken met de niet-geïnoculeerde controle groep (waarin geen enkel dier kreupel is). Bij deze proef gaat het niet om significante verschillen tussen groepen aan te tonen, maar om een indicatie te krijgen over de te gebruiken dosering Reo virus en de te kiezen toedieningsroute.

Estimated power for a two-sample proportions test
 Fisher's exact test
 Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 < p_1$

alpha	alpha_a	power	N	N1	N2	delta	p1	p2
.05	1.8e-06	.9998	20	10	10	-.89	.99	.1
.05	1.8e-06	.9957	20	10	10	-.79	.99	.2
.05	1.8e-06	.9752	20	10	10	-.69	.99	.3
.05	1.8e-06	.9143	20	10	10	-.59	.99	.4
.05	1.8e-06	.7841	20	10	10	-.49	.99	.5
.05	1.8e-06	.5741	20	10	10	-.39	.99	.6
.05	1.8e-06	.3213	20	10	10	-.29	.99	.7
.05	1.8e-06	.1099	20	10	10	-.19	.99	.8

Figuur 1: Power berekening voor het detecteren van verschillen tussen groepen (p_1 : percentage dieren zonder kreupelheid (in het statistische programma kan geen waarde 0 worden ingegeven, vandaar dat de proportie wordt afgerond naar 0.99 is); p_2 : percentage dieren zonder kreupelheid)

B. De dieren

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

- In deze dierproef worden niet genetisch gemodificeerde SPF-vleeskuikens gebruikt. Kippen (vleeskuikens) zijn het doeldier van de NSAID's die worden getest en zijn gevoelig voor infectie met Reo virus.
- De dieren zijn afkomstig van een niet-geregistreerd fokbedrijf.
- SPF-pluimvee: deze dieren zijn vrij van maternale antilichamen tegen Reo virus en het Reo virus zelf. Het voorkomen van maternale antilichamen interfereert met het doel van deze studie (omdat deze de infectie met Reo virus zullen couperen, waardoor ontsteking niet zal optreden).
- Er worden per groep 5 mannelijke en 5 vrouwelijke dieren gebruikt, omdat dit relevant is voor de registratie van het NSAID. Beide geslachten worden onder praktijkomstandigheden gehouden in één stal. Er is geen verschil in het aanslaan van Reo virus infectie tussen mannelijke en vrouwelijk dieren. Hooguit zal kreupelheid bij mannelijke dieren iets eerder worden opgemerkt, omdat deze dieren in het algemeen iets zwaarder zijn dan vrouwelijke dieren.
- Voor deze studie worden 284 vleeskuikens gebruikt met een leeftijd van 1 dag, zodat op D0 (7 dagen leeftijd) er 260 gezonde vleeskuikens geïncubeerd kunnen worden in de studie. De reservedieren die op D0 over zijn worden niet gebruikt, en worden geëuthanaseerd; van 10 reserve dieren wordt als onderdeel van het euthanasieproces het bloed opgevangen zodat de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus kan worden geverifieerd.
- De dieren worden maximaal 21 dagen oud.

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.

Vervanging

Kippen (vleeskuikens) zijn het doeldier van de te onderzoeken NSAID's en gevoelig voor het Reo virus. Het effect van NSAID's op kreupelheid en andere primaire parameters kan alleen in een diermodel worden bepaald en niet met *in vitro* systemen, omdat alle interacties tussen het te onderzoeken NSAID, het dier, het Reo virus en de omgeving alleen in een dier tot uiting komen. Het reeds ontwikkelde model is niet direct bruikbaar voor deze studie, omdat met dat model een andere onderzoeksvraag beantwoord moest worden.

Vermindering en verfijning

- Er worden kippen gebruikt zonder antistoffen tegen het Reo virus die de infectie zouden kunnen remmen en daardoor direct van invloed zijn op de primaire parameters. Hierdoor zijn minder dieren nodig.
- De in deze studie gebruikte Reo virus stam en de doses Reo virus zijn afgeleid van een in beschikbare literatuur beschreven model dat in ons instituut is ontwikkeld. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
gebruikelijke stappen om in virale diermodellen tot een reeks te komen.
- Het Reo virus model is in vergelijking met andere modellen die kreupelheid opwekken bij kippen zoals infectie met bacteriën relatief mild. Daarnaast is bij gebruik van een model met bacteriën een antibioticum noodzakelijk, waardoor het effect van een NSAID niet goed kan worden onderscheiden van het effect van een antibioticum. Bij infectie met Reo virus speelt dit niet, omdat er na infectie een immuunreactie in het dier wordt opgewekt, die geen effect heeft op de mate van kreupelheid en omdat het NSAID geen rechtstreeks effect heeft op de pathogenese en virulentie van het Reo virus.
- Door middel van powerberekeningen is bepaald dat per groep minimaal 10 dieren nodig zijn om verschillen tussen groepen aan te tonen.

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.

De dieren worden in groepen gehuisvest en individueel gevolgd. Pijn en angst als gevolg van het verrichten van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van de studie, maar deze handelingen zullen door bevoegd en bekwaam personeel worden verricht, waardoor het ongerief ten gevolge van deze biotechnische handelingen tot een minimum beperkt worden. Lijden als gevolg van ziekte zal tot een minimum worden beperkt, doordat de doses Reo virus die worden gebruikt zijn gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en een eerder ontwikkeld model, en doordat de dieren na inoculatie meerdere malen per dag worden geobserveerd. De dieren worden niet langer dan nodig na de inoculatie in leven gelaten indien verwacht wordt dat het humane eindpunt zal worden bereikt. Geëuthanaseerde dieren, resten van onderzochte dieren en mest zullen volgens geldende regels worden afgevoerd, zodat er geen nadelige milieueffecten zijn te verwachten.

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.

Niet van toepassing. Het betreft geen wettelijk vereist onderzoek.

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.

Pijn door:

- Percutane inoculatie met behulp van een naald.

•

Deze kortdurende pijnprikkels zijn inherent aan het uitvoeren van handelingen aan de dieren. Pijnstillers zijn voor dergelijke kortdurende ingrepen niet geïndiceerd.

Zes groepen (60 dieren) krijgen na inoculatie met Reo virus geen pijnmedicatie. Pijnmedicatie (al dan niet door NSAID's) heeft effect op de primaire uitkomstparameters doordat ze bijvoorbeeld pijn met als gevolg kreupelheid onderdrukken en zijn daarom in deze dierproef gecontra-indiceerd.

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

Bij 6 groepen is het toedienen van een NSAID bij het optreden van kreupelheid bij 1 van de 20 dieren een onderdeel van de proef om de effectiviteit van het NSAID te testen. Het NSAID wordt via drinkwater toegediend. Omdat gedurende de behandeling met NSAID de wateropname per hok (=groep) nauwkeurig wordt geregistreerd, kan de medicatie met het NSAID accuraat worden ingesteld.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- Stress door:

- o Fixatie voor het uitvoeren van handelingen.
 - o Transport van dieren van hun bekende verblijf naar de eindbestemming (dit duurt 10-15 minuten).
 - o Inductie van de verdoving door inhalatie van een O₂-CO₂ gasmengsel (toenemende concentratie CO₂) ten tijde van euthanasie.
- Onthouden van voer gedurende maximaal 4 uur na de reguliere donkerperiode, waarbij het licht uitblijft tot het moment dat de eerste handelingen aan de dieren worden uitgevoerd. Onthouden van voer is belangrijk om op een zuivere wijze het lichaamsgewicht te kunnen vaststellen.
- Reo virus infectie: de klinische verschijnselen behoudens de verwachte kreupelheid blijven na infectie met Reo virus beperkt tot verminderde toename van het lichaamsgewicht (ten opzichte van de toename in lichaamsgewicht die mag worden verwacht bij dieren die niet met Reo virus zijn geïnfecteerd). Omdat er antilichamen worden gevormd tegen het Reo virus, zal het virus na verloop van tijd worden geëlimineerd, maar blijft de kreupelheid bestaan omdat ontstekingsreacties in pezen en peesmembranen zeer langzaam worden opgeruimd. Er is na Reo virus infectie geen toename te verwachten in gevoeligheid voor secundaire infecties.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De bovengenoemde vormen van welzijnsaantasting door het uitvoeren van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van deze studie.

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

Vermindering van de ernst van deze effecten wordt bereikt doordat handelingen tot een minimum beperkt worden en alleen worden uitgevoerd door ervaren, getraind, bevoegd en bekwaam personeel.

Het onthouden van voer zal zoveel mogelijk aansluitend aan de donkerperiode van de dieren plaats vinden (tijdens de donkerperiode nemen de dieren nauwelijks/geen voer op).

De dieren worden dagelijks minimaal 1 keer geobserveerd op dierniveau, zodat maatregelen (zoals het uit de proef halen als verwacht wordt dat humane eindpunten zullen worden bereikt) tijdig genomen kunnen worden.

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.

Bol zitten met een ruw verenkleed en het niet meer kunnen vertonen van hun natuurlijke gedrag gedurende 24 uur; niet meer zelfstandig kunnen lopen, staan, eten en drinken. Deze humane eindpunten zijn gemakkelijk herkenbaar door het personeel dat de dieren verzorgt. Na inoculatie met het Reo virus zijn er geen additionele humane eindpunten.

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

Maximaal 10%

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.

Niet Reo geïnfecteerde dieren en Reo geïnfecteerde dieren die worden behandeld met NSAID: licht (58 %). Reo geïnfecteerde dieren die niet worden behandeld met NSAID: matig (42%). Deze inschatting is gebaseerd op de verwachting dat het NSAID werkt.

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.

De dieren moeten aan het einde van de proef worden geëuthanaseerd voor het uitvoeren van postmortaal onderzoek om enkele van de primaire parameters (waaronder bepaling van de dikte van de synovia membraan en aanwezigheid van afwijkingen aan andere organen) vast te kunnen stellen.

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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	426				
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Gezondheidsdienst voor Dieren BV				
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Volgnummer</th> <th>Type dierproef</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.4.4.2</td> <td>Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product A) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.</td> </tr> </tbody> </table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.2	Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product A) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.
Volgnummer	Type dierproef				
3.4.4.2	Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product A) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.				

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Kreupelheid is een veel voorkomend probleem bij kippen en kent vele oorzaken. NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) kunnen de ontsteking en de pijn leidend tot kreupelheid van een dier verminderen. Er zijn op dit moment in Europa hiervoor nog geen geregistreerde NSAID's bij pluimvee beschikbaar. In deze dierproef wordt de effectiviteit van een te registreren product voor kippen onderzocht om kreupelheid bij vleeskuikens als gevolg van Reo virus infectie te verminderen. Hiervoor wordt het product in drie verschillende concentraties toegediend aan vleeskuikens waarbij kreupelheid geïnduceerd is door infectie met Reo virus. Er is gekozen voor een infectiemodel met Reo virus om de volgende redenen:

- Reo virus infectie leidt tot ontsteking van specifiek de peesscheden in de poten van kippen, wat resulteert in kreupelheid en meetbare veranderingen aan de peesscheden.
- Kreupelheid veroorzaakt door bacteriële infectie leidt tot hoge mortaliteit en er is aanvullende behandeling met antibiotica nodig. Dit infectiemodel achten wij daarom ethisch niet verantwoord (infecties met Reo virussen zijn veel milder in vergelijking met bacteriële infecties). De werking van een antibioticum interfereert bovendien met het effect van het NSAID en is daarom niet bruikbaar om het product te registreren.
- Het NSAID heeft geen direct effect op de Reo virus infectie, maar zal door remming van de ontsteking verlichting van pijn geven en zwelling doen verminderen, waardoor kreupelheid afneemt en/of verdwijnt.

In deze dierproef worden er 5 behandelgroepen gebruikt. De groepen worden op D0 geïnoculeerd volgens onderstaand schema (Tabel 1). Een groep krijgt enkel Reo virus toegediend (groep 1) en één groep krijgt geen Reo virus en geen NSAID toegediend (groep 5); beide groepen dienen als referentie voor de andere 3 groepen. De groepen 2, 3 en 4 krijgen naast het Reo virus het product toegediend in elk een andere dosering, om het effect van de verschillende concentraties op het verminderen van kreupelheid te onderzoeken. De beoogde doseringen voor dit product zijn: ██████████ (groep 2), ██████████ groep 3) en ██████████ lichaamsgewicht (groep 3). De dosering van ██████████ wordt gezien als suboptimale dosering, ██████████ als optimale dosering en ██████████ als de maximale dosering van dit product. De beoogde doseringen zijn gebaseerd op andere indicaties van dit product en vormen een gebruikelijk reeks om NSAID's te testen op doeldieren. Op D0 worden zeven-dagen oude vleeskuikens zonder antilichamen tegen Reo virus geïnfecteerd (groep 1 t/m 4) en blijft één groep niet geïnfecteerd (groep 5). De toedieningsroute ██████████ en dosering ██████████ ██████████ van het Reo virus welke gebruikt zal worden, is in de studie beschreven in bijlage 3.4.4.1 bepaald.

Tussen D0 en D7 zal een door het Reo virus geïnduceerde kreupelheid bij de kuikens gaan optreden. Zodra bij maximaal 10% van alle kuikens afwijkende locomotie wordt gezien, zal behandeling met NSAID worden opgestart in alle groepen. Het NSAID zal worden verstrekt via het drinkwater, waarbij de hoeveelheid toe te dienen NSAID dagelijks op basis van het lichaamsgewicht en de wateropname per groep zal worden bepaald, zodat per dag de juiste dosering NSAID kan worden toegediend. De dieren krijgen 10 dagen het NSAID toegediend. De toedieningsroute, doseringen en de duur van de behandeling zijn conform de registratie eisen van dit product.

Gedurende alle dagen van behandeling met NSAID wordt van elk individueel dier het lichaamsgewicht bepaald. Op de eerste dag van behandeling met het NSAID en 5 en 10 dagen na behandeling wordt visueel de mate van kreupelheid beoordeeld. Op 5 en 10 dagen na de start van de behandeling met NSAID worden per moment per groep 25% van de dieren uit de proef genomen voor postmortaal onderzoek. Veertien dagen na de start van de behandeling met NSAID worden de overgebleven dieren uit de proef genomen voor postmortaal onderzoek. De 4 dagen dat de dieren na de laatste toediening van het NSAID geobserveerd blijven, dient om terugkeer van ontsteking na stopzetten van de behandeling met NSAID aan te tonen. Dit is één van de te registreren eigenschappen van dit product.

Tabel 1 Experimenteel ontwerp

Groep	1	2	3	4	5
n per groep	<40	<40	<40	<40	<40
Behandeling	██████████				
D-6	Opzet eendagskuikens.				
D-6 – einde studie	Dagelijkse observatie en verzorging van de dieren.				
D0	<ul style="list-style-type: none"> • Identificatie van elk dier. • Individuele weging (nuchter) en selectie van de kuikens voor deelname aan de studie. • Gerandomiseerde verdeling van de kippen over 5 groepen. Euthanasie van reservedieren. Het bloed van dieren wordt gebruikt om de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus aan te tonen.				
D0	Toediening Reovirus [‡]	Toediening Reovirus [‡]	Toediening Reovirus [‡]	Toediening Reovirus [‡]	
D0 tot einde van studie	<ul style="list-style-type: none"> • Registratie wateropname per dag, per groep. • Bepalen lichaamsgewicht. 				
D0+(X [†])	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met NSAID start als locomotie afwijkingen zichtbaar worden bij 10% van de dieren. • Beoordelen van de mate van kreupelheid van elk dier. 				
D0+(X [†] +1)	Behandeling met NSAID dag 2.				
D0+(X [†] +2)	Behandeling met NSAID dag 3.				
D0+(X [†] +3)	Behandeling met NSAID dag 4.				
D0+(X [†] +4)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met NSAID dag 5. • Beoordelen van de mate van kreupelheid van elk dier. • Euthanasie van 25% van de dieren voor post mortaal onderzoek (op basis van randomisatie worden de dieren te worden geëuthanaseerd bepaald). 				

D0+(X [†] +5) tot en met D0+(X [†] +8)	Behandeling met NSAID dag 6 tot en met 9.
D0+(X [†] +9)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met NSAID dag 10. • Beoordelen van de mate van kreupelheid van elk dier. • Euthanasie van 25% van de dieren per groep voor post mortaal onderzoek (op basis van randomisatie worden de dieren die worden geëuthanaseerd bepaald).
D0+(X [†] +10)	Stop behandeling met NSAID.
D0+(X [†] + maximaal 14)	<ul style="list-style-type: none"> • Visueel bepalen van de mate van kreupelheid van elk dier. • Individueel wegen van alle dieren. • Euthanasie van de resterende dieren voor sectie onderzoek
<p>X[†] = dagen tussen inoculatie en de eerste klinische verschijnselen. Dit wordt bepaald in dierproef 3.4.4.1. met een maximum van 7 dagen. Indien 7 dagen na inoculatie geen kreupelheid is opgetreden zal de studie als invalide worden beschouwd.</p> <p>‡ Dosis en route zijn bepaald in de dierproef beschreven in bijlage 1.</p> <p>* N is maximaal 40 dieren groep. Het exacte aantal kippen per groep wordt bepaald op basis van de dierproef beschreven in bijlage 3.4.4.1.</p>	

De primaire parameters in deze dierproef zijn:

- Beoordeling van de mate van kreupelheid (aan de hand van een internationaal erkende score systeem), waarbij aan dieren een score van 0, 1, 2 of 3 kan worden toegekend. Dieren met een score 0 hebben geen kreupelheid en geen afwijkend looppatroon.
- Percentage dieren dat kreupelheid laat zien (= dieren met een score hoger dan 0).
- Toename in lichaamsgewicht (in grammen).
- Percentage dieren dat is uitgevallen (overleden of uit de studie is gehaald).
- Dikte van de hakpees (macroscopische meting).
- Dikte van de synovia membraan van de hakpees (histologische meting).

De resultaten van de behandelde groepen 2, 3 en 4 worden onderling vergeleken, vergeleken met de niet behandelde groep (groep 1) en de groep die niet is blootgesteld aan Reo virus (groep 5). Op basis van de resultaten wordt bepaald welke dosis NSAID van dit product het meest effectief is in het reduceren van kreupelheid en de mate van ontsteking.

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.

	Handelingen aan dieren	
Handeling	Aard van de handeling	Frequentie
Fixeren.	Het dier wordt vastgehouden, zodat het niet kan bewegen tijdens het uitvoeren van de handelingen.	Eenmaal op D0 en op de dagen dat de locomotie wordt beoordeeld. Eventueel worden dieren lopende de studie kortdurend gefixeerd om klinische inspectie mogelijk te maken (wordt alleen gedaan als afwijkende verschijnselen worden gezien bij een dier).
Wegen	Bepalen van het lichaamsgewicht door het dier op een weegschaal te zetten.	Vanaf D0 t/m einde behandeling met NSAID.
Voeronthouding	Onthouden van voer gedurende maximaal 4 uur na de reguliere donkerperiode, waarbij het licht uitblijft tot het moment dat de eerste handelingen aan de dieren worden uitgevoerd. Onthouden van voer is belangrijk om op een zuivere wijze het lichaamsgewicht te kunnen vaststellen.	Vanaf D0 t/m einde behandeling met NSAID.
Locomotiebeoordeling	Het dier wordt op een vlakke ondergrond gezet en moet een korte afstand (3-4 meter) lopen. Het looppatroon wordt door middel van een internationaal erkende score beoordeeld.	Alle aanwezige dieren twee maal.
Identificatie.	Aanbrengen van een nummer in het nekvel.	Eenmaal op D0.

Inoculatie.	160 dieren [REDACTED] afhankelijk van uitkomst voorgaande studie	Eenmaal op D0
Euthanasie.	Doden waarna aanvullend onderzoek op het gedode dier.	Eenmaal.

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

Het exacte aantal dieren dat nodig is om een verschil tussen de behandelde groepen en de controle groepen enerzijds en een verschil tussen de groepen die een verschillende concentratie NSAID anderzijds aan te tonen wordt afgeleid van de resultaten van de studie beschreven in Bijlage 1. Uitgangspunten hierbij zijn dat:

- Er wordt gewerkt met dieren die vrij zijn van Reo virus infectie en antistoffen tegen Reo virus;
- Een dosering Reo virus leidt tot kreupelheid bij tenminste 40% van de geïnoculeerde dieren.
- Er maximaal 40 dieren per groep worden gebruikt.
- Er worden maximaal 220 eindagskuikens opgezet, waarvan er 20 als reserve dieren gebruikt, om voldoende vitale kuikens te hebben op D0 (de dieren hebben een leeftijd van 7 dagen op D0). De reserve dieren zullen op D0 worden geëuthanaseerd en het bloed zal worden gebruikt om de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus te bevestigen.

Mocht de studie niet valide zijn, dan moet deze worden herhaald. Invaliditeitscriteria voor deze dierproef zijn het aanwezig zijn van antilichamen tegen Reo virus op D0 en het optreden van kliniek en/of sterfte bij meer dan 10% van de dieren dat niet toe te schrijven is aan Reo virus infectie.

B. De dieren

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

- In deze dierproef worden niet genetisch gemodificeerde SPF-vleeskuikens gebruikt. Vleeskuikens zijn het doeldier van het product dat wordt getest en zijn gevoelig voor infectie met Reo virus.
- De kuikens zijn afkomstig van een niet-geregistreerd fokbedrijf.
- SPF-pluimvee: deze dieren zijn vrij van (maternale) antilichamen tegen Reo virus. Het voorkomen van maternale antilichamen interfereert met het doel van deze studie.
- Er worden mannelijke en vrouwelijke dieren gebruikt. Er is geen verschil in gevoeligheid voor het aanslaan van Reo infectie tussen vrouwelijke en mannelijke dieren. Het is mogelijk dat bij mannelijke dieren kreupelheid iets eerder na infectie met Reo virus optreedt, omdat deze dieren een iets groter lichaamsgewicht hebben dan de vrouwelijke dieren.
- Voor deze dierproef worden maximaal 220 dieren (5 groepen à 40 dieren + 20 reserve dieren) gebruikt.
- De dieren hebben bij aanvang van de proef (D0) een leeftijd van 7 dagen. Op deze leeftijd zijn de dieren gevoelig voor het aanslaan van infectie en kan infectie technisch makkelijk worden opgewekt. Bij kippen vindt de meest niet-specifieke sterfte plaats in de eerste levensweek (een uitval van 5% in de eerste levensweek is niet uitzonderlijk); door dieren met een leeftijd van 7 dagen te gebruiken blijven we uit deze kritieke periode.

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.

Vervanging

Kippen zijn het doel dier van het te onderzoeken product en zijn gevoelig voor infectie met Reo virus. Het effect van de NSAIDs op kreupelheid en andere parameters kan alleen in levende kippen bepaald worden en niet met *in vitro* systemen, omdat de interacties tussen het dier, de omgeving, het Reo-virus en het product meespelen om de werkzaamheid van het product te bepalen.

