

Bijlage 2. Voordelen van het gebruik van gestandaardiseerde modellen.

Voordelen in het kader van vermindering: (zie ook brief 2 en 3 van 5.1 lid2e en 5.1 lid2e 5.1 lid2e)

- Vergelijkbaarheid uitkomsten van verschillende onderzoeken met het gestandaardiseerde ingezette model

Bij gebruik van een gestandaardiseerd model zijn de uitkomsten van verschillende proeven goed met elkaar te vergelijken. Dit biedt het voordeel dat een database kan worden opgezet waarin alle uitgevoerde onderzoeken in samenhang kunnen worden bestudeerd. Hierdoor kan de informatie vanuit proeven efficiënter worden gebruikt waardoor uiteindelijk minder proefdieren hoeven te worden ingezet.

- Zeer nauwkeurige voorspelling van het benodigde aantal dieren

Bij inzet van een model kan door middel van een power berekening nauwkeurig worden ingeschat hoeveel dieren ingezet moeten worden om relevante verschillen te zien, in tegenstelling tot het aantal benodigde dieren in onderzoek bij praktijkdieren zonder infectiemodel (reeds beargumenteerd in gestelde vragen DEC, zie DEC advies d.d. 14 mei 2021). Hierdoor hoeven minder dieren ingezet te worden.

Voordelen in het kader van verfijning: (zie ook brief 1 van 5.1 lid2e