Vermindering & verfijning is bereikt door:

- Kippen te gebruiken zonder antistoffen tegen het Reo virus die de infectie zouden kunnen remmen en daardoor direct van invloed zijn op de primaire parameters. Hierdoor zijn minder dieren nodig.
- De te gebruiken dosis Reo virus is in de dierproef beschreven in 3.4.4.1. bepaald. Hierdoor zal de infectie 'maximaal' aanslaan
- De dieren na inoculatie meermaals per dag te observeren. In geval dat verwacht kan worden dat humane eindpunten bereikt zullen worden, zal het betreffende dier uit de studie worden genomen.
- De in deze studie gebruikte Reo virus stam is eerder door ons instituut gebruikt in een in beschikbare literatuur beschreven diermodel, waardoor wij ervaring hebben met deze stam.
- De dosering Reo virus dat aan dieren wordt toegediend en de toedieningsroute wordt in de dierproef beschreven in bijlage 3.4.4.1 bepaald.

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.

De dieren worden in groepen gehuisvest en individueel gevolgd. Pijn en angst als gevolg van het verrichten van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van deze studie, maar deze handelingen zullen door bevoegd en bekwaam personeel worden verricht, waardoor het ongerief ten gevolge van biotechnische handelingen tot een minimum beperkt worden. Lijden als gevolg van ziekte zal tot een minimum worden beperkt, doordat de doses Reo virus die worden gebruikt zijn gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en de resultaten van de dierproef beschreven in bijlage 3.4.4.1. De dieren worden niet langer dan nodig na de inoculatie in leven gelaten indien verwacht wordt dat het humane eindpunt zal worden bereikt.

Geëuthanaseerde dieren, resten van onderzochte dieren en mest zullen volgens geldende regels worden afgevoerd. De dieren worden gehuisvest in een gesloten, HEPA gefilterde ruimte. Na postmortaal onderzoek worden de karkassen verwijderd als hoog risico materiaal volgens geldende wettelijke procedures. Er zijn hierdoor geen nadelige milieueffecten.

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.

Er zijn in de beschikbare literatuur geen studies beschreven waarin de werking van een NSAID op Reo virus geïnduceerde kreupelheid is onderzocht. Naar ons beste weten, zijn wij het enige instituut in de wereld die beschikt over een Reo virus model in kippen. De dierproef beschreven in deze bijlage is de enige dierproef in Europa die wordt uitgevoerd om het product te registreren.

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 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.

• Pijn door:

○

○

Deze kortdurende pijnprikkels zijn inherent aan het uitvoeren van handelingen aan de dieren. Pijnstillers zijn voor dergelijke kortdurende ingrepen niet geïndiceerd.

Één groep (maximaal 40 dieren) krijgt na inoculatie met Reo virus geen pijnmedicatie en één groep (maximaal 40 dieren) krijgt mogelijk na inoculatie met Reo virus een suboptimale pijnmedicatie. Pijnmedicatie (al dan niet door NSAID's) heeft effect op de primaire uitkomstparameters doordat ze bijvoorbeeld pijn met als gevolg kreupelheid onderdrukken en zijn daarom gecontra-indiceerd.

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

Bij 3 groepen is het toedienen van een NSAID bij het optreden van kreupelheid een onderdeel van de proef om de effectiviteit van de NSAID te testen. Het NSAID wordt via drinkwater toegediend. De wateropname en het lichaamsgewicht wordt per groep dagelijks nauwkeurig vastgesteld, zodat medicatie met het NSAID accuraat kan worden ingesteld.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- Stress door:

- Fixatie voor het uitvoeren van handelingen.
- Transport van dieren van hun bekende verblijf naar de eindbestemming (dit duurt 10-15 minuten).
- Inductie van de verdoving door inhalatie van een O₂-CO₂ gasmengsel (toenemende concentratie CO₂) ten tijde van euthanasie.
- Onthouden van voer gedurende maximaal 4 uur na de reguliere donkerperiode, waarbij het licht uitblijft tot het moment dat de eerste handelingen aan de dieren worden uitgevoerd. Onthouden van voer is belangrijk om op een zuivere wijze het lichaamsgewicht te kunnen vaststellen.

- Reo virus infectie: de klinische verschijnselen behoudens kreupelheid blijven na Reo virus infectie beperkt tot verminderde toename van het lichaamsgewicht (ten opzichte van de toename in lichaamsgewicht die mag worden verwacht). Omdat er antilichamen worden gevormd tegen het Reo virus, zal het virus na verloop van tijd worden geëlimineerd, maar blijft de kreupelheid bestaan omdat ontstekingsreacties in pezen en peesmembranen zeer langzaam worden opgeruimd. Er is na Reo-virus infectie geen toename te verwachten in gevoeligheid voor secundaire infecties.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De bovengenoemde vormen van welzijnsaantasting door het uitvoeren van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van deze studie.

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

Vermindering van de ernst van deze effecten wordt bereikt doordat handelingen tot een minimum beperkt worden en alleen worden uitgevoerd door ervaren, getraind en bekwaam personeel.
Het onthouden van voer zal zoveel mogelijk gedurende en aansluitend aan de donkerperiode van de dieren plaats vinden (met een maximum van 5 uur aansluitend aan de donkerperiode).
Door meerdere malen per dag de dieren te observeren kan een goede inschatting worden gemaakt of een dier het humane eindpunt zal bereiken.

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.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Bol zitten met een ruw verenkleed en het niet meer kunnen vertonen van hun natuurlijke gedrag gedurende 24 uur; niet meer zelfstandig kunnen lopen, staan, eten en drinken. Deze humane eindpunten zijn gemakkelijk herkenbaar door het personeel dat de dieren verzorgt. Na inoculatie met het Reo virus zijn er geen additionele humane eindpunten.

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

Maximaal 10%

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.

Reo-virus geïnfecteerd, niet NSAID behandeld: 100% matig.

Reo-virus geïnfecteerd, behandeld met NSAID in suboptimale dosering: 100% matig.

Reo-virus geïnfecteerd, behandeld met NSAID in beoogde dosering: 100% licht.

Reo-virus geïnfecteerd, behandeld met NSAID in overdosering: 100% licht.

Niet Reo-virus geïnfecteerd, net behandeld met NSAID: 100% licht.

Reserve dieren: licht (max 20 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.

De dieren moeten aan het einde van de proef worden geëuthanaseerd voor het uitvoeren van postmortaal onderzoek om enkele van de primaire parameters (waaronder bepaling van de dikte van de synovia membraan en aanwezigheid van afwijkingen aan andere organen) vast te kunnen stellen.

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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	426				
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Gezondheidsdienst voor Dieren BV				
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Volgnummer</th> <th>Type dierproef</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.4.4.3</td> <td>Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product B) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.</td> </tr> </tbody> </table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.3	Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product B) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.
Volgnummer	Type dierproef				
3.4.4.3	Dose-response bepaling van een nieuw te registreren NSAID (Product B) op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.				

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Kreupelheid is een veel voorkomend probleem bij kippen en kent vele oorzaken. NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) kunnen de ontsteking en de pijn leidend tot kreupelheid van een dier verminderen. Er zijn op dit moment in Europa hiervoor nog geen geregistreerde NSAID's bij pluimvee beschikbaar. In deze dierproef wordt de effectiviteit van een te registreren product voor kippen onderzocht om kreupelheid bij vleeskuikens als gevolg van Reo virus infectie te verminderen. Hiervoor wordt het product in drie verschillende concentraties toegediend aan vleeskuikens waarbij kreupelheid geïnduceerd is door infectie met Reo virus. Er is gekozen voor een infectiemodel met Reo virus om de volgende redenen:

- Reo virus infectie leidt tot ontsteking van specifiek de peesscheden in de poten van kippen, wat resulteert in kreupelheid en meetbare veranderingen aan de peesscheden.
- Kreupelheid veroorzaakt door bacteriële infectie leiden tot hoge mortaliteit en er is aanvullende behandeling met antibiotica nodig is. Dit infectiemodel achten wij daarom ethisch niet verantwoord (infecties met Reo virussen zijn veel milder in vergelijking met bacteriële infecties). De werking van een antibioticum interfereert bovendien met het effect van het NSAID en is daarom niet bruikbaar om de product te registreren.
- Het NSAID heeft geen direct effect op de Reo virus infectie, maar zal door remming van de ontsteking verlichting van pijn geven en zwelling doen verminderen, waardoor kreupelheid afneemt en/of verdwijnt.

In deze dierproef worden er 5 behandelgroepen gebruikt. De groepen worden op D0 geïnoculeerd volgens onderstaand schema (Tabel 1). Een groep krijgt enkel Reo virus toegediend (groep 1) en één groep krijgt geen Reo virus en geen NSAID toegediend (groep 5); beide groepen dienen als referentie voor de andere 3 groepen. De groepen 2, 3 en 4 krijgen naast het Reo virus het product toegediend in elk een andere dosering, om het effect van de verschillende concentraties op het verminderen van kreupelheid te onderzoeken. De beoogde doseringen voor dit product zijn: ██████ (groep 2), ██████ (groep 3) en ██████ lichaamsgewicht (groep 3). De dosering van ██████ wordt gezien als suboptimale dosering, ██████ als optimale dosering en ██████ als de maximale dosering van dit product. De beoogde doseringen zijn gebaseerd op andere indicaties van dit product en vormen een gebruikelijk reeks om NSAID's te testen op doeldieren. Op D0 worden zeven-dagen oude vleeskuikens zonder antilichamen tegen Reo virus geïnfecteerd (groep 1 t/m 4) en blijft één groep niet geïnfecteerd (groep 5). De toedieningsroute ██████ en dosering ██████ van het Reo virus welke gebruikt zal worden, is in de studie beschreven in bijlage 1 bepaald.

Tussen D0 en D7 zal een door het Reo virus geïnduceerde kreupelheid bij de kuikens gaan optreden. Zodra bij maximaal 10% van alle kuikens afwijkende locomotie wordt gezien, zal behandeling met NSAID worden opgestart in groep 2-4. Het NSAID zal worden verstrekt via het drinkwater, waarbij de hoeveelheid toe te dienen NSAID dagelijks op basis van het lichaamsgewicht en de wateropname per groep zal worden bepaald, zodat per dag de juiste dosering NSAID kan worden toegediend. De dieren krijgen 3 dagen het NSAID toegediend. De toedieningsroute, doseringen en de duur van de behandeling zijn conform de registratie eisen van dit product.

Gedurende alle dagen van behandeling met NSAID wordt van elk individueel dier het lichaamsgewicht bepaald. Op de eerste dag van behandeling met het NSAID en 1 en 4 dagen na stoppen van de behandeling met NSAID wordt visueel de mate van kreupelheid beoordeeld. Één en vier dagen na het stoppen van de behandeling worden per moment 50% van de dieren uit de proef genomen voor postmortaal onderzoek. De 4 dagen dat de dieren na de laatste toediening van het NSAID geobserveerd blijven, dient om terugkeer van ontsteking na stopzetten van de behandeling met NSAID aan te tonen. Dit is één van de te registreren eigenschappen van dit product.

Tabel 1 Experimenteel ontwerp

Groep	1	2	3	4	5
n per groep	≤40	<40	≤40	≤40	≤40
Behandeling	Reo-virus				Geen
D-6	Opzet eendagskuikens.				
D-6 – einde studie	Dagelijkse observatie en verzorging van de dieren.				
D0	<ul style="list-style-type: none"> Identificatie van elk dier door middel van een swift tack in het nekvel. Individuele weging (nuchter) en selectie van de kuikens voor deelname aan de studie. Gerandomiseerde verdeling van de kippen over 5 groepen. Euthanasie van reservedieren. Het bloed van dieren wordt gebruikt om de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus aan te tonen.				
D0	Toediening Reovirus [‡]	Toediening Reovirus [‡]	Toediening Reovirus [‡]	Toediening Reovirus [‡]	
D0 tot einde van studie	<ul style="list-style-type: none"> Registratie wateropname per dag, per groep. Bepalen lichaamsgewicht. 				
D0+(X [†])	<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met NSAID start als locomotieafwijkingen zichtbaar worden bij 10% van de dieren. Beoordelen van de mate van kreupelheid van elk dier. 				
D0+(X [†] +1)	Behandeling met NSAID dag 2.				
D0+(X [†] +2)	Behandeling met NSAID dag 3.				
D0+(X [†] +3)	<ul style="list-style-type: none"> Beoordelen van de mate van kreupelheid van elk dier. Euthanasie van 50% van de dieren voor post mortaal onderzoek (op basis van randomisatie worden de dieren te worden geëuthanaseerd bepaald). 				

D0+(X [†] +7)	<ul style="list-style-type: none"> • Beoordelen van de mate van kreupelheid van elk dier. • Euthanasie van 50% van de dieren voor post mortaal onderzoek (op basis van randomisatie worden de dieren de worden geëuthanaseerd bepaald).
<p>X[†] = dagen tussen inoculatie en de eerste klinische verschijnselen. Dit wordt bepaald in dierproef 3.4.4.1. met een maximum van 7 dagen. Indien 7 dagen na inoculatie geen kreupelheid is opgetreden zal de studie als invalide worden beschouwd.</p> <p>‡ Dosis en route zijn bepaald in de dierproef beschreven in bijlage 1.</p> <p>* N is maximaal 40 dieren groep. Het exacte aantal kippen per groep wordt bepaald op basis van de dierproef beschreven in bijlage 3.4.4.1.</p>	

De primaire parameters in deze dierproef zijn:

- Beoordeling van de mate van kreupelheid (aan de hand van een internationaal erkende score systeem), waarbij aan dieren een score van 0, 1, 2 of 3 kan worden toegekend. Dieren met een score 0 hebben geen kreupelheid en geen afwijkend looppatroon.
- Percentage dieren dat kreupelheid laat zien (= dieren met een score hoger dan 0).
- Toename in lichaamsgewicht (in grammen).
- Percentage dieren dat is uitgevallen (overleden of uit de studie is gehaald).
- Dikte van de hakpees (macroscopische meting).
- Dikte van de synovia membraan van de hakpees (histologische meting).

De resultaten van de behandelde groepen 2, 3 en 4 worden onderling vergeleken, vergeleken met de niet behandelde groep (groep 1) en de groep die niet is blootgesteld aan Reo virus (groep 5). Op basis van de resultaten wordt bepaald welke dosis NSAID van dit product het meest effectief is in het reduceren van kreupelheid en de mate van ontsteking.

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.

Handelingen aan dieren		
Handeling	Aard van de handeling	Frequentie
Fixeren.	Het dier wordt vastgehouden, zodat het niet kan bewegen tijdens het uitvoeren van de handelingen.	Eenmaal op D0 en op de dagen dat de locomotie wordt beoordeeld. Eventueel worden dieren lopende de studie kortdurend gefixeerd om klinische inspectie mogelijk te maken (wordt alleen gedaan als afwijkende verschijnselen worden gezien bij een dier).
Wegen	Bepalen van het lichaamsgewicht door het dier op een weegschaal te zetten.	Vanaf D0 t/m einde behandeling met NSAID.
Voeronthouding	Onthouden van voer gedurende maximaal 4 uur na de reguliere donkerperiode, waarbij het licht uitblijft tot het moment dat de eerste handelingen aan de dieren worden uitgevoerd. Onthouden van voer is belangrijk om op een zuivere wijze het lichaamsgewicht te kunnen vaststellen..	Vanaf D0 t/m einde behandeling met NSAID.
Locomotiebeoordeling	Het dier wordt op een vlakke ondergrond gezet en moet een korte afstand (3-4 meter) lopen. Het looppatroon wordt door middel van een internationaal erkende score beoordeeld.	Alle dieren twee maal.
Identificatie.	Aanbrengen van een nummer in het nekvel.	Eenmaal op D0.
Inoculatie.	160 dieren oraal of subcutaan afhankelijk van uitkomst voorgaande studie	Eenmaal op D0
Euthanasie.	Doden waarna aanvullend onderzoek op het gedode dier.	Eenmaal.

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

Het exacte aantal dieren dat nodig is om een verschil tussen de behandelde groepen en de controle groepen enerzijds en een verschil tussen de groepen die een verschillende concentratie NSAID anderzijds aan te tonen wordt afgeleid van de resultaten van de studie beschreven in Bijlage 1. Uitgangspunten hierbij zijn dat:

- Er wordt gewerkt met dieren die vrij zijn van Reo virus infectie en antistoffen tegen Reo virus;
- Een dosering Reo virus leidt tot kreupelheid bij tenminste 40% van de geïnoculeerde dieren.
- Er maximaal 40 dieren per groep worden gebruikt.
- Er worden maximaal 220 eendagskuikens opgezet, waarvan er 20 als reserve dieren gebruikt, om voldoende vitale kuikens te hebben op D0 (de dieren hebben een leeftijd van 7 dagen op D0). De reserve dieren zullen op D0 worden geëuthanaseerd en het bloed zal worden gebruikt om de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus te bevestigen.

Mocht de studie niet valide zijn, dan moet deze worden herhaald. Invaliditeitscriteria voor deze dierproef zijn het aanwezig zijn van antilichamen tegen Reo virus op D0 en het optreden van kliniek en/of sterfte bij meer dan 10% van de dieren dat niet toe te schrijven is aan Reo virus infectie.

B. De dieren

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

- In deze dierproef worden niet genetisch gemodificeerde vleeskuikens gebruikt. Vleeskuikens zijn het doeldier van het product dat wordt getest en zijn gevoelig voor infectie met Reo virus.
- De kuikens zijn afkomstig van een niet-geregistreerd fokbedrijf.
- SPF-pluimvee: deze dieren zijn vrij van (maternale) antilichamen tegen Reo virus. Het voorkomen van maternale antilichamen interfereert met het doel van deze studie.
- Er worden mannelijke en vrouwelijke dieren gebruikt. Er is geen verschil in gevoeligheid voor het aanslaan van Reo infectie tussen vrouwelijke en mannelijke dieren. Het is mogelijk dat mannelijke dieren kreupelheid iets eerder na infectie met Reo virus optreedt, omdat deze dieren een iets groter lichaamsgewicht hebben dan de vrouwelijke dieren.
- Voor deze dierproef worden maximaal 220 dieren (5 groepen à 40 dieren + 20 reserve dieren) gebruikt.
- De dieren hebben bij aanvang van de proef (D0) een leeftijd van 7 dagen. Op deze leeftijd zijn de dieren gevoelig voor het aanslaan van infectie en kan infectie technisch makkelijk worden opgewekt. Bij kippen vind de meest niet-specifieke sterfte plaats in de eerste levensweek (een uitval van 5% in de eerste levensweek is niet uitzonderlijk); door dieren met een leeftijd van 7 dagen te gebruiken blijven we uit deze kritieke periode.

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.

Vervanging

Kippen zijn het doel dier van het te onderzoeken product en zijn gevoelig voor infectie met Reo virus. Het effect van de NSAIDs op kreupelheid en andere parameters kan alleen in levende kippen bepaald worden en niet met *in vitro* systemen, omdat de interacties tussen het dier, de omgeving, het Reo-virus en het product meespelen om de werkzaamheid van het product te bepalen.

Vermindering & verfijning is bereikt door:

- Kippen te gebruiken zonder antistoffen tegen het Reo virus die de infectie zouden kunnen remmen en daardoor direct van invloed zijn op de primaire parameters. Hierdoor zijn minder dieren nodig.
- De te gebruiken dosis Reo virus is in de dierproef beschreven in 3.4.4.1. bepaald. Hierdoor zal de infectie 'maximaal' aanslaan
- De dieren na inoculatie meermaals per dag te observeren. In geval dat verwacht kan worden dat humane eindpunten bereikt zullen worden, zal het betreffende dier uit de studie worden genomen.
- De in deze studie gebruikte Reo virus stam is eerder door ons instituut gebruikt in een in beschikbare literatuur beschreven diermodel, waardoor wij ervaring hebben met deze stam.
- De dosering Reo virus dat aan dieren wordt toegediend en de toedieningsroute wordt in de dierproef beschreven in bijlage 3.4.4.1 bepaald.

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.

De dieren worden in groepen gehuisvest en individueel gevolgd. Pijn en angst als gevolg van het verrichten van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van deze studie, maar deze handelingen zullen door bevoegd en bekwaam personeel worden verricht, waardoor het ongerief ten gevolge van biotechnische handelingen tot een minimum beperkt worden. Lijden als gevolg van ziekte zal tot een minimum worden beperkt, doordat de doses Reo virus die worden gebruikt zijn gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en de resultaten van de dierproef beschreven in bijlage 3.4.4.1. De dieren worden niet langer dan nodig na de inoculatie in leven gelaten indien verwacht wordt dat het humane eindpunt zal worden bereikt.

Geëuthanaseerde dieren, resten van onderzochte dieren en mest zullen volgens geldende regels worden afgevoerd. De dieren worden gehuisvest in een gesloten, HEPA gefilterde ruimte. Na postmortaal onderzoek worden de karkassen verwijderd als hoog risico materiaal volgens geldende wettelijke procedures. Er zijn hierdoor geen nadelige milieueffecten.

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.

Er zijn in de beschikbare literatuur geen studies beschreven waarin de werking van een NSAID op Reo virus geïnduceerde kreupelheid is onderzocht. Naar ons beste weten, zijn wij het enige instituut in de wereld die beschikt over een Reo virus model in kippen. De dierproef beschreven in deze bijlage is de enige dierproef in Europa die wordt uitgevoerd om het product te registreren.

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 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.

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

X Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

- Pijn door:
 - Percutane inoculatie met behulp van een naald.

Deze kortdurende pijnprikkels zijn inherent aan het uitvoeren van handelingen aan de dieren. Pijnstillers zijn voor dergelijke kortdurende ingrepen niet geïndiceerd.

Één groep (maximaal 40 dieren) krijgen na inoculatie met Reo virus geen pijnmedicatie en één groep (maximaal 40 dieren) krijgt mogelijk na inoculatie met Reo virus een suboptimale pijnmedicatie. Pijnmedicatie (al dan niet door NSAID's) heeft effect op de primaire uitkomstparameters doordat ze bijvoorbeeld pijn met als gevolg kreupelheid onderdrukken en zijn daarom gecontra-indiceerd.

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

Bij 3 groepen is het toedienen van een NSAID bij het optreden van kreupelheid een onderdeel van de proef om de effectiviteit van de NSAID te testen. Het NSAID wordt via drinkwater toegediend. De wateropname en het lichaamsgewicht wordt per groep dagelijks nauwkeurig vastgesteld, zodat medicatie met het NSAID accuraat kan worden ingesteld.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- Stress door:
 - Fixatie voor het uitvoeren van handelingen.
 - Transport van dieren van hun bekende verblijf naar de eindbestemming (dit duurt 10-15 minuten).
 - Inductie van de verdoving door inhalatie van een O₂-CO₂ gasmengsel (toenemende concentratie CO₂) ten tijde van euthanasie.
 - Onthouden van voer gedurende maximaal 4 uur na de reguliere donkerperiode, waarbij het licht uitblijft tot het moment dat de eerste handelingen aan de dieren worden uitgevoerd. Onthouden van voer is belangrijk om op een zuivere wijze het lichaamsgewicht te kunnen vaststellen.
- Reo virus infectie: de klinische verschijnselen behoudens kreupelheid blijven na Reo virus infectie beperkt tot verminderde toename van het lichaamsgewicht (ten opzichte van de toename in lichaamsgewicht die mag worden verwacht). Omdat er antilichamen worden gevormd tegen het Reo virus, zal het virus na verloop van tijd worden geëlimineerd, maar blijft de kreupelheid bestaan omdat ontstekingsreacties in pezen en peesmembranen zeer langzaam worden opgeruimd. Er is na Reo-virus infectie geen toename te verwachten in gevoeligheid voor secundaire infecties.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De bovengenoemde vormen van welzijnsaantasting door het uitvoeren van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van deze studie.

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

Vermindering van de ernst van deze effecten wordt bereikt doordat handelingen tot een minimum beperkt worden en alleen worden uitgevoerd door ervaren, getraind en bekwaam personeel. Het onthouden van voer zal zoveel mogelijk gedurende en aansluitend aan de donkerperiode van de dieren plaats vinden (met een maximum van 5 uur aansluitend aan de donkerperiode). Door meerdere malen per dag de dieren te observeren kan een goede inschatting worden gemaakt of een dier het humane eindpunt zal bereiken.

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.

X Ja > Geef aan welke criteria hierbij worden gehanteerd.

Bol zitten met een ruw verenkleed en het niet meer kunnen vertonen van hun natuurlijke gedrag gedurende 24 uur; niet meer zelfstandig kunnen lopen, staan, eten en drinken. Deze humane eindpunten zijn gemakkelijk herkenbaar door het personeel dat de dieren verzorgt. Na inoculatie met het Reo virus zijn er geen additionele humane eindpunten.

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

Maximaal 10%

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.

Reo-virus geïnfecteerd, niet NSAID behandeld: 100% matig.

Reo-virus geïnfecteerd, behandeld met NSAID in suboptimale dosering: 100% matig.

Reo-virus geïnfecteerd, behandeld met NSAID in beoogde dosering: 100% licht.

Reo-virus geïnfecteerd, behandeld met NSAID in overdosering: 100% licht.

Niet Reo-virus geïnfecteerd, net behandeld met NSAID: 100% licht. Reserve dieren: licht (max 20 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.

De dieren moeten aan het einde van de proef worden geëuthanaseerd voor het uitvoeren van postmortaal onderzoek om enkele van de primaire parameters (waaronder bepaling van de dikte van de synovia membraan en aanwezigheid van afwijkingen aan andere organen) vast te kunnen stellen.

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Gezondheidsdienst voor Dieren

[Redacted]

Postbus 9
7400 AA DEVENTER


**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
AVD426002016734

Bijlagen

2

Datum 24 maart 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 23 maart 2017. Het gaat om uw project "Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers.". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD426002016734. 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).

Datum:

24 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD426002016734

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
24 maart 2017
Aanvraagnummer:
AVD426002016734

Gegevens aanvrager

Uw gegevens

Deelnemersnummer NVWA: 42600
Naam instelling of organisatie: Gezondheidsdienst voor Dieren
Naam portefeuillehouder of
diens gemachtigde: [REDACTED]
KvK-nummer: 8 1 1 7 6 3 6
Postbus: 9
Postcode en plaats: 7400 AA DEVENTER
IBAN: NL79ANBA0108807045
Tenaamstelling van het
rekeningnummer: Gezondheidsdienst voor Dieren BV

Gegevens verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [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:

24 maart 2017

Aanvraagnummer:

NL026002016734

Over uw project

Geplande startdatum:

1 mei 2017

Geplande einddatum:

1 mei 2019

Titel project:

Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers.

Titel niet-technische samenvatting:

Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers

Naam DEC:

[REDACTED]

Postadres DEC:

[REDACTED]

E-mailadres DEC:

[REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen:

€ 1.684,-

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:

Deventer

Datum:

23 maart 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Gezondheidsdienst voor Dieren

Postbus 9
7400 AA DEVENTER



**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
AVD426002016734
Bijlagen
2

Datum 24 maart 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 24 maart 2017
Vervaldatum: 23 april 2017
Factuurnummer: 170734

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD426002016734	€ 1.684,00

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.

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.
Het project is vergunningplichtig.
2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag.
3. Is de DEC competent om hierover te adviseren?
De DEC is competent om hierover te adviseren.
4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.
Geen van de aanwezige DEC-leden is betrokken bij het betreffende project of de aanvrager. Een van de leden adviseert de instelling in algemene zin over dierproeven en het wettelijk kader.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).
Deze aanvraag heeft een duidelijke concrete doelstelling en kan getypeerd worden als een project. Het doel van dit project is om, [REDACTED] de werkzaamheid van twee pijnstillers met ontstekingsremmende werking (NSAIDs) te testen in vleeskuikens. Hiertoe wordt eerst een relevant ontstekingsmodel ontwikkeld waarbij de dieren worden besmet met Reo virus. Deze besmetting veroorzaakt klinische verschijnselen die met ontsteking en kreupelheid gepaard gaan. Als gebleken is dat in dit model effecten van een (bekende) NSAID kunnen worden gemeten worden de twee NSAIDs in dit model getest op effectiviteit.
2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Flora- en faunawet). De indiener heeft dit aangegeven en voor zover de DEC weet is er geen tegenstrijdige wetgeving die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.
De in de projectaanvraag aangekruiste doelcategoriën zijn in overeenstemming met de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).
Het directe doel van het project is het beantwoorden van de vraag of twee veterinaire preparaten met als werkzame stof een pijnstiller met ook ontstekingsremmende werking, (NSAID), effectiviteit hebben in een relevant model voor pijn (a.g.v. ontsteking) bij slachtkuikens dat hiertoe vooraf wordt gevalideerd.
[REDACTED]

De directe en uiteindelijke doelstellingen zijn nauw verbonden en haalbaar, ook gezien de beschikbare expertise en voorzieningen bij de aanvrager. Het betreft wettelijk verplicht onderzoek waarbij de werkzaamheid van de middelen aangetoond dient te worden.

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De belangrijkste belanghebbenden zijn de proefdieren, de doeldieren waarvoor de preparaten bestemd zijn, de instelling die de vergunning heeft aangevraagd, [REDACTED]

[REDACTED] en de pluimveehouders die hun dieren beter kunnen behandelen en zo ook schade (dierenwelzijn, technische resultaten) voorkomen. Voor de proefdieren geldt dat hun welzijn en integriteit worden aangetast. De dieren zullen gedurende de proeven stress, pijn en ziekte ondervinden. Uiteindelijk zullen ze in het kader van het onderzoek gedood worden. De dieren hebben er belang bij hiervan gevrijwaard te blijven.

De uiteindelijke doeldieren (vleeskuikens) hebben belang bij een goed werkende NSAID omdat ontstekingen van het bewegingsapparaat frequent voorkomen. Door de beschikbaarheid van NSAIDs zullen de dieren minder pijn lijden. Het belang van de aanvrager is een economisch belang maar geeft ook invulling aan haar maatschappelijke taak als expertisecentrum voor pluimveeziekten. [REDACTED]

Het belang van de pluimveehouder is dat met een goed werkzame NSAID en de keuze uit meerdere producten op goede wijze gezorgd kan worden voor gezondheid en welzijn van de gehouden dieren.

6. Geef aan of er sprake kan zijn van substantiële milieueffecten. Zo ja, benoem deze, leg uit waarom daar sprake van kan zijn en geef aan of deze effecten afgedekt worden door specifieke wet- en regelgeving op het gebied van het omgaan met voor het milieu risicovolle stoffen of organismen.
Er is geen sprake van substantiële milieueffecten als gevolg van het onderzoek.

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5*).

De aanvrager heeft ruime ervaring met het uitvoeren van dit type dierproeven en met een vergelijkbaar diermodel. [REDACTED]

[REDACTED] De commissie is er van overtuigd dat de ervaring en expertise bij de gebruiker er toe zal leiden dat de doelstelling haalbaar is, dat er zorgvuldig met de proefdieren gewerkt zal worden en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6*).

De commissie is van oordeel dat het project goed is opgezet, dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling in het kader van het project. [REDACTED]

[REDACTED] Tevens

is aannemelijk gemaakt dat de uitkomsten statistisch toetsbaar zijn. De commissie is er van overtuigd dat de doelstellingen van dit project haalbaar zijn.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).

X Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)

Er wordt bij een deel van de controle dieren pijn verwacht ten gevolge van de niet behandelde ontsteking veroorzaakt door de Reo virus infectie. Het doel van de studie is de pijn en deze ontsteking tegen te gaan. Het toepassen van andere pijnbestrijding is in deze studie gecontra-indiceerd, omdat dat in dat geval de werkzaamheid van de te testen stoffen niet onderzocht kan worden.

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.
De dieren worden gehuisvest in grondhokken conform de richtlijn 2010/63/EU.
11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).
Het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven is realistisch ingeschat en geclassificeerd. De welzijnsaantasting is matig als gevolg van de biotechnische handelingen en de effecten van de ontsteking (440 dieren). Voor de dieren die een effectieve ontstekingsremmer krijgen of niet geïnfecteerd worden met het Reo virus blijft de welzijnsaantasting beperkt tot licht (724 dieren).
12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).
De integriteit van het dier wordt aangetast door de handelingen die aan de dieren worden uitgevoerd en door de ontsteking (gepaard gaand met kreupelheid) die wordt geïnduceerd.
13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
De commissie is van oordeel dat de criteria voor humane eindpunten voldoende specifiek gedefinieerd zijn en toegesneden zijn op het experiment. Op basis van eerdere ervaringen met dit diermodel wordt ingeschat dat 10% van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken. De commissie onderschrijft deze inschatting en de gehanteerde humane eindpunten.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).
De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte

vervangingsalternatieven zijn. [REDACTED] De effectiviteit van een NSAID kan alleen in een dier dat een pijnlijke ontsteking doormaakt getest worden op effectiviteit. Pijn is niet in vitro te simuleren in het licht van deze doelstelling, en ontsteking is een complexe reactie op een infectie die niet buiten het intacte dier kan worden gesimuleerd. Bovendien is het niet mogelijk een indruk te krijgen in welke mate een NSAID effectief is zonder de voorgestelde dierproeven.

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Het maximale aantal te gebruiken dieren is realistisch ingeschat. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Het project is in overeenstemming met de vereiste van de verfijning van dierproeven. Kippen zijn het doeldier van deze dierproeven. De DEC is er van overtuigd dat de beschreven proefopzet de meest verfijnde is en dat de dierproeven zo humaan mogelijk worden uitgevoerd. De onderzoekers hebben ook andere beproefde modellen beschreven om pijn en ontsteking te induceren bij deze diersoort, maar deze gaan gepaard met aanzienlijk meer ongerief dan het nu voorgestelde model.

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Voor deze studie zullen dieren van beide geslachten worden ingezet. Er is geen reden om aan te nemen dat de NSAIDs verschillend werken in prepuberale dieren van verschillend geslacht. De preparaten zijn uiteindelijk ook bestemd voor toepassing in gemengde koppels

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeld staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

Alle voor deze dierproef gebruikte dieren worden gedood in het kader van de proef, t.b.v. nader post mortem onderzoek van de weefsels en organen.

Er wordt een voor de dieren passende dodingsmethode gebruikt, vermeld in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU.

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

Er worden in deze projectaanvraag geen landbouwhuisdieren, honden, katten of niet-humane primaten gedood om niet-wetenschappelijke redenen, de dieren worden in het kader van de proef gedood om wetenschappelijke redenen.

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en is begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).

Rechtvaardigt het belang van de doelstelling van het project het ongerief dat de dieren wordt aangedaan, en is aan alle zorgvuldigheidseisen (3V's) voldaan?

2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).

Naar schatting 38% van de proefdieren ervaart een matige aantasting van het welzijn. De overige dieren ervaren een lichte aantasting van hun welzijn. De doelstellingen kunnen niet zonder gebruik van dieren (in dit geval het doeldier) worden behaald. De onderzoekers doen al het mogelijke om het lijden van de dieren en het aantal dieren te beperken.

De uiteindelijke doeldieren hebben belang bij een goed werkzame pijnstiller/ontstekingsremmer teneinde de aantasting van hun welzijn in geval van (bij voorbeeld) kreupelheid te verminderen. [REDACTED]

[REDACTED]

Pluimveehouders hebben een economisch belang bij het gebruiken van pijnstillers/ontstekingsremmers omdat dit schade aan de dieren (en technische uitkomsten) kan voorkomen.

De aanvragende instelling heeft een economisch belang bij het op verzoek van derden uitvoeren van proeven in het kader van gezondheidszorg van landbouwhuisdieren. Dit geeft bovendien invulling aan haar maatschappelijke taak als expertisecentrum voor pluimveeziekten. Dit draagt ertoe bij dat de experimenten zorgvuldig en met een grote kans op succes worden uitgevoerd.

[REDACTED]

In het licht van de bovengeschetste belangen voor de verschillende belanghebbenden (inclusief de doeldieren), acht de commissie het beschikbaar komen van deze NSAID-preparaten van belang. De voorgestelde experimenten zijn daarvoor noodzakelijk.

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van

betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Kreupelheid komt bij 20 tot 30% van de vleeskuikens voor. Dit is onder andere het gevolg van infecties, maar ook, soms indirect, door de wijze waarop deze dieren worden gehouden. Er is hier sprake van enerzijds de economische belangen van de pluimveesector, die te maken heeft met de markt voor hun producten en daarom beperkte mogelijkheden heeft om de leefomstandigheden van de dieren te verbeteren en anderzijds de belangen van de doeldieren die bij voorkeur op een diervriendelijker manier gehouden zouden moeten worden. Deze spagaat wordt mede veroorzaakt door de wens van (een deel van) de maatschappij om goedkoop kippenvlees te kunnen kopen en anderzijds om dierenleed zo veel mogelijk te beperken. Het gaan toedienen van pijnstillers aan dieren die ten gevolge van onder andere niet optimale huisvestingsomstandigheden kreupel worden bestrijdt eerder de symptomen dan de oorzaak van het probleem hetgeen dit dilemma niet oplost.

Daarnaast is het van maatschappelijk belang om ontstekingen in de pluimveehouderij niet te bestrijden met antibiotica omdat dit resistentie bij micro-organismen kan bevorderen.

De commissie is op grond hiervan overtuigd van het belang van de doelstelling: het beantwoorden van de vraag of de te testen NSAIDs effectief zijn bij kippen, [REDACTED]

[REDACTED] Dit heeft belangrijke voordelen voor de doeldieren omdat er een behandeling beschikbaar komt en ook geen ondeugdelijke NSAIDs zullen worden gebruikt, en voor de pluimveehouders [REDACTED]

De commissie is overtuigd van de kwaliteit van het werk van de aanvrager. De opzet van de voorgestelde dierproeven volgt uit wettelijke eisen. De DEC is van mening dat het project goed is opgezet, en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak kunnen leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. De aanvrager heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn, dat het doel niet met minder dieren behaald kan worden, dat de gebruikte aanpak de meest verfijnde is en dat zij zal kunnen voorkomen dat mens, dier en milieu onbedoelde negatieve effecten ondervinden als gevolg van de dierproeven.

De DEC is van oordeel dat het hierboven geschetste belang de onvermijdelijke nadelige gevolgen van dit onderzoek voor de dieren, in de vorm van angst, pijn, stress of ziekte, rechtvaardigt. Aan de eis dat het belang van de experimenten dient op te wegen tegen het ongerief dat de dieren wordt berokkend, wordt voldaan.

E. Advies

1. Advies aan de CCD
X De DEC adviseert de vergunning te verlenen.
2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Het uitgebrachte advies is gebaseerd op consensus.

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

De DEC constateert het volgende dilemma:

In de pluimveehouderij worden de dieren zodanig gehuisvest dat een groot deel last heeft van kreupelheid. [REDACTED]

[REDACTED] In de ethische afweging hierboven is reeds op dit dilemma ingegaan. Daarnaast zullen er ook andere indicaties zijn, niet gerelateerd aan suboptimale huisvesting, voor NSAIDs in kippen, [REDACTED]



Centrale Commissie Dierproeven

> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Gezondheidsdienst voor Dieren

Postbus 9
7400 AA DEVENTER


**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
AVD426002016734

Datum 4 april 2017
Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte 

Op 23 maart 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers." met aanvraagnummer AVD426002016734. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

U geeft in bijlage 3.4.4.1 aan de dieren onder praktijkomstandigheden te huisvesten (vraag B van de bijlage), terwijl u in vraag F van deze bijlage aangeeft de dieren volgens de eisen in Bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU te huisvesten. Dit lijkt niet consistent. Kunt u dit consistent maken en indien nodig een onderbouwing geven bij vraag F?

Leges

De leges die u verschuldigd bent zijn nog niet door ons ontvangen of de betaling is nog niet verwerkt. Uw aanvraag is niet compleet als de leges niet zijn ontvangen.
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 brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuur u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

Datum:

4 april 2017

Aanvraagnummer:

AVD426002016734

Wanneer een beslissing

De behandeling van uw aanvraag wordt opgeschort tot het moment dat wij de aanvullende informatie hebben ontvangen. Uw aanvraag is in ieder geval niet compleet als de leges niet zijn ontvangen. Als u goedkeuring krijgt op uw aanvraag, kunt u daarna beginnen met het project.

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

Betreft: AVD426002016734

Geachte heer, mevrouw,

In uw schrijven d.d. 04 april 2017 stelt u de volgende vraag:

Onduidelijkheden

U geeft in bijlage 3.4.4.1 aan de dieren onder praktijkomstandigheden te huisvesten (vraag B van de bijlage), terwijl u in vraag F van deze bijlage aangeeft de dieren volgens de eisen in Bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU te huisvesten. Dit lijkt niet consistent. Kunt u dit consistent maken en indien nodig een onderbouwing geven bij vraag F?

Antwoord:

Wij begrijpen de onduidelijkheid tussen de 2 tekstpassages die is ontstaan. De dieren worden conform de eisen zoals gesteld in bijlage III van de richtlijn 2010/63/EU gehuisvest. De term 'praktijkomstandigheden' zoals genoemd onder vraag B heeft betrekking of de huisvesting van de dieren in een grondhok op strooisel, zoals in de praktijk ook wordt uitgevoerd. Omwille van de duidelijkheid hebben wij in bijlage 3.4.4.1. bij vraag B de zin waarin het woord 'praktijkomstandigheden' wordt genoemd verwijderd. Een nieuwe bijlage treft u bijgaand aan.

Met vriendelijke groet,





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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.	426				
1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.	Gezondheidsdienst voor Dieren BV				
1.3 Vul het volgnummer en het type dierproef in. <i>Gebruik de volgnummers van vraag 3.4.4 van het format Projectvoorstel.</i>	<table><thead><tr><th>Volgnummer</th><th>Type dierproef</th></tr></thead><tbody><tr><td>3.4.4.1</td><td>Vaststelling van de dosering en toedieningsroute van Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.</td></tr></tbody></table>	Volgnummer	Type dierproef	3.4.4.1	Vaststelling van de dosering en toedieningsroute van Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.
Volgnummer	Type dierproef				
3.4.4.1	Vaststelling van de dosering en toedieningsroute van Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.				

2 Beschrijving dierproeven

A. Experimentele aanpak en primaire uitkomstparameters

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

Kreupelheid is een veel voorkomend probleem bij kippen en kent vele oorzaken. NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) kunnen de ontsteking en de pijn leidend tot kreupelheid van een dier verminderen. Er zijn op dit moment in Europa hiervoor nog geen geregistreerde NSAID's bij pluimvee beschikbaar. Om de werkzaamheid van NSAID's voor wat betreft het verminderen van kreupelheid bij vleeskuikens te onderzoeken, is een diermodel nodig waarbij kreupelheid wordt opgewekt als gevolg van ontsteking. In deze dierproef wordt een bestaand Reo virus infectiemodel gevalideerd, waarbij SPF-vleeskuikens worden geïnfecteerd met Reo virus, omdat dit een ontsteking geeft van specifiek de peesscheden wat leidt tot kreupelheid. De Reo virusstam die in deze proef zal worden gebruikt is reeds eerder in diermodellen gebruikt in ons instituut, waarbij ontsteking van de peesscheden en kreupelheid werd opgewekt. Het doel van dit - in de literatuur beschreven - model was anders dan het doel van de dierproef zoals beschreven in deze bijlage. In deze dierproef willen we de optimale dosering en toedieningsroute vinden om vleeskuikens met de Reo virus stam te infecteren, zodat onder gecontroleerde omstandigheden ontsteking van de peesschede en kreupelheid worden opgewekt, die vergelijkbaar zijn met die welke onder praktijkomstandigheden wordt gezien. Daarnaast wordt dit model gebruikt om te kijken of een NSAID in een gebruikelijke dosering peesschedeontsteking en kreupelheid kan reduceren. Het diermodel dat in deze bijlage wordt beschreven vormt namelijk de basis voor 2 dierproeven, waarin de werkzaamheid van [REDACTED] NSAID [REDACTED] wordt onderzocht. [REDACTED]

Om een goede dosering Reo virus te vinden, worden 3 verschillende doseringen (te weten [redacted] [redacted] Reo virus via 2 routes [redacted] toegediend aan vleeskuikens. [redacted] toediening is de natuurlijke infectie route en [redacted] toediening wordt beschouwd als een niet-natuurlijke route voor Reo virus (gouden standaard; [redacted]). In het model om de werkzaamheid van de NSAIDs te testen (bijlage 3.4.4.2 + 3.4.4.3) wordt de niet-natuurlijke route gekozen als toedieningsroute, als de natuurlijke route niet succesvol blijkt in deze dierproef. In deze dierproef worden beide infectieroutes gelijktijdig onderzocht om variatie door verschil in toegediende virus dosis, dieren en omgevingsfactoren te voorkomen. Een Reo virus infectie model is eerder in ons instituut voor een ander doel ontwikkeld en in de literatuur beschreven, waarbij doseringen van 4,5 en 5,2 log₁₀ ELD₅₀ zijn gebruikt. Wij willen dit model optimaliseren voor het opwekken van kreupelheid, waarbij we dezelfde Reo virus stam gebruiken als in het eerder ontwikkelde model. In dit model worden de lagere doseringen onderzocht of deze peesschedeontsteking en kreupelheid kunnen opwekken bij de gebruikte toedieningsroutes. In infectieproeven is het gebruikelijk om een kleine reeks met doseringen te testen, waarbij deze doseringen van elkaar verschillen met een factor 10 (1 log). Bij gebruik van een dosering van 5.2 log₁₀ ELD₅₀ ontstond naast kreupelheid ook klinische verschijnselen, dat hoogstwaarschijnlijk gerelateerd was aan het voer. Deze verschijnselen zijn voor de verdere ontwikkeling van dit model om de werking van een NSAID te testen van ondergeschikt belang omdat ze slecht te kwantificeren zijn.

In totaal worden er 7 behandelingsgroepen gebruikt (Tabel 1). Één groep krijgt geen Reo virus en geen NSAID toegediend (groep 1; n=10) en dient als referentie groep voor alle andere groepen. Daarnaast zijn er per toedieningsroute en per dosering 2 groepen, waarbij één groep (aangegeven met a) alleen Reo virus krijgt toegediend en één groep zowel Reo virus als een NSAID krijgen toegediend (aangegeven met b). Deze 2 groepen zijn derhalve steeds aan elkaar gekoppeld. De groepen (aangeduid met a) die alleen Reo virus krijgen toegediend, dienen om het effect van de gegeven dosis Reo virus en de toedieningsroute op het ontstaan van peesschedeontsteking en kreupelheid te onderzoeken. De groepen (aangeduid met b) die daarnaast ook NSAID krijgen, dienen om een indicatie te krijgen dat het gebruik van dit NSAID in een dosering van [redacted] ontsteking en kreupelheid kan verminderen. De gebruikte dosering van [redacted] is een gebruikelijke dosering van NSAID's bij pluimvee voor andere indicaties (NB: er zijn momenteel geen NSAID's bij pluimvee geregistreerd om kreupelheid als gevolg van ontsteking in het bewegingsapparaat te verminderen). Per groep worden 10 zeven-dagen oude vleeskuikens gebruikt, zonder antilichamen tegen Reo virus. De dieren worden op D0 (7 dagen leeftijd) subcutaan of oraal geïnoculeerd. De behandeling gedurende 3 dagen met NSAID wordt in groep b gestart als [redacted] (= 10 dieren uit groep a + 10 dieren uit groep b) dieren kreupelheid ontwikkelt. Een behandelingsduur van minimaal 3 dagen met NSAID bij pluimvee is regulier, waarbij dan al duidelijke effecten van het NSAID gezien worden. Drie dagen na de start van de behandeling met NSAID wordt van alle dieren het lichaamsgewicht en de mate van kreupelheid beoordeeld. De helft van de dieren van elke groep wordt op deze dag geëuthanaseerd voor postmortaal onderzoek. Zeven dagen na de start van de behandeling met NSAID wordt hetzelfde gedaan met de andere helft van de dieren. Dit laatste wordt gedaan om eventuele terugkeer van ontsteking en kreupelheid bij de dieren in groepen b aan te tonen.

Van tien vleeskuikens wordt op D0 (7 dagen leeftijd) bloed afgenomen om uit te sluiten dat antilichamen tegen Reo virus aanwezig zijn, omdat de aanwezigheid van deze antistoffen ontsteking onderdrukken en hiermee de studie invalideren. Bij voorkeur worden hiervoor de reserve dieren gebruikt, die zijn opgezet om op D0 (7 dagen leeftijd) over voldoende dieren te beschikken.

Tabel 1 Experimenteel ontwerp

Behandel groep	1	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5a	5b	6a	6b	7a	7b
Aantal dieren	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Behandeling	Geen	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID	REO	REO + NSAID
Toedienings route	[redacted]												
Dosis REO virus [log ₁₀ ELD ₅₀]	[redacted]												
Dosering NSAID [mg/kg lichaamsgewicht]	[redacted]												
D0	Bepaling lichaamsgewicht.												

		Visuele bepaling van de mate van kreupelheid van elk dier. Bloed afname bij 10 dieren om de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus te bepalen.
D0+(X [†])	-	Behandeling met NSAID start als kreupelheid zichtbaar wordt bij tenminste [REDACTED] dieren (uit de gekoppelde groep). Bepaling lichaamsgewicht voor vaststelling toe te dienen hoeveelheid NSAID aan drinkwater.
D0+(X [†] +1d)	-	Behandeling met NSAID. Bepaling lichaamsgewicht voor vaststelling toe te dienen hoeveelheid NSAID aan drinkwater.
D0+(X [†] +2d)	-	Behandeling met NSAID. Bepaling lichaamsgewicht voor vaststelling toe te dienen hoeveelheid NSAID aan drinkwater.
D0+(X [†] +3d)		Visuele bepaling van de mate van kreupelheid van elk dier. Bepaling lichaamsgewicht. Euthanaseren van de helft van de dieren voor sectie.
D0+(X [†] +7d)		Visuele bepaling van de mate van kreupelheid van elk dier. Bepaling lichaamsgewicht. Euthanaseren van de helft van de dieren voor sectie.

* ELD₅₀: Embryo Lethal Dose (wordt uitgevoerd op 8-16 dagen ge-embryoneerde SPF-kippen-eieren)

X[†] = dagen tussen inoculatie en de eerste klinische verschijnselen.

De primaire parameters in deze dierproef zijn:

- Beoordeling van de mate van kreupelheid (aan de hand van een internationaal erkend score systeem), waarbij aan dieren een score van 0, 1, 2 of 3 kan worden toegekend. Dieren met een score 0 hebben geen kreupelheid en geen afwijkend looppatroon.
- Percentage dieren dat kreupelheid laat zien (= dieren met een score hoger dan 0).
- Toename in lichaamsgewicht (in grammen).
- Percentage dieren dat is uitgevallen (overleden of uit de studie is gehaald).
- Dikte van de hakpees aan het einde van de studie (macroscopische meting).
- Dikte van de synovia membraan van de hakpees (histologische meting).

Per toedieningsroute worden de resultaten van de groepen a (alleen geïnoculeerd met Reo virus) met elkaar vergeleken, om een uitspraak te kunnen doen over de te gebruiken dosering Reo virus. Per dosering en per toedieningsroute worden de resultaten van de gekoppelde groepen a & b met elkaar vergeleken, om een uitspraak te kunnen doen of NSAID een door Reo virus geïnduceerde ontsteking en kreupelheid reduceert.

Invalideitescriteria van de studie zijn:

- de aanwezigheid van ziekte en sterfte als gevolg van andere oorzaken dan het Reo virus bij meer dan 1 op de 10 dieren per groep (in dat geval wordt de groep geïnvallideerd).
- met de gebruikte doseringen Reo virus is geen onderscheid tussen Reo geïnfecteerde groepen en de controle groep (groep 1) te maken.
- het niet optreden van kreupelheid binnen 8 dagen na inoculatie met het Reo virus.

Niet valide studies moeten worden herhaald. Het herhalen van de dierproef omdat de validatiecriteria niet zijn gehaald is een go/no go moment en zal worden voorgelegd aan de IvD die zal beslissen of de studie mag worden herhaald.

Aan de hand van de vergelijkingen tussen de groepen wordt:

- Die dosering Reo virus en toedieningsroute gekozen die duidelijke effecten laat zien op de primaire parameters;
- Het effect van het NSAID op de primaire parameters kwalitatief beoordeeld (de gebruikte dosering NSAID heeft effect versus de gebruikte dosering NSAID heeft geen effect), zodat een inschatting gemaakt kan worden welke doseringen NSAID er in de proef beschreven onder bijlage 2 gebruikt moeten worden.

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.

Handelingen aan dieren		
Handeling	Aard van de handeling	Frequentie
Fixeren.	Het dier wordt vastgehouden, zodat het niet kan bewegen tijdens het uitvoeren van de handelingen.	Eenmaal op D0 De dieren worden enkele malen kortdurend gefixeerd om klinische inspectie mogelijk te maken (wordt alleen gedaan als afwijkende verschijnselen worden gezien bij een dier).
Wegen.	Bepalen van het lichaamsgewicht door het dier op een weegschaal te zetten.	<ul style="list-style-type: none"> • D0: alle dieren. • Dagelijks 1 maal tijdens de toedieningsperiode van het NSAID (geldt alleen voor alle dieren die NSAID krijgen). • 3 dagen na de start van de behandeling: alle dieren. • 7 dagen na de start van de behandeling: alle (dan nog aanwezige) dieren.
Voeronthouding.	Gedurende maximaal 4 uur wordt voer onthouden aan de dieren. Dit zal zoveel mogelijk gedurende de periode dat de dieren in het donker zitten worden gedaan. Voeronthouding is noodzakelijk om het gewicht van de dieren zuiver vast te kunnen stellen.	Op D0 en 3 & 7 dagen na de start van de behandeling met NSAID bij alle aanwezige dieren.
Kreupelheidsscore	Het dier wordt op een vlakke ondergrond gezet en moet een korte afstand lopen. Het looppatroon wordt door middel van een internationaal erkende score beoordeeld.	Alle aanwezige dieren op D0 en op 3 en 7 dagen na behandeling met het NSAID.
Identificatie.	Aanbrengen van een nummer in de nek.	Eenmaal op D0.
Inoculatie.	60 dieren subcutaan en 60 dieren oraal	Eenmaal op D0
Euthanasie.	Doden waarna aanvullend onderzoek op het gedode dier.	10 dieren op D0 (dit betreft reservedieren). De helft van de dieren 3 dagen na de start van de behandeling. De andere helft van de dieren 7 dagen na de start van de behandeling.

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

Op basis van een powercalculatie is gekeken hoeveel dieren per groep a er minimaal nodig zijn om verschillen in dieren met kreupelheid tussen deze groepen en de referentie groep aan te tonen. Uitgangspunt hierbij is dat er wordt gewerkt met dieren die vrij zijn van Reo virus infectie en niet kreupel zijn voor de infectie met Reo virus (p1). Daarnaast is – gebaseerd op het eerder ontwikkelde model - aangenomen is dat elke dosering Reo virus leidt tot kreupelheid bij tenminste 40% van de geïnoculeerde dieren (p2).

De berekeningen laten zien dat met groepsgroottes van 10 dieren duidelijke verschillen in groepen zijn aan te tonen (Figuur 1). Zo is de power bij 5 kreupele dieren 78% als een REO geïnfecteerde groep wordt vergeleken met de niet-geïnoculeerde controle groep (waarin geen enkel dier kreupel is). Bij deze proef gaat het niet om significante verschillen tussen groepen aan te tonen, maar om een indicatie te krijgen over de te gebruiken dosering Reo virus en de te kiezen toedieningsroute.

Estimated power for a two-sample proportions test
 Fisher's exact test
 Ho: $p_2 = p_1$ versus Ha: $p_2 < p_1$

alpha	alpha_a	power	N	N1	N2	delta	p1	p2
.05	1.8e-06	.9998	20	10	10	-.89	.99	.1
.05	1.8e-06	.9957	20	10	10	-.79	.99	.2
.05	1.8e-06	.9752	20	10	10	-.69	.99	.3
.05	1.8e-06	.9143	20	10	10	-.59	.99	.4
.05	1.8e-06	.7841	20	10	10	-.49	.99	.5
.05	1.8e-06	.5741	20	10	10	-.39	.99	.6
.05	1.8e-06	.3213	20	10	10	-.29	.99	.7
.05	1.8e-06	.1099	20	10	10	-.19	.99	.8

Figuur 1: Power berekening voor het detecteren van verschillen tussen groepen (p_1 : percentage dieren zonder kreupelheid (in het statistische programma kan geen waarde 0 worden ingegeven, vandaar dat de proportie wordt afgerond naar 0.99 is); p_2 : percentage dieren zonder kreupelheid)

B. De dieren

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

- In deze dierproef worden niet genetisch gemodificeerde SPF-vleeskuikens gebruikt. Kippen (vleeskuikens) zijn het doeldier van de NSAID's die worden getest en zijn gevoelig voor infectie met Reo virus.
- De dieren zijn afkomstig van een niet-geregistreerd fokbedrijf.
- SPF-pluimvee: deze dieren zijn vrij van maternale antilichamen tegen Reo virus en het Reo virus zelf. Het voorkomen van maternale antilichamen interfereert met het doel van deze studie (omdat deze de infectie met Reo virus zullen couperen, waardoor ontsteking niet zal optreden).
- Er worden per groep 5 mannelijke en 5 vrouwelijke dieren gebruikt, omdat dit relevant is voor de registratie van het NSAID. Er is geen verschil in het aanslaan van Reo virus infectie tussen mannelijke en vrouwelijk dieren. Hooguit zal kreupelheid bij mannelijke dieren iets eerder worden opgemerkt, omdat deze dieren in het algemeen iets zwaarder zijn dan vrouwelijke dieren.
- Voor deze studie worden 284 vleeskuikens gebruikt met een leeftijd van 1 dag, zodat op D0 (7 dagen leeftijd) er 260 gezonde vleeskuikens geïncubeerd kunnen worden in de studie. De reservedieren die op D0 over zijn worden niet gebruikt, en worden geëuthanaseerd; van 10 reserve dieren wordt als onderdeel van het euthanasieproces het bloed opgevangen zodat de afwezigheid van antilichamen tegen Reo virus kan worden geverifieerd.
- De dieren worden maximaal 21 dagen oud.

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.

Vervanging

Kippen (vleeskuikens) zijn het doeldier van de te onderzoeken NSAID's en gevoelig voor het Reo virus. Het effect van NSAID's op kreupelheid en andere primaire parameters kan alleen in een diermodel worden bepaald en niet met *in vitro* systemen, omdat alle interacties tussen het te onderzoeken NSAID, het dier, het Reo virus en de omgeving alleen in een dier tot uiting komen. Het reeds ontwikkelde model is niet direct bruikbaar voor deze studie, omdat met dat model een andere onderzoeksvraag beantwoord moest worden.

Vermindering en verfijning

- Er worden kippen gebruikt zonder antistoffen tegen het Reo virus die de infectie zouden kunnen remmen en daardoor direct van invloed zijn op de primaire parameters. Hierdoor zijn minder dieren nodig.
- De in deze studie gebruikte Reo virus stam en de doses Reo virus zijn afgeleid van een in beschikbare literatuur beschreven model dat in ons instituut is ontwikkeld. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
gebruikelijke stappen om in virale diermodellen tot een reeks te komen.
- Het Reo virus model is in vergelijking met andere modellen die kreupelheid opwekken bij kippen zoals infectie met bacteriën relatief mild. Daarnaast is bij gebruik van een model met bacteriën een antibioticum noodzakelijk, waardoor het effect van een NSAID niet goed kan worden onderscheiden van het effect van een antibioticum. Bij infectie met Reo virus speelt dit niet, omdat er na infectie een immuunreactie in het dier wordt opgewekt, die geen effect heeft op de mate van kreupelheid en omdat het NSAID geen rechtstreeks effect heeft op de pathogenese en virulentie van het Reo virus.
- Door middel van powerberekeningen is bepaald dat per groep minimaal 10 dieren nodig zijn om verschillen tussen groepen aan te tonen.

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.

De dieren worden in groepen gehuisvest en individueel gevolgd. Pijn en angst als gevolg van het verrichten van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van de studie, maar deze handelingen zullen door bevoegd en bekwaam personeel worden verricht, waardoor het ongerief ten gevolge van deze biotechnische handelingen tot een minimum beperkt worden. Lijden als gevolg van ziekte zal tot een minimum worden beperkt, doordat de doses Reo virus die worden gebruikt zijn gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en een eerder ontwikkeld model, en doordat de dieren na inoculatie meerdere malen per dag worden geobserveerd. De dieren worden niet langer dan nodig na de inoculatie in leven gelaten indien verwacht wordt dat het humane eindpunt zal worden bereikt. Geëuthanaseerde dieren, resten van onderzochte dieren en mest zullen volgens geldende regels worden afgevoerd, zodat er geen nadelige milieueffecten zijn te verwachten.

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.

Niet van toepassing. Het betreft geen wettelijk vereist onderzoek.

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?

X 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.

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

X Nee > Motiveer dan waarom geen pijnverlichtingsmethoden worden toegepast.

Pijn door:

- Percutane inoculatie met behulp van een naald.
-

Deze kortdurende pijnprikkels zijn inherent aan het uitvoeren van handelingen aan de dieren. Pijnstillers zijn voor dergelijke kortdurende ingrepen niet geïndiceerd.

Zes groepen (60 dieren) krijgen na inoculatie met Reo virus geen pijnmedicatie. Pijnmedicatie (al dan niet door NSAID's) heeft effect op de primaire uitkomstparameters doordat ze bijvoorbeeld pijn met als gevolg kreupelheid onderdrukken en zijn daarom in deze dierproef gecontra-indiceerd.

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

Bij 6 groepen is het toedienen van een NSAID bij het optreden van kreupelheid bij 1 van de 20 dieren een onderdeel van de proef om de effectiviteit van het NSAID te testen. Het NSAID wordt via drinkwater toegediend. Omdat gedurende de behandeling met NSAID de wateropname per hok (=groep) nauwkeurig wordt geregistreerd, kan de medicatie met het NSAID accuraat worden ingesteld.

I. Overige aantasting van het welzijn en maatregelen

Welke eventuele andere vormen van welzijnsaantasting worden voorzien?

- Stress door:

- o Fixatie voor het uitvoeren van handelingen.
- o Transport van dieren van hun bekende verblijf naar de eindbestemming (dit duurt 10-15 minuten).
- o Inductie van de verdoving door inhalatie van een O₂-CO₂ gasmengsel (toenemende concentratie CO₂) ten tijde van euthanasie.
- Onthouden van voer gedurende maximaal 4 uur na de reguliere donkerperiode, waarbij het licht uitblijft tot het moment dat de eerste handelingen aan de dieren worden uitgevoerd. Onthouden van voer is belangrijk om op een zuivere wijze het lichaamsgewicht te kunnen vaststellen.
- Reo virus infectie: de klinische verschijnselen behoudens de verwachte kreupelheid blijven na infectie met Reo virus beperkt tot verminderde toename van het lichaamsgewicht (ten opzichte van de toename in lichaamsgewicht die mag worden verwacht bij dieren die niet met Reo virus zijn geïnfecteerd). Omdat er antilichamen worden gevormd tegen het Reo virus, zal het virus na verloop van tijd worden geëlimineerd, maar blijft de kreupelheid bestaan omdat ontstekingsreacties in pezen en peesmembranen zeer langzaam worden opgeruimd. Er is na Reo virus infectie geen toename te verwachten in gevoeligheid voor secundaire infecties.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

De bovengenoemde vormen van welzijnsaantasting door het uitvoeren van (biotechnische) handelingen zijn inherent aan het uitvoeren van deze studie.

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

Vermindering van de ernst van deze effecten wordt bereikt doordat handelingen tot een minimum beperkt worden en alleen worden uitgevoerd door ervaren, getraind, bevoegd en bekwaam personeel.

Het onthouden van voer zal zoveel mogelijk aansluitend aan de donkerperiode van de dieren plaats vinden (tijdens de donkerperiode nemen de dieren nauwelijks/geen voer op).

De dieren worden dagelijks minimaal 1 keer geobserveerd op dierniveau, zodat maatregelen (zoals het uit de proef halen als verwacht wordt dat humane eindpunten zullen worden bereikt) tijdig genomen kunnen worden.

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.

Bol zitten met een ruw verenkleed en het niet meer kunnen vertonen van hun natuurlijke gedrag gedurende 24 uur; niet meer zelfstandig kunnen lopen, staan, eten en drinken. Deze humane eindpunten zijn gemakkelijk herkenbaar door het personeel dat de dieren verzorgt. Na inoculatie met het Reo virus zijn er geen additionele humane eindpunten.

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

Maximaal 10%

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.

Niet Reo geïnfecteerde dieren en Reo geïnfecteerde dieren die worden behandeld met NSAID: licht (58 %). Reo geïnfecteerde dieren die niet worden behandeld met NSAID: matig (42%). Deze inschatting is gebaseerd op de verwachting dat het NSAID werkt.

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.

De dieren moeten aan het einde van de proef worden geëuthanaseerd voor het uitvoeren van postmortaal onderzoek om enkele van de primaire parameters (waaronder bepaling van de dikte van de synovia membraan en aanwezigheid van afwijkingen aan andere organen) vast te kunnen stellen.

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

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:
11 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD426002016734

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: Gezondheidsdienst voor Dieren

Adres: Postbus 9

Postcode en plaats: 7400 AA DEVENTER

Deelnemersnummer: 42600

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 mei 2017 tot en met 1 mei 2019, voor het project "Symptomatische behandeling van kreupelheid bij kippen met ontstekingsremmers." met aanvraagnummer AVD426002016734, volgens advies van [REDACTED]

[REDACTED] Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]

De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 23 maart 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 6 april 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 23 maart 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 22 maart 2017, ontvangen op 23 maart 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 6 april 2017

Aanvraagnummer:
AVD426002016734

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Vaststelling van de dosering Reo virus die bij vleeskuikens kreupelheid en ontsteking veroorzaakt voor gebruik in een model om de werking van NSAID's hiertegen te bepalen.				
	Kippen / SPF vleeskuikens	270	42% Matig 58% Licht	
3.4.4.2 Dose-response bepaling van een [REDACTED] NSAID [REDACTED] op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.				
	Kippen / SPF-vleeskuikens	220	36% Matig 64% Licht	
3.4.4.3 Dose-response bepaling van een [REDACTED] NSAID [REDACTED] op de symptomatische behandeling van Reo virus geïnduceerde locomotie afwijkingen bij vleeskuikens.				
	Kippen / SPF-vleeskuikens	220	36% Matig 64% 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:
AVD426002016734

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:

AVD426002016734

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:
AVD426002016734

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.

Inventaris Wob-verzoek W17-09									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2017816								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x		x	x	
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven 1 en 2				x		x	x	
5	DEC-advies				x		x	x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Verzoek aanvulling aanvraag				x		x	x	
8	Bijlage beschrijving dierproeven 2 nieuw				x		x	x	
9	Advies CCD		x						x
10	Beschikking en vergunning				x		x	x	

09 FEB 2017



Centrale Commissie Dierproeven

AVD401002017 816

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.
• Meer informatie over de voorwaarden vindt u op de website www.centralecommissiedierproeven.nl.
• Of bel met 0900-2800028 (10 ct/min).

1 Gegevens aanvrager

1.1 Heeft u een deelnemernummer van de NVWA?
1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
1.3 Vul de gegevens van het postadres in.
1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.
1.5 (Optioneel) Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.

- 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 checked="" 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 | 2 - 1 - 2017 |
| Einddatum | 31 - 12 - 2019 |
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Efficacy of RVFV-4s vaccine
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Werkzaamheid van het RVFV-4s vaccin
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- | | |
|-------------|--|
| Naam DEC | DEC-WUR |
| Postadres | Droevendaalsesteeg 4, 6708 PB Wageningen |
| E-mailadres | DEC@wur.nl |

**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.	Efficacy of RVFV-4s vaccine

2 Categories

2.1	Please tick each of the following boxes that applies to your project.	<input type="checkbox"/> Basic Research <input checked="" type="checkbox"/> Translational or applied research <input type="checkbox"/> Regulatory use of routine production <input type="checkbox"/> Research into environmental protection in the interest of human or animal health or welfare dier <input type="checkbox"/> 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.
-

Rift Valley fever (RVF) is a vector borne disease caused by the Rift Valley fever virus (RVFV). The genome of the virus consists of 3 negative-sense RNA molecules. The small (S) segment encodes for the nucleocapsid protein and the interferon antagonist NSs. The medium (M) segment encodes for the structural glycoproteins Gn and Gc. The large (L) segment encodes for the viral polymerase.

Sheep are [REDACTED] to severe disease. Infection of adult sheep usually results in about 20% mortality whereas the mortality rate in newborns can reach 100%. An important feature of RVF outbreaks are the so-called "abortion storms" in which almost all pregnant ewes abort. Clinical symptoms in other ruminants (goats, cattle) are usually less severe, although abortions and death also occurs in herds of these animals. The most important clinical symptoms in adult animals are fever, drop in milk yield, diarrhea and anorexia.

RVF is a zoonosis (a disease which also affects humans) with potential serious consequences. Human infections usually manifests as a transient, flu-like febrile illness with symptoms including fever, headache, muscle pains, nausea and general weakness. In a small percentage of cases, **additional** complications develop. The most common complication is temporary or permanent blindness as a result from retinal damage. In rare occasions, patients develop meningitis or haemorrhagic fever. About 1-2 % of infected humans does not survive the infection.

RVFV is currently endemic to Africa, the Arabian Peninsula and several islands located off the coast of Southern Africa, including Madagascar. The largest epidemics generally occur in East-Africa. Eradication of RVFV is difficult because the virus circulates between wild- and domesticated ruminants and several species of mosquito vectors. RVFV can be introduced into Europe via infected mosquitoes or, less likely, by introduction of an infected animal. It is therefore important that vaccines become available that can be used to prevent or control potential future outbreaks in Europe.

[REDACTED] The inactivated vaccine can be applied safely during all physiological stages **of an animal**, but requires repeated vaccinations for optimal efficacy. This vaccine is therefore not optimally suited for controlling outbreak situations. One live-attenuated vaccine is based on the Smithburn virus, which contains attenuating mutations across its genome, and another live attenuated vaccine is based on the Clone 13 virus, which lacks 70% of the NSs gene (the most important virulence factor of the virus).

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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?

The overall goal of this project is to develop a RVFV-4s based vaccine that is effective in sheep lambs, goat lambs, calves and pregnant ewes and that can be produced on [Redacted]. In addition, we want to test whether vaccination also prevents transmission by mosquitoes.

3.3 Relevance

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

At this moment there are no RVF vaccines registered for use in Europe. A RVFV incursion in Europe will cause tremendous **problems** to the agricultural community due to **animal welfare problems as well as major production losses**. Moreover, a RVFV epidemic in animals will form a major threat to public health due to the zoonotic character of the virus. This project intends to develop a RVFV vaccine that is effective in several major target species thereby enabling efficient control of RVF outbreaks in the future.

3.4 Research Strategy

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

To assess the efficacy of RVFV-4s vaccines in primary target species, vaccination/challenge experiments will be performed with sheep lambs, goat lambs, calves and pregnant ewes. The animals will be vaccinated either once or twice (prime-boost) via intramuscular route before being challenged with wild-type virus. Clinical signs and body temperatures will be determined daily during the entire course of the experiment. Wild-type virus infection generally induces fever for several days. [REDACTED]

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.

In the first part of this project several RVFV-4s variants (max. 2), that are produced on different cell substrates, will be evaluated in a vaccination trial for their ability to protect young sheep. Protection and immune responses will be compared to those elicited by the RVFV-4s vaccine tested previously (benchmark vaccine). When any of the new variants are significantly less efficacious compared to the benchmark RVFV-4s vaccine, as determined by comparing virus titers, fever and mortality after challenge, this will be considered as a "no go" for continuation with this vaccine candidate.

In the second part of the project and based on the results of the first part, the most promising RVFV-4s variant will be chosen for further development. Most promising means, similar or better efficacy compared to the benchmark RVFV-4s vaccine in combination with improved growth on cell substrates that are suitable for production by industry. Experiments with the best candidate will be performed to assess the optimal vaccination regimen (single, versus prime-boost vaccination) and dose (high or low) in sheep lambs, goat lambs, calves and pregnant ewes. [REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

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

In the first part of the project we will select the most promising RVFV-4s variant for further development. The variant should be able to induce protective immunity in [Redacted] Since the RVFV-4s vaccine should eventually be applied in sheep, goats and cattle we will subsequently focus on the most optimal vaccination strategy for each species thereby focussing on vaccination regimen (single vaccination or prime/boost) and dose (high or low). In addition, we will evaluate whether the RVFV-4s vaccine prevents RVFV-induced abortion in the most susceptible target species; pregnant sheep. [Redacted]

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	Efficacy of RVFV-4s vaccine in young animals
2	Efficacy of RVFV-4s vaccine in pregnant ewes

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.	Stichting Wageningen Research	
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 Efficacy of RVFV-4s vaccine in young animals

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.

To assess the efficacy of RVFV-4s vaccines in primary target species, vaccination/challenge experiments will be performed with sheep lambs, goat lambs and calves. The animals will be vaccinated either once or twice (prime-boost) via intramuscular route before being challenged with wildtype virus.

In the first part of the project several RVFV-4s variants (max. 2), that differ in their *in vitro* growth (production) properties, will be evaluated in a vaccination trial for their ability to protect [REDACTED]. Protection and immune responses will be compared to the RVFV-4s vaccine tested previously [1].

In the second part of the project and based on the results of the first part [REDACTED] one RVFV-4s variant will be chosen for further development. Optimal vaccination regimen (single, versus prime-boost vaccination) and dose (high or low) will be assessed in sheep lambs, goat lambs and calves.

Finally the preferred RVFV-4s vaccine will be produced at large scale (industrial scale) and re-evaluated for its potency using the optimal dose and vaccination regimen as determined in the second part of the project.

Apart from protection from disease, a RVF vaccine should also protect against transmission via [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

In all experiments, rectal temperatures and clinical signs will be monitored daily. Animals will be vaccinated via intramuscular route and challenged via the intravenous route. Serum blood (max. 9 ml) will be collected weekly during the entire course of the experiments and will be used to monitor antibody responses. After challenge, EDTA blood samples (max. 9 ml) will be taken [REDACTED]

[REDACTED]

Furthermore, [REDACTED]

[REDACTED]

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

The most important read-out parameter to determine the efficacy of RVFV vaccines in target animals (sheep, goats and cattle) is prevention/reduction of viremia. Viremia is measured as viral RNA load in the blood (log RNA copies/ml). The number of RNA copies in the blood will be compared between vaccinated animals and the non-vaccinated control animals. The standard deviation of viremia in sheep is about 1.1 log. We want to be able to show at least an effect of 2 log reduction in viremia by the vaccination. Therefore, with a power of 90% and an alpha of 0.05, each group should contain at least 8 animals.

B. The animals

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

We use sheep, cattle and goats because these species are primary target species of RVFV. We use relatively young animals since they are more susceptible to disease than adult animals. Sheep and goat lambs will be between 8 and 17 weeks old and calves will be between 3 and 12 weeks old.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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.

Replacement: Although we have various RVFV-4s variants which all potentially could be used as a vaccine we will solely test RVFV-4s variants that show optimal in vitro growth. Reduction: Experiments will be combined as much as possible to reduce the amount of positive control groups.

Refinement: Previous experiments have shown that the intramuscular vaccination route results in a more robust humoral immune response compared to the subcutaneous route. In all these studies we will only test the intramuscular vaccination route.

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

HEPs are defined to reduce unnecessary suffering of animals. There will be no adverse effect on the environment because of the BSL-3 facilities/containment.

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.

We already performed a vaccination trial with a RVFV-4s vaccine in lambs in 2015. Unfortunately, this vaccine does not grow efficiently on cells suitable for industrial scale production. In this study we will evaluate RVFV-4s variants that do grow efficiently on cells suitable for industrial scale production and compare their efficacy to the reference vaccine developed in 2015.

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.

In the BSL3 facilities a minimum of bedding material (irradiated sawdust) is used. The reason for using a minimum of bedding is that, due to the BSL3 containment, all bedding has to be autoclaved before it can be disposed. Restricted autoclaving capacity forces us to use a minimum of bedding just enough to absorb urine and keep the stable as clean as possible.

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.

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

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.

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?

All animals will experience some discomfort and stress during rectal temperature measurement and blood sampling. Mortality in young sheep of unvaccinated animals is generally between 20-40%, of which most are euthanized when a humane end-point is reached. Disease in sheep lambs

manifests as fever, accelerated respiration, anorexia and weakness. Disease in goats and cattle is expected to be similar, but less severe without mortality. Animals may experience some discomfort from the mosquito feeding but this does not alter the classification of the overall discomfort.

Explain why these effects may emerge.

RVFV is a hepatotropic virus that severely affects the liver. Mortality among lambs is generally associated with severe liver necrosis and shock. Calves are not expected to succumb to the infection.

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

To minimize severity of suffering, diseased animals will be euthanized when a humane end-point is reached. After challenge, the animals will be clinically observed two times a day to ensure that HEP's are acknowledged in time. Anti-inflammatory drugs to alleviate fever cannot be administered because they may interfere with virus replication and have an effect on body temperatures/ fever which are important read-out parameters. Humane end points are defined and discussed below.

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.

For all animals (sheep lambs, goat lambs, calves) the human endpoints are similar. Sheep: the humane end-point will be reached when: 1) the animal is recumbent and does not rise even after stimulation 2) the animal is unable to drink (when offered on site) 3) the animal is lethargic (listless, apathic, non-responsive to stimuli) for maximally 1 day.

Indicate the likely incidence.

From previous experiments we estimate that the likelihood of the humane endpoints being reached in the unvaccinated control animals is 20-40% in sheep lambs. From previous experiments and the literature we estimate that the likelihood of the humane endpoints being reached in goat lambs and calves is below 10%.

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).

Rectal temperature measurements, injections (i.m. and i.v.) and blood collection are considered to comprise mild discomfort. The clinical symptoms of animals that undergo a RVFV infection are classified as moderate, because correct implementation of the HEP's will avoid severe discomfort. Feeding of mosquitoes on the animals is believed to give mild discomfort.

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.

The animals are infected with a hBSL3 agent and are not allowed to leave the premises alive. In addition, tissues will have to be collected from the animals at the end of the experiment.

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.	Stichting Wageningen Research	
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 Efficacy of RVFV-4s vaccine in pregnant ewes

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.

RVFV causes abortion in pregnant sheep through placental passage of the virus and infections of the fetuses. [REDACTED]

The vaccine will be tested:

a) as single vaccination versus prime/boost vaccination b) As "small scale" and "industrial scale" produced vaccine

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

Ewes will be vaccinated during pregnancy with RVFV-4s vaccine (1 ml intramuscularly). In prime boost experiments a second vaccination (1 ml intramuscularly) will be applied. Three weeks after the final vaccination, all animals will be challenged intravenously with virulent RVFV and [REDACTED]

Rectal temperatures will be measured daily. The animals will be checked for clinical symptoms every day, with an intensification to twice a day after challenge. Special attention will be paid to signs of (imminent) abortion such as vaginal discharge or swelling of the vulva. [REDACTED]

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

B. The animals

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

Sheep is the major target species for RVF vaccination and the species which is most susceptible to abortion due to RVFV infection.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

Replacement: In these experiment we will solely solely focus on one RVFV-4s variant that shows optimal in vitro growth and efficacy in young animals, as determined with the experiments performed within attachment 1. Reduction: Experiments will be combined as much as possible to reduce the amount of positive control groups. Refinement: Previous experiments have shown that the intramuscular vaccination route results in a more robust humoral immune response compared to the subcutaneous route. In all these studies we will only test the intramuscular vaccination route.

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

Blood sampling is kept to a minimum to minimize the total discomfort which is caused by the blood sampling procedure.

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.

The RVFV-4s vaccine is a new and recently developed vaccine which has never been tested for its efficacy in pregnant ewes.

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

F. Accommodation and care

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

In the BSL3 facilities a minimum of bedding material (irradiated sawdust) is used. The reason for using a minimum of bedding is that, due to the BSL3 containment, all bedding has to be autoclaved before it can be disposed. Restricted autoclaving capacity forces us to use a minimum of bedding just enough to absorb urine and keep the stable as clean as possible.

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.

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

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.

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?

Sheep will experience mild discomfort and stress during rectal temperature measurements and blood sampling. Adult sheep usually show mild clinical symptoms after infection with RVFV. These symptoms comprise high (but short) fever, dullness and decreased appetite during 2-3 days. However, pregnant sheep will almost certainly abort which is the main cause of discomfort and is classified as moderate.

Explain why these effects may emerge.

RVFV is a hepatotropic virus that causes hepatitis. In adult animals, the hepatitis is less severe than in young animals hence the lesser degree of clinical symptoms. Recovery in adult animals is usually swift after 2-3 days. However, RVFV can also pass the placenta in pregnant animals followed by infection of the fetuses in utero, causing fetal death and abortion.

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

To minimize severity of discomfort, the animals will be euthanized when abortion is evident or when abortion has occurred.

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.

When abortion is evident or when abortion has occurred, this will be considered a HEP. Although we do not expect the following symptoms to occur, additional HEP's are defined when: 1) The animal is recumbent and does not rise even after stimulation 2) The animal is unable to drink (when offered on site) 3) The animal is lethargic for maximally 1 day

Indicate the likely incidence.

In the unvaccinated sheep, incidence of abortion will be almost 100%. We expect that vaccinated ewes will not abort, but this cannot be stated with any certainty. The occurrence of other clinical symptoms (slight fever, dullness, decreased appetite) are unlikely to reach the HEP stage.

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).

Due to rectal temperature measurement, blood sampling and injections (i.m. and i.v.) the discomfort of the ewes in the vaccinated group is classified as mild. Because of the possibility of mild clinical symptoms and the almost certain occurrence of abortion, the discomfort of the unvaccinated control ewes is classified as moderate.

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.

The animals are infected with RVFV which is a zoonotic, mosquito-transmitted virus that is currently not present in the Netherlands. The animals cannot be kept alive because they would pose a potential threat to humans or livestock. In addition, we will need to collect tissue samples from the ewes and fetuses to measure the RVFV titers in the organs or demonstrate absence of RVFV.

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
13 maart 2017

ONDERWERP
aanvraag projectvergunning
AVD401002017816

ONS KENMERK
AVD401002017816

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 "Efficacy of RVFV-4S vaccine"

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: AVD401002017816
2. Titel van het project: Efficacy of RVFV-4S vaccine
3. Titel van de NTS: Werkzaamheid van het RVFV-4S vaccin
4. Type aanvraag: nieuwe aanvraag
5. Contactgegevens DEC:
DEC-WUR
[Redacted]
Secretaris: dec@wur.nl
6. Adviestraject
Ontvangen door DEC: 07-02-2017
Aanvraag compleet: 07-02-2017
In vergadering besproken: 20-02-2017
Termijnonderbreking(en) van / tot: 20-02-2017 tot 28-02-2017
Aanpassing aanvraag: 28-02-2017
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: 22-02-2017
Gestelde vragen en antwoorden:
 - *M.b.t. het projectvoorstel:* De DEC wil dat de onderzoeker een prioritering aangeeft in de volgorde van categorieën van dieren die onderzocht worden en de go/no go's die gehanteerd worden om te besluiten een volgende diercategorie in het onderzoek te betrekken. Met name wanneer blijkt dat alleen kalveren of geitenlammeren beschermd zijn wil de DEC beschreven zien wat het vervolgtraject is.
We hebben in het gewijzigde projectplan onder outline nog duidelijker aangegeven wanneer een volgende diercategorie wordt betrokken bij het onderzoek.
Dat het vaccin alleen in kalveren of geitenlammeren zou werken is niet aan de orde aangezien in deel 1 van het project de beoogde vaccins al in schapenlammeren worden getest. Indien er in schapenlammeren

- onvoldoende bescherming wordt gevonden zal deel 2, waarin experimenten met kalveren en geitenlammeren worden beoogd, niet worden uitgevoerd.*
- *M.b.t. de bijlagen:* De onderzoeker moet de HEP's verduidelijken. De tijdsduur van de klinische verschijnselen moet opgenomen worden. Ook wil de DEC weten of de HEP's eerder gesteld kunnen worden. Opgemerkt wordt dat het cumulatieve ongerief maximaal "matig" is. De HEP's moeten zodanig gehanteerd worden dat het ongerief dat het dier ondervindt niet hoger wordt dan "matig".
We hebben de HEP's in beide bijlages nog verder geconcretiseerd zodat duidelijker te interpreteren valt dat het cumulatieve ongerief maximaal "matig" is. Alle dieren worden tweemaal per dag klinisch beoordeeld om te bepalen of een HEP is bereikt. Het eerder stellen van de HEP's is vooralsnog niet mogelijk omdat er voorafgaand aan een HEP doorgaans geen voorspellende andere klinische verschijnselen waar te nemen zijn.
 - *M.b.t. de bijlagen:* De onderzoeker moet de passage over vervanging aanpassen: nu wordt gesproken over een ander vaccin terwijl dit zou moeten gaan over het vervangen door bijv. proefdiervrije technieken.
We hebben de passage over vervangen nu aangepast naar onderstaande: We want to measure the protective effect of vaccination against a RVFV challenge. There is no in vitro substitute for these kind of experiments.
 - *M.b.t. de bijlagen:* Verfijning: De tekst die de onderzoeker heeft geschreven heeft niet met verfijning te maken. De DEC verzoekt de onderzoeker dit aan te passen en in te gaan op de mogelijkheden van verfijning.
We hebben onder verfijning nu de volgende tekst toegevoegd: The amount of blood sampling in the second week post challenge is reduced compared to previous experiments because peak viremia is almost always observed in the first week post challenge.
 - *M.b.t. alle documenten:* In de NTS wordt informatie gegeven die elders in de projectaanvraag niet of niet duidelijk vermeld staat. Bijv. dat het vaccin enkel voor de Europese markt ontwikkeld wordt.
We hebben niet duidelijk naar voren laten komen dat het vaccin ook voor endemische gebieden wordt ontwikkeld. We hebben de beoogde markten nu beter beschreven onder "Relevance"
 - Ook worden in de bijlage niet de 108 foetussen genoemd.
Deze zijn wel genoemd alleen zijn ze opgesplitst naar beoogd ongerief categorie.
 - De DEC adviseert de onderzoeker om de NTS nogmaals na te lopen en te vergelijken met de projectbeschrijving/bijlagen.
We hebben de NTS nogmaals doorgelopen en het één en ander aangepast conform de projectomschrijving/bijlages.
 - De DEC is van mening dat het onderzoek alleen meerwaarde heeft als de informatie die het onderzoek oplevert breed beschikbaar is (het mag niet "op de plank blijven liggen") en stelt als voorwaarde voor een positief dat de onderzoeker de resultaten van het onderzoek breed publiceert zodat men ook buiten Europa de resultaten kan gebruiken voor het ontwikkelen van effectieve vaccins.
Het project waarbinnen dit onderzoek plaatsvindt stimuleert publicatie van de onderzoeksresultaten. We hebben nu in het projectvoorstel en de NTS onder doel aangegeven dat de resultaten van de experimenten zullen worden gepubliceerd.
Gesignaleerd dilemma: Uit het project valt op te maken dat het te ontwikkelen vaccin enkel voor een uitbraak in Europa gereserveerd zal worden. In Afrika is RVFV momenteel een actueel probleem. De DEC vindt het moreel niet juist dat het nu te ontwikkelen vaccin niet voor Afrika beschikbaar zal komen. Het nut van het gebruik van proefdieren zou groter zijn wanneer het vaccin ook buiten Europa vermarkt zou worden. De DEC concludeert dat men, zonder de kosten van een registratietraject, een vaccin beschikbaar wil hebben dat in geval van uitbraak, met een ontheffing voor een experimenteel vaccin, ingezet kan worden in Europa.
Wellicht niet goed naar voren gekomen uit de aanvraag maar het is zeker de bedoeling dat het te ontwikkelen vaccin ook in Afrika gebruikt

gaat worden. We hebben het tweeledige gebruik van het te ontwikkelen vaccin nu beter uiteengezet onder "Relevance".

De antwoorden hebben geleid tot aanpassing van de aanvraag.

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, gesignaleerd 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 onderzoeken van de effectiviteit van een RVFV-vaccin
Het uiteindelijke doel van de aanvraag is dat dieren worden beschermd tegen RVFV waarbij een uitbraak gecontroleerd kan worden en voorkomen kan worden dat mensen besmet 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 en hun morele waarden in het project zijn:
 - Proefdieren: aantasting van welzijn en integriteit
 - Doeldieren: bescherming tegen RVFV
 - Veehouder: economisch belang
 - Onderzoeker/CRO: economisch belang
 - Farmaceutische industrie: economische belang
 - Maatschappij: economisch belang door het voorkomen van een RVFV-uitbraak
6. Voor zover de DEC dat kan inschatten is er geen aanleiding om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken.

Proefopzet en haalbaarheid

7. De DEC heeft 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 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 geen sprake van bijzonderheden op het gebied van categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren.
10. De dieren worden gehuisvest en verzorgd op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen om bijlage III van richtlijn 2010/63/EU.
11. De DEC stelt vast dat een cumulatieve inschatting van ongerief als "matig" realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Ongerief in de experimenten zal bestaan uit: temperaturen, toedienen van vaccin en challengevirus, bloedafname en verschijnselen RVFV-infectie. De DEC verwacht dat wanneer de dieren beschermd zijn dat dit ongerief niet gehaald wordt en dat men uitgaat van een "worst case scenario".
12. Naast ongerief is er sprake van aantasting van integriteit van de oöien door het optreden van abortus.

DATUM

13 maart 2017

ONS KENMERK

AVD401002017816

PAGINA

3 van 5

13. De DEC heeft vastgesteld dat, na aanpassing n.a.v. vragen van de DEC, de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en dat goed is ingeschat welk percentage van de dieren een humaan eindpunt zal bereiken.

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.
15. De DEC heeft vastgesteld dat de onderzoeker voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er optimaal tegemoet gekomen wordt aan de vereiste van vermindering van dierproeven. De onderzoeker heeft extra dieren aangevraagd om in geval van onvoorziene omstandigheden nog voldoende dieren beschikbaar te hebben voor herhaling van (een deel van) het onderzoek. De DEC gaat hiermee akkoord. De IvD zal per experiment moeten bepalen of het aantal dieren noodzakelijk is voor het behalen van het doel van het experiment.
16. De DEC heeft vastgesteld dat het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven. De DEC ziet geen extra mogelijkheden voor verfijning, anders dan die de onderzoeker nu toepast.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

18. Met uitzondering van de experimenten met drachtige oöien worden beide seksen in gelijke mate ingezet. De keuze voor drachtige oöien is onderbouwd en valide. Omdat het hier dieren afkomstig uit de gangbare praktijk betreft heeft dit geen surplusdieren tot gevolg.
19. De dieren worden gedood in het kader van het project. De dieren zijn besmet met RVFV en een andere bestemming of hergebruik is derhalve niet mogelijk. 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 of de beschikbaarheid van een effectief RVFV vaccin het gebruik van proefdieren met matig ongerief kan rechtvaardigen.
2. In de beoordeling heeft de DEC geconstateerd dat het hier gaat om een aanvraag met voldoende samenhang. In de afweging is meegewogen dat er nu geen acuut gezondheidsprobleem is. Daarmee is het belang voor de meeste partijen in de huidige context gering. Tegelijk herkent de DEC de mogelijke dreiging van een uitbraak en ziet de meerwaarde van het ontwikkelen van een vaccin. Als het project zijn doel bereikt en er sprake is van een reële verwachting van een uitbraak in Europa schat de DEC de bescherming tegen RVFV voor de doeldieren als een substantieel doel. Daarnaast kan in dat geval ook het commerciële belang voor de farmaceutische industrie als substantieel worden beoordeeld. Ook voor de diersector is het belang in potentie zeer groot wanneer er sprake is van een uitbraak en dit het stopzetten van export tot gevolg heeft. Het gaat dan om economische belangen. Voor de mens is het belang minder groot. Er is sprake van een beperkt gezondheidsbelang, omdat de ziekte bij mensen in het algemeen gepaard gaat met griepachtige verschijnselen en slechts in een klein aantal gevallen complicaties geeft. Tot slot kunnen de resultaten van dit onderzoek relevant zijn voor onderzoekers in Afrika of die zich richten op de gezondheidsproblemen met RVFV in Afrika. De DEC acht dit –gezien de actuele dreiging op dat continent – een substantieel belang.

3. Op basis hiervan is de DEC van mening dat in het ongerief voor deze proefdieren te verdedigen is en dat er in dit stadium geen mogelijkheden zijn op het terrein van vermindering van het aantal dieren en verfijning van de aanvraag. De DEC heeft echter bij dit oordeel een voorwaarde geformuleerd. Zij is van mening dat het onderzoek alleen meerwaarde heeft als de informatie die het onderzoek oplevert breed beschikbaar is (het mag niet "op de plank blijven liggen") en stelt als voorwaarde bij een positief advies, dat de onderzoeker de resultaten van het onderzoek breed publiceert zodat men ook buiten Europa de resultaten kan gebruiken voor het ontwikkelen van effectieve vaccins. Met inachtneming van bovengenoemde voorwaarde kan de centrale morele vraag met "ja" beantwoord worden.

DATUM

13 maart 2017

ONS KENMERK

AVD401002017816

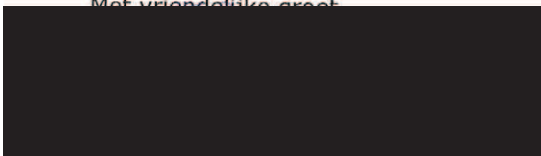
PAGINA

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. Onderstaande knelpunten/dilemma's zijn naar voren gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag:
 - Uit het project valt op te maken dat het te ontwikkelen vaccin enkel voor een uitbraak in Europa gereserveerd zal worden. In Afrika is RVFV momenteel een actueel probleem. De DEC vindt het moreel niet juist dat het nu te ontwikkelen vaccin niet voor Afrika beschikbaar zal komen. Het nut van het gebruik van proefdieren zou groter zijn wanneer het vaccin ook buiten Europa vermarkt zou worden. De DEC concludeert dat men, zonder de kosten van een registratietraject, een vaccin beschikbaar wil hebben dat in geval van uitbraak, met een ontheffing voor een experimenteel vaccin, ingezet kan worden in Europa. Antwoord van de onderzoeker maakt duidelijk dat dit dilemma niet speelt en dat het vaccin ook voor de Afrikaanse markt beschikbaar komt.

Met vriendelijke groet



secretaris DEC WUR



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen Research

[Redacted]

Postbus 59

6700 AW 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
AVD401002017816

Bijlagen

2

Datum 9 februari 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 8 februari 2017. Het gaat om uw project "Efficacy of RVFV-4s vaccine". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD401002017816. 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).

Datum:

9 februari 2017

Aanvraagnummer:

AVD401002017816

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
9 februari 2017
Aanvraagnummer:
AVD401002017816

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [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

Over uw project

Geplande startdatum: 2 januari 2017
Geplande einddatum: 31 december 2019
Titel project: Efficacy of RVFV-4s vaccine
Titel niet-technische samenvatting: Werkzaamheid van het RVFV-4s vaccin
Naam DEC: DEC-WUR
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: [REDACTED]
Functie: [REDACTED]
Plaats: Wageningen
Datum: 8 februari 2017



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Wageningen University & 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
AVD401002017816
Bijlagen
2

Datum 9 februari 2017
Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 9 februari 2017
Vervaldatum: 11 maart 2017
Factuurnummer: 170816
Ordernummer: WUR103-4075

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD401002017816	€ 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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen Research

[Redacted]

Postbus 59

6700 AW 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

AVD401002017816

Datum 31 maart 2017

Betreft aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted]

Op 8 februari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Efficacy of RVFV-4s vaccine" met aanvraagnummer AVD401002017816. In uw aanvraag zitten voor ons nog enkele onduidelijkheden. In deze brief leest u wat wij nog nodig hebben en wanneer u een beslissing kunt verwachten.

Welke informatie nog nodig

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

Onduidelijkheden

In bijlage 3.4.4.2 van uw aanvraag beschrijft u 108 foetussen. Bij vraag K beschrijft u echter alleen het ongerief voor de schapen. Kunt u vraag K aanvullen met een ongeriefsinschatting voor de foetussen? Is dit matig voor de foetussen van de controledieren en licht voor de foetussen van de gevaccineerde dieren (is dit wat u bedoelt onder de kolom "origin" bij vraag B)?

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 brief op. U kunt dit aanleveren via NetFTP. Stuurt u het per post op, gebruik dan het formulier dat u bij deze brief krijgt.

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.

Datum:

31 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD401002017816

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

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.	<table border="1"><tr><td>Serial number 2</td><td>Type of animal procedure Efficacy of RVFV-4s vaccine in pregnant ewes</td></tr></table>	Serial number 2	Type of animal procedure Efficacy of RVFV-4s vaccine in pregnant ewes
Serial number 2	Type of animal procedure Efficacy of RVFV-4s vaccine in pregnant ewes			

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.

RVFV causes abortion in pregnant sheep through placental passage of the virus and infections of the fetuses. [REDACTED]

The vaccine will be tested:

a) as single vaccination versus prime/boost vaccination b) As "small scale" and "industrial scale" produced vaccine

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

Ewes will be vaccinated during pregnancy with RVFV-4s vaccine (1 ml intramuscularly). In prime boost experiments a second vaccination (1 ml intramuscularly) will be applied. Three weeks after the final vaccination, all animals will be challenged intravenously with virulent RVFV and [REDACTED]

Rectal temperatures will be measured daily. The animals will be checked for clinical symptoms every day, with an intensification to twice a day after challenge. Special attention will be paid to signs of (imminent) abortion such as vaginal discharge or swelling of the vulva. [REDACTED]

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

B. The animals

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

Sheep is the major target species for RVF vaccination and the species which is most susceptible to abortion due to RVFV infection.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

Replacement: We want to measure the protective effect of vaccination against a RVFV challenge. There is no in vitro substitute for these kind of experiments. Reduction: Experiments will be combined as much as possible to reduce the amount of positive control groups. Refinement: The amount of blood sampling in the second week post challenge is reduced compared to previous experiments because peak viremia is almost always observed in the first week post challenge.

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

HEPs are defined to reduce unnecessary suffering of animals. There will be no adverse effect on the environment because of the BSL-3 facilities/containment.

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.

The RVFV-4s vaccine is a new and recently developed vaccine which has never been tested for its efficacy in pregnant ewes.

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.

In the BSL3 facilities a minimum of bedding material (irradiated sawdust) is used. The reason for using a minimum of bedding is that, due to the BSL3 containment, all bedding has to be autoclaved before it can be disposed. Restricted autoclaving capacity forces us to use a minimum of bedding just enough to absorb urine and keep the stable as clean as possible.

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.

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

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.

The animals will experience some pain during the injections and blood sampling but this cannot be avoided or relieved. Anti-inflammatory drugs to alleviate fever will not be administered because this may interfere with virus replication and body temperature/fever. In addition, any medication may have an influence on the fetuses in utero.

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?

Sheep will experience mild discomfort and stress during rectal temperature measurements and blood sampling. Adult sheep usually show mild clinical symptoms after infection with RVFV. These symptoms comprise high (but short) fever, dullness and decreased appetite during 2-3 days. However, pregnant sheep will almost certainly abort which is the main cause of discomfort and is classified as moderate.

Explain why these effects may emerge.

RVFV is a hepatotropic virus that causes hepatitis. In adult animals, the hepatitis is less severe than in young animals hence the lesser degree of clinical symptoms. Recovery in adult animals is usually swift after 2-3 days. However, RVFV can also pass the placenta in pregnant animals followed by infection of the fetuses in utero, causing fetal death and abortion.

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

To minimize severity of discomfort, the animals will be euthanized when abortion is evident or when abortion has occurred.

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.

When abortion is evident or when abortion has occurred, this will be considered a HEP. Although we do not expect the following symptoms to occur, additional HEP's are defined when: 1) the animal is recumbent and does not rise even after stimulation for one observation 2) the animal is unable to drink (when offered on site) for one observation 3) the animal is lethargic (listless, apathic, non-responsive to stimuli) for one observation Of note: post challenge animals will be clinically examined twice a day.

Indicate the likely incidence.

In the unvaccinated sheep, incidence of abortion will be almost 100%. We expect that vaccinated ewes will not abort, but this cannot be stated with any certainty. The occurrence of other clinical symptoms (slight fever, dullness, decreased appetite) are unlikely to reach the HEP stage.

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).

Due to rectal temperature measurement, blood sampling and injections (i.m. and i.v.) the discomfort of the ewes in the vaccinated group is classified as mild. Because of the possibility of mild clinical symptoms and the almost certain occurrence of abortion, the discomfort of the unvaccinated control ewes is classified as moderate. The discomfort of the fetuses from the unvaccinated ewes is classified as moderate and the discomfort of the fetuses of the vaccinated animals is classified as minor.

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.

The animals are infected with RVFV which is a zoonotic, mosquito-transmitted virus that is currently not present in the Netherlands. The animals cannot be kept alive because they would pose a potential threat to humans or livestock. In addition, we will need to collect tissue samples from the ewes and foetuses to measure the RVFV titers in the organs or demonstrate absence of RVFV.

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



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Stichting Wageningen Research

Postbus 59

6700 AW 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

AVD401002017816

Bijlagen

1

Datum 10 april 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte

Op 8 februari 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Efficacy of RVFV-4s vaccine" met aanvraagnummer AVD401002017816. Wij hebben uw aanvraag beoordeeld.

Op 5 april 2017 heeft u uw aanvraag aangevuld. De ongeriefsclassificatie voor de foetussen is op ons verzoek toegevoegd aan de bijlage.

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 "Efficacy of RVFV-4s vaccine" starten. De vergunning wordt afgegeven van 10 april 2017 tot en met 31 december 2019.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Wij hebben advies gevraagd bij de Dierexperimentencommissie DEC-WUR. Dit advies is opgesteld op 13 maart 2017. 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 20 maart en 29 maart 2017 heeft de DEC gereageerd op onze vragen. Op 20 maart heeft de DEC een nieuwe versie van de projectaanvraag toegezonden. Op 29 maart heeft de

DEC haar advies aangevuld en gesteld dat zij de onderbouwing voor het niet toepassen van pijnbestrijding afdoende vindt.

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:
10 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD401002017816

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
namens deze:



Algemeen Secretaris

Bijlagen:

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

Datum:
10 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD401002017816



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 AW WAGENINGEN

Deelnemersnummer: 40100

deze projectvergunning voor het tijdvak 10 april 2017 tot en met 31 december 2019, voor het project "Efficacy of RVFV-4s vaccine" met aanvraagnummer AVD401002017816, volgens advies van Dierexperimentencommissie DEC-WUR. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker. De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 8 februari 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 5 april 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 14 maart 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 13 maart 2017, ontvangen op 14 maart 2017.
 - d De aanvullingen op uw aanvraag, ontvangen op 5 april 2017

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
3.4.4.1 Efficacy of RVFV-4s vaccine in young animals				
	Schapen (Ovis aries) /	144	100% Matig	
	Geiten (Capra aegagrus hircus) /	112	100% Matig	
	Runderen (Bos taurus) /	112	100% Matig	
3.4.4.2 Efficacy of RVFV-4s vaccine in pregnant ewes				
	Schapen (Ovis aries) / 54 zwangere schapen, 108 foetussen	162	56% Matig 44% Licht	

Aanvraagnummer:
AVD401002017816

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.



Aanvraagnummer:
AVD401002017816

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:

AVD401002017816

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.

Inventaris Wob-verzoek W17-09									
		wordt verstrekt				weigeringsgronden			
nr.	document	reeds openbaar	niet	geheel	deels	10.1.c	10.2.e	10.2.g	11.1
	NTS2017831								
1	Aanvraagformulier				x		x	x	
2	Projectvoorstel				x			x	
3	Niet-technische samenvatting	x							
4	Bijlage beschrijving dierproeven				x			x	
5	DEC-advies				x		x	x	
6	Ontvangstbevestiging				x		x	x	
7	Advies CCD		x						x
8	Beschikking en vergunning				x		x	x	



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.centralecommissiedierproeven.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 80100 KNAW - [REDACTED]
- Nee > U kunt geen aanvraag doen
- 1.2 Vul de gegevens in van de instellingsvergunninghouder die de projectvergunning aanvraagt.
- Naam instelling of organisatie [REDACTED] KNAW
- Naam van de portefeuillehouder of diens gemachtigde KNAW [REDACTED]
- KvK-nummer 54667089
- 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 [REDACTED]
- Postbus 19121
- Postcode en plaats 1000GC Amsterdam
- IBAN [REDACTED]
- Tenaamstelling van het rekeningnummer [REDACTED]
- 1.4 Vul de gegevens in van de verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters [REDACTED] Dhr. Mw.
- Functie [REDACTED]
- Afdeling [REDACTED]
- Telefoonnummer [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]
- 1.5 *(Optioneel)* Vul hier de gegevens in van de plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker.
- (Titel) Naam en voorletters [REDACTED] Dhr. Mw.
- Functie [REDACTED]
- Afdeling [REDACTED]
- Telefoonnummer [REDACTED]
- E-mailadres [REDACTED]

- 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 Dhr. 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 - 1 - 2018
- Einddatum 31 - 12 - 2022
- 3.2 Wat is de titel van het project?
- Monitoring individuele variatie in natuurlijke populaties van holenbroedende zangvogels
- 3.3 Wat is de titel van de niet-technische samenvatting?
- Monitoring individuele variatie in natuurlijke populaties van holenbroedende zangvogels
- 3.4 Wat is de naam van de Dierexperimentencommissie (DEC) aan wie de instellingsvergunninghouder doorgaans haar projecten ter toetsing voorlegt?
- Naam DEC Dierexperimentencommissie KNAW
- Postadres XXXXXXXXXX
- E-mailadres XXXXXXXXXX

4 Betaalgegevens

- 4.1 Om welk type aanvraag gaat het? Nieuwe aanvraag Projectvergunning € 1035 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
-

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 Amsterdam

Datum 15 2 2017

Handtekening 



Format

Projectvoorstel dierproeven

- Dit format gebruikt u om uw projectvoorstel van de dierproeven 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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in.
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in.
- 1.3 Vul de titel van het project in.

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.

Binnen de afdeling ██████ van de vergunninghoudende onderzoeksinstantie wordt

binnen de onderzoeksgebieden van het ████████ KNAW een aantal wilde populaties van holenbroedende zangvogels (koolmees, pimpelmees, zwarte mees, bonte vliegenvanger, boomklever) al decennialang gevolgd (1955-heden). Binnen dit onderzoek worden gegevens op gestandaardiseerde wijze verzameld van individueel gekende dieren en hierdoor is het mogelijk processen als reproductie en sterfte op individueel niveau te verbinden met hun consequenties op populatieniveau. Holenbroeders zijn uitermate geschikt hiervoor, omdat ze door onderzoekers aangeboden broedmogelijkheden prefereren boven natuurlijke holtes. Daardoor keren ze veelal terug naar dezelfde nestkasten en zijn overlevingsschattingen en het reproductief succes van individuen goed te schatten en over de jaren te vergelijken. We kijken naar een groot aantal zgn. life-history eigenschappen (zoals legdatum, legselgrootte, aantal legsels per jaar) maar ook morfologische eigenschappen (grootte, gewicht), gedrag en naar genotypes (waarvoor het afnemen van een bloedmonster voor DNA isolatie nodig is). Deze gegevens worden als standaard gegevens in onze databank opgeslagen en worden voor veel doeleinden gebruikt, soms jaren later, zoals bij bestudering van de demografische veranderingen in de gevolgde populaties.

Dit lange-termijn populatie-onderzoek is de basis geweest van nieuwe fundamentele en op toepassing gerichte inzichten zoals beschreven in honderden publicaties (waarvan een tiental in Nature en Science) en tientallen proefschriften. In de laatste jaren zijn in het bijzonder fundamenteel wetenschappelijke vragen rond de grenzen aan het aanpassingsvermogen aan snel veranderende omstandigheden (bijvoorbeeld klimaatverandering) in het middelpunt van de belangstelling komen te staan. Deze vragen hadden niet beantwoord kunnen worden zonder de beschikbaarheid van de gegevens van deze lange termijn monitoring. Meer toegepaste vragen gaan over de rol van koolmezen bij het bestrijden van plagen in boomgaarden en over het effect van nachtelijke verlichting op het broedsucces van zangvogels.

In sommige gevallen worden eieren of nestjongen van de ene nestkast naar de andere nestkast verplaatst. In de afgelopen jaren doen we ook veel aan genetische analyses van de wilde populaties. Voor deze analyses gebruiken we DNA van wilde vogels uit een druppel bloed en we verzamelen hiertoe eenmalig een bloedmonster van de dieren die we vangen. Met deze aanvraag willen een vergunning verkrijgen om de lange-termijn monitoring voort te zetten in de periode 1 jan 2018 – 31 dec 2022. De verkregen gegevens zullen, samen met de historische data, worden gebruikt voor verschillende subdoelen die deels bekend zijn (gerubriceerd in vijf clusters zoals beschreven onder 3.2.) maar ook nog deels te bepalen. Dit protocol is een voortzetting van een reeks positief beoordeelde DEC-protocollen CTE-0704 (2007-2012) en ████████ 10.07 (2012-2017). Dit laatste protocol loopt af per 31/12/2017.

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 hoofddoelstelling van het aangevraagde project is de continuering van het verzamelen van data aan individueel gekende nestkastbroedende vogels in de studiegebieden van de onderzoeksinstelling. De data die op basis van dit protocol verzameld worden zullen in een zeer groot aantal studies gebruikt worden die voor het grootste deel ondergebracht kunnen worden in vijf clusters:

- (1) plasticiteit van eigenschappen - hoe wordt de expressie van het fenotype beïnvloedt door omgevingsvariabelen
 - (2) fitness consequenties van eigenschappen - hoe hangt overleving en reproductie samen met de eigenschappen van het dier
 - (3) erfelijkheid van eigenschappen - in welke mate worden eigenschappen overgeërfd en wat
-

is de rol van de omgeving daarbij

(4) identificeren van genen onderliggend aan eigenschappen - welke delen van het genoom bepalen de eigenschappen van het dier, in interactie met de omgeving

(5) populatiedynamica - hoe veranderen de aantallen en de samenstelling van de populatie onder invloed van selectie en van omgevingsvariabelen.

De hoofddoelstelling van het project is zonder meer haalbaar gezien de zeer ruime ervaring die wij hebben in het verzamelen van deze data, de aanwezige infrastructuur en het gekwalificeerde personeel. Bovendien is de verzamelde data gepubliceerd in grote aantallen publicaties, onder andere in gerenommeerde tijdschriften als Nature en Science.

Dit gehele onderzoek zal alleen uitgevoerd worden als het vergund is via de Wet Natuurbescherming, waarvoor de aanvraag momenteel in behandeling is.

3.3 Belang

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

Het belang van de voortzetting van het verzamelen van deze data, die reeds een termijn van decennia bestrijken, is groot. De maatschappelijke relevantie van het onderzoek is onder andere gebleken uit het beantwoorden van de volgende vragen: hoe snel kunnen soorten zich aanpassen aan klimaatverandering? Wat is de rol van koolmezen bij het bestrijden van plagen in boomgaarden? en wat zijn de effecten van nachtelijke verlichting op het broedsucces van zangvogels? De wetenschappelijke relevantie is dat het onderzoek van de betrokken onderzoekers internationaal leidend is. Verschillende projecten die zijn of worden uitgevoerd zijn zeer succesvol gebleken: i) de invloed van klimaatsverandering op legdatumveranderingen in koolmezen, ii) het onderzoek aan persoonlijkheidsverschillen bij koolmezen, iii) het migratiegedrag van bonte vliegenvangers, iv) partnerkeuze bij pimpelmezen v) de invloed van kunstmatig licht op vogelpopulaties. Dit succes was alleen mogelijk door de beschikbaarheid van de basisinformatie die binnen het in dit protocol voorgestelde onderzoek verzameld wordt. Tevens lag dit onderzoek aan de basis voor het ecologische genoomonderzoek aan de koolmees en zijn er belangrijke stappen gezet in het verklaren van de populatiedynamica. Tevens geeft continuering ook meerwaarde aan de tot nu toe verzamelde data. Hierbij valt te denken aan de geconstrueerde stamboom uit de data die al is verzameld. Het verhogen van het aantal generaties zal de nauwkeurigheid van deze stamboom verder vergroten. Daarnaast levert monitoring van deze soorten belangrijke gegevens op over de populatietrends wat directe informatie oplevert voor de bestudeerde soorten over eventueel te nemen beheersmaatregelen.

3.4 Onderzoeksstrategie

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

Ieder jaar wordt in een aantal terreinen (de nestkast-gebieden van het vergunninghoudende onderzoeksinstituut) de nestkasten wekelijks bezocht. Deze terreinen zijn representatief voor de populatie holenbroedende zangvogels in Nederland en voor de verschillende arme en rijke bossen van Nederland. Nestbouw, de soort die broedt, het aantal eieren, het aantal jongen en hun leeftijd wordt geregistreerd. De handelingen zijn onder te brengen in 8 verschillende onderdelen. De verschillende onderdelen hebben een directe link met meerdere in de doelen benoemde clusters.

1. *Het vangen van vogels*

Het vangen van de vogels ligt aan de basis van alle 5 de clusters. Het vormt ook de basis voor de andere onderdelen.

2. *Het ringen van vogels*

De gevangen dieren worden geringd met een Vogeltrekstation uniek genummerd

aluminium ring als ze nog ongeringd zijn. Daarnaast krijgen ze evt een unieke combinatie van kleurringen – zodat ze ook op afstand geïdentificeerd kunnen worden – en eventueel een transponderring (een ring met daarin een passieve transponder met een unieke code die kan worden gelezen door een transponderreader met een antenne rond de nestkast opening). Het ringen van dieren is noodzakelijk om individuen te kunnen herkennen. Dat is essentieel voor alle clusters. Slechts met het weten van de identiteit van een individu zijn zijn eigenschappen te koppelen aan de in alle verschillende clusters genoemde doelen.

3. *Standaard biometrie*

De biometriegegevens van de vogels vormen de basis van de morfologische eigenschappen die bestudeerd worden. Die spelen een belangrijke rol bij alle 5 de clusters.

4. *Het nemen van een bloedmonster*

Bloedmonsters worden genomen om gebruikt te worden voor DNA en/of voor een hormoon- en andere fysiologische parameter analyse. De genetische informatie die gehaald wordt uit het bloedmonster is noodzakelijk voor het bepalen van de erfelijkheid (cluster 3), om te onderzoeken welke genen bij de eigenschappen betrokken zijn (cluster 4) en in steeds toenemende mate ook voor het volgen van populatieveranderingen (cluster 5). De fysiologische metingen zijn eigenschappen die we over lange termijn volgen (cluster 1-4). Het erfelijke materiaal wordt ook gebruikt voor het natreken van de afkomst van dieren voor populatie onderzoek (cluster 5).

5. *Het trekken van een veer*

Dit onderdeel kan belangrijk zijn voor alle clusters. Zo kan de kleur bepaald worden als morfologische eigenschap (cluster 1-4), kan er DNA uit geïsoleerd worden (cluster 3-5), kan non-invasief stress gemeten worden (cluster 1-3) en kan het gebruikt worden voor demografische gegevens (cluster 5).

6. *Markeren van jongen voor ringleeftijd*

Jongen van 0-7 dagen oud kunnen individueel worden gemerkt door het verwijderen van één of meerdere donsveertjes. Deze donsveertjes hebben een vast patroon op het lichaam en door het selectief verwijderen kunnen individuele en nest-patronen gemaakt worden om dieren te herkennen na het uitwisselen tussen nesten. Net als bij onderdeel 2 is dit noodzakelijk voor alle doelen. Met name als er eigenschappen worden gemeten voor de ringleeftijd.

7. *Inspuiten van zwaar water*

Van een klein aantal oudervogels (<250 adulten per jaar) bepalen we de totale dagelijkse energieuitgave. Dit is een eigenschap die gelinkt kan worden aan cluster 1 en 2.

8. *Verplaatsen van jongen tussen nestkasten*

Het verplaatsen van jongen is nodig om te kunnen bestuderen welke hoeveelheid van de gevonden variatie wordt veroorzaakt door de biologische ouders en welk gedeelte door de opgroeiomstandigheden. Dit is essentieel voor cluster 3, het bepalen van de overerfbaarheid van eigenschappen en een belangrijk hulpmiddel voor doelen in cluster 4. Ook bestuderen we hiermee de plasticiteit van eigenschappen, doordat deze kunnen

worden beïnvloed door verschillen in opgroeiomstandigheden.

Bij de hierboven beschreven onderdelen is, op basis van jarenlange ervaring, rekening gehouden met de gevoeligheid van de betreffende vogelsoort. Aangezien niet elke soort hetzelfde reageert op de handelingen zullen handelingen die resulteren in ernstige verstoring bij een bepaalde soort niet uitgevoerd worden. Zo kunnen, bijvoorbeeld, vrouwelijk bonte vliegenvangers wel bij het broeden geringd worden, maar broedende koolmezen niet.

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

De onderdelen van het onderzoek aan de dieren in hun natuurlijke habitat zijn:

1. Het vangen van de vogels

Vogels worden gevangen, of met mistnetten of in de nestkasten. Bij avondcontroles in de winter worden volwassen dieren uit de nestkast gepakt, tijdens het broedseizoen worden de ouders in de nestkast gevangen wanneer ze de jongen voeren. Dit gebeurt door een klapdeurtje: dit deurtje wordt aan de binnenkant van de nestkast geplaatst en het dier sluit het deurtje wanneer het de nestkast inkomt. De nestjongen worden uit de nestkast gepakt.

2. Het ringen van de vogels

Gevangen adulten en nestjongen worden geringd met een Vogeltrekstation uniek genummerde aluminium ring (indien nog ongeringd). Daarnaast krijgen de adulten eventueel een unieke combinatie van kleurringen – zodat ze ook op afstand geïdentificeerd kunnen worden – en eventueel een transponderring (een ring met daarin een passieve transponder met een unieke code die kan worden gelezen door een transponderreader met een antenne rond de nestkast opening).

3. Standaard biometrie

Van alle adulten en nestjongen wordt het gewicht, de vleugellengte, de handpenlengte, de tarsuslengte en bij sommige adulten ook de kop- en snavelengte.

4. Het nemen van een bloedmonster

Na het aanprikken met een naald van de vleugelvene of de pootvene wordt er met een capillair het vrijkomende bloed opgezogen, 10 µl voor DNA en max 50 µl voor hormoonbepalingen (alleen bij adulten). Dit is in alle gevallen <1% van BW.

5. Het trekken van een veer

In sommige gevallen wordt er een rug- of borstveertje, handpen of staartpen getrokken bij adulten.

6. Markeren van nestjongen voor de ringleeftijd

Jongen van 0-7 dagen oud kunnen nog niet geringd worden maar kunnen individueel worden gemerkt door het knippen of trekken van één of meerdere donsveertjes. Deze donsveertjes hebben een vast patroon op het lichaam en door het selectief verwijderen kunnen individuele en nest-patronen gemaakt worden om dieren te herkennen na het uitwisselen tussen nesten en/of om DNA monsters te kunnen koppelen aan ringnummers.

7. Het inspuiten van zwaar water

In een klein aantal gevallen bepalen we de totale dagelijkse energieuitgave van de vrijlevende ouders met behulp van zwaar water. 0.08-0.10 ml zwaar water wordt in het veld eenmalig ingespoten in de vogel. De dieren worden na 24 uur teruggevangen en er wordt een bloedmonster genomen of de adem wordt gemeten.

8. Verplaatsen van jongen tussen nestkasten

Jongen worden, op het moment dat er geen ouders in de kast zijn, uit de nestkast gehaald en

met het hele broedsel in een stoffenzakje gedaan dat warm gehouden wordt tijdens het vervoer naar een andere nestkast (max 15 min).

Een groot deel van bovengenoemde handelingen van het onderzoek zijn in feite niet vergunningplichtig: het ringen (incl. kleurringen en/of ringen met een transponder) van de vogels om ze individueel te herkennen, het markeren van nestjongen d.m.v. het knippen van donsveren. Ook alle metingen waarbij de dieren niet gehanteerd worden zoals het tellen van eieren in de nestkast, het nemen van video's of foto's in de nestkast en het markeren en/of verplaatsen van eieren vallen niet onder de Wod. Ook het verplaatsen van nestjongen van de ene kast naar de andere kast (<15 min verplaatsingstijd waarbij de jongen warm gehouden worden) is niet vergunningplichtig.

Een belangrijk punt is dat voor dit soort populatie-onderzoek alle dieren in de populatie betrokken worden. Dat maakt het onmogelijk een precies aantal dieren aan te geven omdat de populaties sterkt schommelen in hun populatiegrootte. Temperaturen, voedselbeschikbaarheid, ziektes en predatie variëren per seizoen en per jaar wat het onmogelijk maakt een exact aantal te bepalen. We hebben een inschatting gemaakt op basis van de gebruikte aantallen van de afgelopen jaren.

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.

De beschreven procedure wordt jaarlijks herhaald, het gaat hier om lange termijn onderzoek.

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

Volgnummer	Type dierproef
1	Handelingen aan vogels
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



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.
- Of neem telefonisch contact op. (0900-2800028).

1 Algemene gegevens

- 1.1 Vul uw deelnemernummer van de NVWA in. 80100 - KNAW
- 1.2 Vul de naam van de instelling of organisatie in. Plaats van uitvoering van de experimenten: █████ KNAW
- | Volgnummer | Type dierproef |
|------------|------------------------|
| 3.4.4.1 | Handelingen aan vogels |

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.

Binnen het project worden, als sinds 1955, data verzameld van **alle** in nestkastbroedende individuen van holenbroedende zangvogels die in de studiepopulaties van het █████ KNAW in Nederland voorkomen. We kijken naar een groot aantal zgn. life-history eigenschappen (zoals legdatum, legselgrootte, aantal legsels per jaar) maar ook morfologische eigenschappen (grootte, gewicht), gedrag en naar genotypes (waarvoor een bloedmonster nodig is).

Uitkomstparameters zijn een 'burgerlijke stand' van de betreffende vogels, biometrische metingen aan die dieren, life history metingen (zoals legselgrootte en legdatum), bloed- en veermonsters van de dieren.

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.

In de onderstaande tabel staan de handelingen en technieken die gebruikt worden bij de vangst van een vogel. Keuze voor deze handelingen en technieken is gebaseerd op het langlopende onderzoek en zijn handelingen die nodig zijn om de gegevens te verzamelen die voor een groot aantal analyses noodzakelijk zijn zoals onder andere (1) plasticiteit van eigenschappen, (2) fitness consequenties van eigenschappen, (3) erfelijkheid van eigenschappen, (4) identificeren van genen onderliggend aan eigenschappen en (5) populatiedynamica. Voor alle handelingen zijn SOPs (Standard Operating Procedures) geschreven.

nr	Handeling	Bijzonderheid	Duur	Ongerief inschatting
1	Vangen en hanteren*	Met klapdeurtje in de nestkast	Maximaal half uur	Licht

	Vangen en hanteren*	Met mistnet	Maximaal 1 uur	Matig
2	Standaard biometrie*	Vleugellengte, handpenlengte, tarsuslengte, kop en snavelengte	Enkele minuten	Licht
	Transponder- en (kleur) ringen*	Afhankelijk van vraagstelling	Maximaal 1 minuut	Licht
	Veermonster	Knippen of trekken donsveertjes	Maximaal 1 minuut	Licht
3	Gewichtsbepaling*	In zakje	Maximaal 1 minuut	Licht
4	Veermonster	Rug- of borstveertje, handpen of staartpen trekken	Maximaal 1 minuut	Licht
5	Bloedafname	Uit vleugelvele of pootvene altijd minder dan 1% van BW	Maximaal 5 minuten	Licht
8	Injecteren IP en volgende dag terug vangen	Inspuiten zwaar water (DLW)	Maximaal 1 minuut	Licht
	Verplaatsen van nestjongen*	Vogels worden warm gehouden	Maximaal een kwartier	Licht

* Op zich geen dierproef maar vaak onderdeel van een dierproef

Adulten worden bij elke broedpoging gevangen, dit is 1-2 keer per jaar en tussen de 1 en 10 keer in hun leven (adulten hebben een 50% overlevingskans van broedseizoen naar broedseizoen dus <5% wordt 6 jaar of ouder).

Voor alle soorten worden zowel mannen als vrouwen gebruikt.

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

Een belangrijk punt voor dit onderzoek, is dat de gehele populatie betrokken wordt. Daarom is het onmogelijk om vooraf een precies aantal dieren aan te geven omdat de populaties sterk schommelen in hun populatiegrootte. Temperaturen, voedselbeschikbaarheid, ziektes en predatie variëren per seizoen en per jaar wat het onmogelijk maakt een exact aantal te bepalen. Aantallen zijn dus gebaseerd op het maximale aantal vogels die de afgelopen jaren per jaar gevangen zijn.

B. De dieren

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

We verzamelen data van alle vijf de soorten die in de nestkasten in onze terreinen broeden. Alle dieren zijn dieren in hun natuurlijk habitat. Aantallen zijn de maximale aantallen per jaar. Adulten worden tijdens de broedpogingen gevangen of bij mist net vangsten. Nestjongen zijn al de jongen geproduceerd door de tijdens broedpogingen gevangen adulten.

Nederlandse naam	Latijnse naam	Adulten: aantallen	Nestjongen : aantallen
Koolmees	<i>Parus major</i>	4000	12500
Pimpelmees	<i>Cyanistes caeruleus</i>	600	4000
Bonte vliegenvanger	<i>Ficedula hypoleuca</i>	1000	3000
Boomklever	<i>Sitta europaea</i>	100	400
Zwarte mees	<i>Periparus ater</i>	50	250

Totaal: 5750 adulten en 20150 nestjongen.

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.

Dieren kunnen op een later moment nogmaals gevangen worden, het zijn vrijlevende dieren.

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.

Voor dit type onderzoek is geen vervanging mogelijk. Voor deze ecologische vragen is er geen modelsoort aanwezig, aangezien dit type onderzoek slechts aan wilde dieren van deze soorten verricht kan worden. Het aantal dierproeven is afhankelijk van de populatiegroottes en vermindering is dus niet aan de orde. We streven naar steeds minder invasieve methodes als verfijning.

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.

We streven naar steeds minder invasieve methodes als verfijning. We werken snel en nauwkeurig, met ervaren waarnemers en volgens vastgelegde standaard-protocollen (er is een uitgebreide veldwerkhandleiding). Voor elk broedseizoen is er een instructiemiddag voor de waarnemers. De handelingen zijn afgestemd op de doelsoorten om het ongerief te beperken en verstoring van broedsels te voorkomen.

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.

Wij voeren deze dierproeven al decennialang uit en de waarde is de lange termijn data verzameling.

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.

Vrijlevende dieren in hun natuurlijk biotoop.

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.

De handelingen worden zonder anesthesie en analgesie uitgevoerd omdat daartoe geen reden is of omdat het gebruik van anesthesie of analgesie stress ten gevolge van het vangen, hanteren en bloeden niet vermindert. Tevens staat het gebruik maken van anesthesie het zo snel mogelijk terugplaatsen van de dieren in hun natuurlijke omgeving in de weg. De bloedafname vindt plaats doormiddel van het 'aantikken' van de ader, in plaats van het inbrengen van een naald. Het gebruik van anesthesie of analgesie bij het inbrengen van zwaar water zou de stress alleen vergroten, aangezien het toebrengen van de anesthesie met evenveel ongerief gepaard gaat als het inspuiten van het zwaar water.

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?

Alhoewel zeer uitzonderlijk, is het soms mogelijk dat dieren na het vangen (~0.1%) of bloed afnemen (<0.1%) blijvende fysieke hinder ondervinden.

De dieren worden bij de gehanteerde vangmethoden tijdelijk beperkt in hun vrijheid.

Geef aan wat de mogelijke oorzaken hiervan zijn.

Fysieke hinder kan ontstaan bij het vangen door het verstrikt raken in het net op een ongelukkige manier. Dat kan op twee manieren: 1. Doordat de vleugel of poot door veelvuldig draaien gedислоceerd raakt en 2. Als het net achter de tong geraakt (zeer zeldzaam bij zangvogels). In een artikel van Spotswood et al. (methods in Ecology and Evolution 2011) is beschreven dat er een gemiddelde is van 0.599% verwondingen en 0.23% sterfgevallen bij het vangen van vogels. Ze lieten ook zien dat de overlevingskansen van gewonde vogels na vrijlaten niet afweken van overlevingskansen van niet gewonde vogels.

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

Alle vangsten worden gedaan door ervaren ringers. Mistnetvangsten worden gedaan met maximaal 2 netten tegelijk.

Het betreft hier vrijlevende dieren en elk jaar weer worden er dieren aangetroffen die bv teken hebben of waarbij de nestjongen zeer hongerig zijn. Dit is onderdeel van het natuurlijke habitat en wij nemen dan ook geen maatregelen om eventueel ongerief te verminderen.

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.

Vogels die door een handeling zoals beschreven in dit project gewond raken, worden onmiddellijk vrijgelaten als de kans op spontaan herstel groot is. Indien nodig zal de vogel naar een dierenarts worden gebracht voor euthanasie of naar vogelopvang voor herstel. Deze gevallen zullen worden vastgelegd en aan de IvD gerapporteerd.

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

<0.01%

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.

Cumulatief ongerief is voor de dieren licht of in het geval van vangen met een mistnet matig (naar schatting ~5% van de 5750 adulten en voornamelijk (~90% daarvan) koolmezen).

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.

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 Praktische Handreiking: Ethisch Toetsingskader voor proefdiergebruik. Voor voorbeelden, zie bijlage I.

Herhaling van antwoorden is niet nodig. Indien van toepassing kan verwezen worden naar een bij een eerdere vraag verstrekt antwoord.

A. Algemene gegevens over de procedure

1. Aanvraagnummer: **AVD80100 2017 831**
2. Titel van het project: **Monitoring individuele variatie in natuurlijke populaties van holenbroedende zangvogels**
3. Titel van de NTS: **Monitoring individuele variatie in natuurlijke populaties van holenbroedende zangvogels**
4. Type aanvraag:
 - nieuwe aanvraag projectvergunning**
 - wijziging van vergunning met nummer
5. Contactgegevens DEC:
 - naam DEC: **KNAW**
 - telefoonnummer contactpersoon: [REDACTED]
 - e-mailadres contactpersoon: [REDACTED]
6. Adviestraject (data dd-mm-jjjj):
 - ontvangen door DEC: **19-01-2017**
 - aanvraag compleet: **02-03-2017**
 - in vergadering besproken: **26-01-2017**
 - anderszins behandeld: **niet van toepassing**
 - termijnonderbreking(en) van 31 januari 2017 tot **02-03-2017**
 - besluit van CCD tot verlenging van de totale adviestermijn met maximaal 15 werkdagen: **niet van toepassing**
 - aanpassing aanvraag: **finale herziene versie ontvangen op 02-03-2017**
 - advies aan CCD: **13-03-2017**
7. Geef aan of de aanvraag is afgestemd met de IvD en deze de instemming heeft van de IvD.
De IvD geeft aan dat de aanvrager de aanvraag met de IvD heeft afgestemd en dat de aanvraag de instemming heeft van de IvD [REDACTED]

Bij de punten 8 t/m 10 kan worden volstaan met 'n.v.t.' wanneer de betreffende acties niet aan de orde zijn geweest. Bij vragen die gericht zijn op het compleet maken van de aanvraag (aanvullingen achtergrond informatie etc) kan bij punten 8 en 9 worden volstaan met de vermelding van het type vragen en de vermelding dat de aanvraag op de desbetreffende onderdelen is aangepast of dat de antwoorden in de aanvraag zijn verwerkt. Bij vragen die gericht zijn op het verkrijgen van verklaringen voor keuzes die door de aanvrager gemaakt worden, kan niet worden volstaan met het weergeven van de strekking van de antwoorden tenzij de antwoorden volledig in de aanvraag zijn opgenomen. Als dat

het geval is, moet dat in het DEC advies worden benoemd en in de aanvraag inzichtelijk worden gemaakt.

8. Eventueel horen van aanvrager: **niet van toepassing**
 - Datum
 - Plaats
 - Aantal aanwezige DEC-leden
 - Aanwezige (namens) aanvrager
 - Gestelde vraag / vragen
 - Verstrekt(e) antwoord(en)
 - Het horen van de aanvrager heeft wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag

9. Correspondentie met de aanvrager
 - Datum: **31-01-2017**
 - Gestelde vraag/vragen: **Aanvullende vragen ter completering van de aanvraag. De aanvrager is verzocht om de doelstelling explicieter te verwoorden evenals de belangen voor wetenschap en maatschappij. Een toelichting wordt gevraagd bij het gebruik van mistnetten en het veroorzaakte ongerief.**
 - Datum antwoord: **02-03-2017**
 - Verstrekt(e) antwoord(en): **De aanvrager heeft een herziene versie van de aanvraag aangeleverd. Het advies heeft betrekking op de herziene versie.**

 - De antwoorden hebben wel/niet geleid tot aanpassing van de aanvraag: **wel**

10. Eventuele adviezen door experts (niet lid van de DEC): **niet van toepassing**
 - Aard expertise
 - Deskundigheid expert
 - Datum verzoek
 - Strekking van het verzoek
 - Datum expert advies
 - Advies expert

B. Beoordeling (adviesvraag en behandeling)

1. Is het project vergunningplichtig (dierproeven in de zin der wet)? Indien van toepassing, licht toe waarom het project niet vergunningplichtig is en of daar discussie over geweest is.
Indien niet vergunningplichtig, ga verder met onderdeel E. Advies.
Het project is vergunningplichtig.

2. De aanvraag betreft een nieuwe aanvraag / een wijziging op een bestaande vergunning.
Nieuwe aanvraag – Zie A4

3. Is de DEC competent om hierover te adviseren?
Ja

4. Geef aan of DEC-leden, met het oog op onafhankelijkheid en onpartijdigheid, zijn uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. Indien van toepassing, licht toe waarom.
Er zijn twee DEC-leden uitgesloten van de behandeling van de aanvraag en het opstellen van het advies. De reden is dat deze twee leden gebruik maken van de gegevens resulterend uit de langjarige monitoring.

C. Beoordeling (inhoud)

1. Beoordeel of de aanvraag toetsbaar is en voldoende samenhang heeft (*Zie handreiking 'Invulling definitie project'; zie bijlage I voor toelichting en voorbeeld*).
Deze aanvraag heeft een concrete directe hoofddoelstelling, te weten: de continuering van het verzamelen van data aan individueel gekende nestkastbroedende vogels in de studiegebieden van de onderzoeksinstelling. De data die op basis van dit protocol worden verzameld zullen in een zeer groot aantal studies gebruikt worden. De studies kunnen voor het merendeel ondergebracht worden in vijf clusters: (1) plasticiteit van eigenschappen, (2) fitness consequenties van eigenschappen, (3) erfelijkheid van eigenschappen, (4) identificeren van genen onderliggend aan eigenschappen, (5) populatiedynamica.

De aanvraag kan getypeerd worden als een project. De aanvraag omvat het uitvoeren van handelingen aan vogels waarvoor een enkel Type Dierproef wordt ingezet.

De dierproeven vormen de basis van een project om een meerjarig, 1955-heden, overzicht te krijgen van gedefinieerde populaties van holenbroeders.

Het is helder welke handelingen individuele dieren zullen ondergaan. Hierdoor is ook duidelijk welk ongerief individuele dieren zullen ondergaan. De DEC is er daardoor van overtuigd dat de aanvrager gedurende het project op zorgvuldige wijze besluiten zal nemen over de voortgang van het project en dat er niet onnodig dieren gebruikt zullen worden. Gezien bovenstaande is de DEC van mening dat de aanvraag voldoende samenhang heeft en daarmee toetsbaar is.

2. Signaleer of er mogelijk tegenstrijdige wetgeving is die het uitvoeren van de proef in de weg zou kunnen staan. Het gaat hier om wetgeving die gericht is op de gezondheid en welzijn van het dier of het voortbestaan van de soort (bijvoorbeeld Wet dieren en Wet Natuurbescherming).
Dit valt buiten de taakstelling van de DEC als beschreven in artikel 18a.2.b van de Wod. Naar deze specifieke informatie wordt in het aanvraagformulier en de bijbehorende toelichting niet gevraagd en de aanvrager heeft deze informatie dan ook niet verstrekt. Het is voor de DEC daarom niet mogelijk om op dit punt een onderbouwde uitspraak te doen. De DEC wil erop wijzen dat mocht dit in sommige omstandigheden wel het geval zijn dat de CCD in een procedure voorziet waarin de aanvrager inzage krijgt en verweer kan voeren.
3. Beoordeel of de in de projectaanvraag aangekruiste doelcategorie(ën) aansluit(en) bij de hoofddoelstelling. Nevendoelstellingen van beperkt belang hoeven niet te worden aangekruist in het projectvoorstel.
De doelcategorie sluit aan bij de hoofddoelstelling.

Belangen en waarden

4. Benoem zowel het directe doel als het uiteindelijke doel en geef aan of er een directe en reële relatie is tussen beide doelstellingen. Beoordeel of het directe doel gerechtvaardigd is binnen de context van het onderzoeksveld (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C4; zie bijlage I voor voorbeeld*).
Het directe doel van het project is: de continuering van het verzamelen van data aan individueel gekende nestkastbroedende vogels in de studiegebieden van de onderzoeksinstelling. Het uiteindelijk doel is om de verkregen gegevens te gebruiken voor het beantwoorden van fundamenteel-wetenschappelijke vragen op meerdere terreinen omschreven door bovengenoemde clusters. De DEC is ervan overtuigd dat het directe doel gerechtvaardigd is binnen de

context van het onderzoeksveld. De aanvrager heeft duidelijk gemaakt wat de status van het onderzoeksveld is, wat de bijdrage van het al verrichte werk van de onderzoeksgroep is geweest, en wat de toekomstige bijdrage van dit project aan het onderzoeksveld naar verwachting zal zijn. Uit de aanvraag blijkt dat de continuering van groot belang is om een in de tijd aaneengesloten datareeks optimaal te kunnen (blijven) gebruiken. Er is naar de opvatting van de DEC een reële relatie tussen de directe en de uiteindelijke doelen en dat het realiseren van de directe doelen (het verzamelen van de gegevens) nodig is om het uiteindelijke doel (het gebruik maken van de gegevens voor verschillende doelen) te kunnen bereiken.

Het directe wetenschappelijke belang van de resultaten is naar opvatting van de DEC groot en uiteindelijke maatschappelijk doel betreft een maatschappelijk relevant onderwerp.

5. Benoem de belanghebbenden in het project en beschrijf voor elk van de belanghebbenden welke morele waarden in het geding zijn of bevorderd worden (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 2.B en tabel 1; zie bijlage I voor voorbeeld*)
De belangrijkste belanghebbenden in dit onderzoeksproject zijn: (i) de proefdieren, (ii) de betrokken onderzoekers, (iii) doelgroepen in verschillende velden van de wetenschap onder meer de evolutiebiologie, genetica en populatiedynamica en (iv) doelgroepen in de maatschappij: een breed publiek met interesse in natuur en milieu, natuurbeschermers, klimaatdeskundigen, beleidsmakers, etc.
Naar de opvatting van de DEC zijn de volgende waarden in het geding:
- i. **Waarden voor de proefdieren: De integriteit van de dieren zal worden aangetast. De dieren worden tijdelijk beperkt in hun natuurlijk gedrag en zullen licht ongerief ondervinden.**
 - ii. **Waarden die voor betrokken onderzoekers bevorderd worden: De betrokken onderzoekers zullen een substantiële toename in kennis en vaardigheden verkrijgen. De carrièremogelijkheden van de onderzoekers zullen verbeteren door publicaties.**
 - iii. **Waarden die voor doelgroepen in veld van de evolutiebiologie, genetica en populatiedynamica bevorderd door het vergroten van kennis over: (1) plasticiteit van eigenschappen, (2) fitness consequenties van eigenschappen, (3) erfelijkheid van eigenschappen, (4) identificeren van genen onderliggend aan eigenschappen, (5) populatiedynamica. Dit is van waarde voor het in stand houden van de biodiversiteit en het nemen van beleids- en beheersmaatregelen.**
 - iv. **Waarden die voor verschillende doelgroepen in de maatschappij worden bevorderd zijn: het inzicht in het verloop van veranderingen en aanpassingen van vogelpopulaties heeft grote interesse bij een breed publiek en voor het volgen van de gevolgen van de klimaatveranderingen en het beoordelen van de effectiviteit van beleidsmaatregelen.**
6. Is er aanleiding voor de DEC om de in de aanvraag beschreven effecten op het milieu in twijfel te trekken?
Nee

Proefopzet en haalbaarheid

7. Beoordeel of de kennis en kunde van de onderzoeksgroep en andere betrokkenen bij de dierproeven voldoende gewaarborgd zijn. Licht uw beoordeling toe. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C5*).
De DEC is ervan overtuigd dat de aanvrager over ruime expertise en de

geschikte voorzieningen beschikt om de projectdoelstelling met de gekozen strategie/aanpak binnen de gevraagde termijn te realiseren. De DEC is er van overtuigd dat de aanvrager voldoende expertise heeft om gedurende het project te kunnen blijven voldoen aan de 3V's.

8. Beoordeel of het project goed is opgezet, de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en of de gekozen strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de doelstelling binnen het kader van het project. Licht uw beoordeling toe. *Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C6).*

De DEC is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen van het project en bij recente wetenschappelijke inzichten. De DEC acht het reëel om te veronderstellen dat op basis van de resultaten van de voorgenomen reeks experimenten beschreven in het project en in samenhang met de sinds 1955 verzamelde data, nieuwe en/of aanvullende kennis zal worden verkregen en dat de gekozen strategie en experimentele aanpak zal leiden tot het behalen van de doelstelling van het project. De DEC onderkent dat het op dit moment niet precies mogelijk is om in detail aan te geven welke wetenschappelijke vragen op basis van de verzamelde data beantwoord gaan worden. Echter de aanvrager heeft de onderzoeksvragen in 5 clusters beschreven zodat dit op hoofddoelen toch inzichtelijk is. Naar de mening van de DEC vormt het ontbreken van deze details wat betreft de onderzoeksvragen geen belemmering voor een beoordeling van het belang van het doel van het project of de classificatie van het ongerief geassocieerd met de gepresenteerde Type Dierproef.

De keuze voor holenbroeders als doelsoorten is helder en goed onderbouwd. Daarnaast zijn de gegevens uit het vooronderzoek verkregen met dezelfde doelsoorten en derhalve biedt een continuering van het onderzoek een grotere kans op het behalen van de doelstellingen.

Gezien de voorgeschiedenis en de aard van het project is het te verwachten dat het project na afloop van de projectduur van 5 jaar gecontinueerd zal worden en dat een projectduur van 5 jaar gerechtvaardigd is.

Welzijn dieren

9. Geef aan of er sprake is van één of meerdere bijzondere categorieën van dieren, omstandigheden of behandeling van de dieren. Beoordeel of de keuze hiervoor voldoende wetenschappelijk is onderbouwd en of de aanvrager voldoet aan de in de Wet op de Dierproeven (Wod). voor de desbetreffende categorie genoemde beperkende voorwaarden. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C1; zie bijlage I voor toelichting en voorbeelden*).

- Bedreigde diersoort(en) (10e, lid 4)
- Niet-menselijke primaten (10e)
- Dieren in/uit het wild (10f)
- Niet gefokt voor dierproeven (11, bijlage I richtlijn)
- Zwerfdieren (10h)
- Hergebruik (1e, lid 2)
- Locatie: buiten instelling vergunninghouder (10g)
- Geen toepassing verdoving/pijnbestrijding (13)
- Dodingsmethode niet volgens bijlage IV richtlijn (13c, lid 3)

De soorten zijn de doelsoorten in context van hun natuurlijke habitat. De dieren worden na het vangen binnen 1 uur altijd weer vrijgelaten of

teruggeplaatst in een nest. De DEC acht het gebruik van dieren uit het wild voldoende wetenschappelijk onderbouwd.

10. Geef aan of de dieren gehuisvest en verzorgd worden op een wijze die voldoet aan de eisen die zijn opgenomen in bijlage III van richtlijn 2010/63/EU. Indien niet aan deze minimale eisen kan worden voldaan, omdat het, om redenen van dierenwelzijn of diergezondheid of om wetenschappelijke redenen, noodzakelijk is hiervan af te wijken, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe.

Niet van toepassing.

11. Beoordeel of het cumulatieve ongerief als gevolg van de dierproeven voor elk dier realistisch is ingeschat en geclassificeerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*).

De DEC heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke zal doen om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen.

Het ongerief ten gevolge van het vangen en de daaropvolgende handelingen is door de onderzoekers geschat als licht ongerief. De uitzondering hierop zijn de vogels die door een mistnet worden gevangen; zij ondervinden matig ongerief.

Gegeven de zorgvuldige beschrijving van de procedures in de bijlage Type Dierproeven is de DEC van mening dat het genoemde ongerief een realistische inschatting is.

12. Het uitvoeren van dierproeven zal naast het ongerief vaak gepaard gaan met aantasting van de integriteit van het dier. Beschrijf op welke wijze er sprake is van aantasting van integriteit. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C2*). (*zie bijlage I voor voorbeeld*).

Voor een deel van de dieren zal de integriteit van de dieren in geringe mate en kortdurend worden aangetast. Tijdens de uitvoering van de handelingen aan de gevangen dieren hebben ze geen vrijheid om te bewegen.

13. Beoordeel of de criteria voor humane eindpunten goed zijn gedefinieerd en of goed is ingeschat welk percentage dieren naar verwachting een humaan eindpunt zal bereiken. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De humane eindpunten zijn duidelijk gedefinieerd. De DEC is het met de aanvrager eens dat de kans klein is dat de dieren een humaan eindpunt zullen bereiken. Incidenten zullen worden gerapporteerd aan de betrokken IvD.

3V's

14. Beoordeel of de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen geschikte vervangingsalternatieven zijn. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De DEC is van mening dat de aanvrager voldoende aannemelijk heeft gemaakt dat er geen vervangingsalternatieven zijn. Om kennis te verkrijgen over onder andere de (1) plasticiteit van eigenschappen, (2) fitness consequenties van eigenschappen, (3) erfelijkheid van eigenschappen, (4) identificeren van genen onderliggend aan eigenschappen, (5) populatiedynamica, is het nodig om gegevens te verzamelen van dieren van de doelsoorten uit het wild.

15. Beoordeel of het aantal te gebruiken dieren realistisch is ingeschat en of er een heldere strategie is om ervoor te zorgen dat tijdens het project met zo min mogelijk dieren wordt gewerkt waarmee een betrouwbaar resultaat kan worden verkregen. Licht uw

beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De DEC is van mening dat het maximale aantal te gebruiken dieren realistisch is geraamd en proportioneel is ten opzichte van de gekozen strategie en de looptijd. De aantallen zijn gebaseerd op een ruime ervaring.

16. Beoordeel of het project in overeenstemming is met de vereiste van verfijning van dierproeven en het project zodanig is opgezet dat de dierproeven zo humaan mogelijk kunnen worden uitgevoerd. Licht uw beoordeling toe (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De DEC heeft zich ervan verzekerd dat de aanvrager al het mogelijke heeft gedaan om het eventuele ongerief voor de proefdieren te identificeren, te verminderen en waar mogelijk te voorkomen. De handelingen en technieken die gebruikt worden zijn aangepast aan de verschillende vogelsoorten om zo het ongerief te minimaliseren wat ook in belang is voor het beoogde doel. De handelingen worden uitgevoerd volgens vastgelegde standaard-protocollen (er is een uitgebreide veldwerkhandleiding) en ieder jaar is er een instructiemiddag voor de waarnemers. De onderzoekers streven naar minder invasieve methodes als verfijning. Op basis van ervaring is de verwachting dat humane eindpunten zelden bereikt zullen worden.

17. Beoordeel, indien het wettelijk vereist onderzoek betreft, of voldoende aannemelijk is gemaakt dat er geen duplicatie plaats zal vinden en of de aanvrager beschikt over voldoende expertise en informatie om tijdens de uitvoering van het project te voorkomen dat onnodige duplicatie plaatsvindt. Licht uw beoordeling toe.

Dieren in voorraad gedood en bestemming dieren na afloop proef

Er is geen sprake van wettelijk vereist onderzoek. De dieren zijn afkomstig uit het wild en worden na afloop weer vrijgelaten.

18. Geef aan of dieren van beide geslachten in gelijke mate ingezet zullen worden. Indien alleen dieren van één geslacht gebruikt worden, beoordeel of de aanvrager dat in voldoende mate wetenschappelijk heeft onderbouwd. (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De aanvrager gebruikt beide geslachten.

19. Geef aan of dieren gedood worden in kader van het project (tijdens of na afloop van de dierproef). Indien dieren gedood worden, geef aan of en waarom dit noodzakelijk is voor het behalen van de doelstellingen van het project. Indien dieren gedood worden, geef aan of er een voor de diersoort passende dodingsmethode gebruikt wordt die vermeldt staat in bijlage IV van richtlijn 2010/63/EU. Zo niet, beoordeel of dit in voldoende mate is onderbouwd. Licht uw beoordeling toe. Indien van toepassing, geeft ook aan of er door de aanvrager ontheffing is aangevraagd (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 1.C3*).

De dieren worden na afloop allemaal weer vrijgelaten in het wild.

20. Indien niet-humane primaten, honden, katten of landbouwhuisdieren worden gedood om niet-wetenschappelijke redenen, is herplaatsing of hergebruik overwogen? Licht toe waarom dit wel/niet mogelijk is.

Niet van toepassing.

NTS

21. Is de niet-technische samenvatting een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd?

De niet-technische samenvatting is een evenwichtige weergave van het project en begrijpelijk geformuleerd.

D. Ethische afweging

1. Benoem de centrale morele vraag (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.A*).

Rechtvaardigt het verkrijgen van kennis over onder andere de (1) plasticiteit van eigenschappen, (2) fitness consequenties van eigenschappen, (3) erfelijkheid van eigenschappen, (4) identificeren van genen onderliggend aan eigenschappen, (5) populatiedynamica lichte of matige ongerief dat dieren wordt aangedaan in het voorliggende project?

2. Weeg voor de verschillende belanghebbenden, zoals beschreven onder C5, de sociale en morele waarden waaraan tegemoet gekomen wordt of die juist in het geding zijn, ten opzichte van elkaar af. Om dit proces te vergemakkelijken, kunt u de belangrijkste belanghebbenden en de belangrijkste waarden die in het geding zijn waarderen. U kunt dit verwoorden in termen van gering, matig of veel/ernstig voordeel of nadeel. Geef aan waarom de DEC bevordering van waarden (baten) voor de ene belanghebbende prevaleert boven de aantasting van waarden (kosten) voor de andere belanghebbende (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.B; zie bijlage I voor voorbeelden*).

De volgende waarden/belangen zijn in het geding:

- i. Waarden/belangen met betrekking tot de proefdieren: licht of matig nadeel.**
- ii. Waarden/belangen met betrekking tot de betrokken onderzoekers: veel voordeel.**
- iii. Waarden/belangen met betrekking tot de doelgroepen in de wetenschap: deskundigen op het terrein van de ecologie, populatiedynamica, genetica, klimaatverandering: veel voordeel.**
- iv. Waarden/belangen met betrekking tot de maatschappij zoals een breed publiek met interesse in natuur en milieu, natuurbeschermers, beleidsmakers: veel voordeel.**

3. Beantwoord de centrale morele vraag. Maak voor het beantwoorden van deze vraag gebruik van bovenstaande afweging van morele waarden. Maak daarnaast gebruik van de volgende moreel relevante feiten: belang onderzoek (C4), kennis en kunde van betrokkenen (C7), haalbaarheid doelstellingen (C8), categorieën en herkomst dieren (C9), 3V's (C14-C18), ongerief (C10-13 en C19) en relevante wet en regelgeving (C2). Onderbouw hoe al deze elementen zijn meegewogen bij de beantwoording van de centrale morele vraag, zodanig dat het navolgbaar is zonder gedetailleerde kennis te hebben van het projectvoorstel (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 3.C; zie bijlage I voor voorbeeld*).

De DEC is van mening dat de benoemde belangen van de wetenschap en samenleving in dit project zwaarder wegen dan de belangen/waarden van de proefdieren. De volgende overwegingen hebben bijgedragen tot deze conclusie:

- **De verzamelde gegevens dragen bewezen bij aan een toename van kennis op een breed terrein (ecologie, populatiedynamica, genetica, klimaatverandering) en de continuering van het verzamelen van data zal de kennis verder uitbreiden.**
- **De DEC is van mening dat de voorgestelde experimentele opzet en uitkomstparameters logisch en helder aansluiten bij de aangegeven doelstellingen en recente wetenschappelijke inzichten en dat de gekozen**

strategie en experimentele aanpak kan leiden tot het behalen van de uiteindelijke doelstelling van het project.

- **Het is aannemelijk dat de doelstellingen behaald zullen worden maar om dit doel te bereiken is het nodig proefdieren te gebruiken. De onderzoekers doen er echter alles aan om het lijden van de dieren te beperken waardoor het uiteindelijk ongerief van elk individueel dier, naar verwachting, beperkt blijft tot licht of kortdurend matig ongerief.**
- **De DEC is overtuigd van het belang van de wetenschappelijke en maatschappelijke doelstellingen.**
- **De DEC is er verder van overtuigd dat de aanvrager voldoende kennis en kunde heeft om de doelstellingen te behalen, en tijdens de uitvoering van het project te kunnen voldoen aan de 3V-beginselen.**
- **De DEC is ook van mening dat de aanvrager bij de uitvoering van het project alle mogelijke maatregelen treft om het ongerief van de dieren te beperken.**

Gezien bovenstaande overwegingen is de DEC van opvatting dat het bereiken van de doelstelling, op de wijze zoals beschreven in deze projectaanvraag, het gebruik van proefdieren rechtvaardigt.

E. Advies

1. Advies aan de CCD

■ **De DEC adviseert de vergunning te verlenen.**

- 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 ministeriële ontheffing vereist
 - Overige door de DEC aan de uitvoering verbonden voorwaarden, te weten: **geen.**
- De DEC adviseert de vergunning niet te verlenen vanwege:
 - De vaststelling dat het project niet vergunningplichtig is om de volgende redenen:...
 - De volgende doorslaggevende ethische bezwaren:...
 - De volgende tekortkomingen in de aanvraag:...

2. Het uitgebrachte advies kan unaniem tot stand zijn gekomen dan wel gebaseerd zijn op een meerderheidsstandpunt in de DEC. Indien gebaseerd op een meerderheidsstandpunt, specificeer het minderheidsstandpunt op het niveau van verschillende belanghebbenden en de waarden die in het geding zijn (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.A; zie bijlage I voor voorbeeld*).

Het advies is unaniem; twee leden zijn niet betrokken bij de afweging en het opstellen van het advies.

3. Omschrijf de knelpunten/dilemma's die naar voren zijn gekomen tijdens het beoordelen van de aanvraag en het opstellen van het advies zowel binnen als buiten de context van het project (*Zie Praktische handreiking ETK: Stap 4.B*).

De DEC heeft geen dilemma's gesignaleerd die binnen of buiten de context van het project vallen.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Kon. Ned. Academie van Wetenschappen (KNAW)

Postbus 19121

1000 GC AMSTERDAM



**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
AVD801002017831

Bijlagen

2

Datum 15 maart 2017

Betreft Ontvangstbevestiging aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [REDACTED],

Wij hebben uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen op 15 maart 2017. Het gaat om uw project "Monitoning mdrviduele variatie m natuurhijke populaties van holenbroedende zangvogels". Het aanvraagnummer dat wij aan deze aanvraag hebben toegekend is AVD801002017831. 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).

Datum:

15 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD801002017831

Met vriendelijke groet,

Centrale Commissie Dierproeven

Deze brief is automatisch aangemaakt en daarom niet ondertekend.

Bijlagen:

- Gegevens aanvraagformulier
- Factuur

Datum:
15 maart 2017
Aanvraagnummer:
AVD801002017831

Gegevens plaatsvervangende verantwoordelijke onderzoeker

Naam: [REDACTED]
Functie: [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

Over uw project

Geplande startdatum: 1 januari 2018
Geplande einddatum: 31 december 2022
Titel project: Monitorng mdrviduele variatie m natuurhijke populaties van holenbroedende zangvogels
Titel niet-technische samenvatting: Monitoring mdrvrduuele variatie m natuurujke populaties van holenbroedende zangvogels
Naam DEC: Dierexperimentencommissie KNAW
Postadres DEC: [REDACTED]
E-mailadres DEC: [REDACTED]

Betaalgegevens

De leges bedragen: € 1035,-
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:

Amsterdam

Datum:

15 maart 2017

Datum:

15 maart 2017

Aanvraagnummer:

AVD801002017831



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Kon. Ned. Academie van Wetenschappen (KNAW)

Postbus 19121

1000 GC AMSTERDAM



**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
AVD801002017831

Bijlagen

2

Datum 15 maart 2017

Betreft Factuur aanvraag projectvergunning Dierproeven

Factuur

Factuurdatum: 15 maart 2017

Vervaldatum: 14 april 2017

Factuurnummer: 170831

Omschrijving	Bedrag
Betaling leges projectvergunning dierproeven Betreft aanvraag AVD801002017831	€ 1035,-

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.



> Retouradres Postbus 20401 2500 EK Den Haag

Kon. Ned. Academie van Wetenschappen (KNAW)

[Redacted]

Postbus 19121

1000 GC AMSTERDAM



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

AVD801002017831

Bijlagen

1

Datum 10 april 2017

Betreft Beslissing aanvraag projectvergunning Dierproeven

Geachte [Redacted],

Op 15 maart 2017 hebben wij uw aanvraag voor een projectvergunning dierproeven ontvangen. Het gaat om uw project "Monitoring individuele variatie in natuurlijke populaties van holenbroedende zangvogels" met aanvraagnummer AVD801002017831. 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 "Monitoring individuele variatie in natuurlijke populaties van holenbroedende zangvogels" starten. De vergunning wordt afgegeven van 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022.

Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

Procedure

Bij uw aanvraag heeft u een advies van de Dierexperimentencommissie Dierexperimentencommissie KNAW gevoegd. Dit advies is opgesteld op 13 maart 2017. 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 7 april 2017 heeft de DEC gereageerd op onze vragen. Dit betrof een aanvulling over andere wetgeving.

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:
10 april 2017
Aanvraagnummer:
AVD801002017831

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
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: Kon. Ned. Academie van Wetenschappen
(KNAW)
Adres: Postbus 19121
Postcode en plaats: 1000 GC AMSTERDAM
Deelnemersnummer: 80100

deze projectvergunning voor het tijdvak 1 januari 2018 tot en met 31 december 2022, voor het project "Monitoring individuele variatie in natuurlijke populaties van holenbroedende zangvogels" met aanvraagnummer AVD801002017831, volgens advies van Dierexperimentencommissie Dierexperimentencommissie KNAW. Er worden aanvullende algemene voorwaarde(n) gesteld. De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is [REDACTED]. De aanvraag omvat de volgende bescheiden:

- 1 een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, ontvangen op 15 maart 2017
- 2 de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a Projectvoorstel, zoals ontvangen per digitale indiening op 13 maart 2017;
 - b Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen per digitale indiening op 13 maart 2017;
 - c Advies van dierexperimentencommissie d.d. 13 maart 2017, ontvangen op 13 maart 2017, aanvullend advies, zoals ontvangen op 7 april 2017.

Aanvraagnummer:
AVD801002017831

Naam proef	Diersoort/ Stam	Aantal dieren	Ernst	Opmerkingen
Handelingen aan vogels				Koolmees: 20.000 adult / 62.500 jongen Pimpelmees: 3.000 adult / 20.000 jongen Bonte vliegenvanger: 5.000 adult / 15.000 jongen Boomklever: 500 adult / 2.000 jongen Zwarte mees: 250 adult / 1250 jongen
	Andere vogels (andere Aves) / Koolmees (Parus major)	82.500	1% Matig 99% Licht	
	Andere vogels (andere Aves) / Pimpelmees (Cyanistes caeruleus)	23.000	1% Matig 99% Licht	
	Andere vogels (andere Aves) / Bonte vliegenvanger (Ficedula hypoleuca)	20.000	1% Matig 99% Licht	
	Andere vogels (andere Aves) / Boomklever (Sitta europaea)	2.500	1% Matig 99% Licht	

Aanvraagnummer:

AVD801002017831

	Andere vogels (andere Aves) / Zwarte mees (Periparus ater)	1.500	1% Matig 99% Licht	
--	---	-------	-----------------------------	--

Voorwaarden

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

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.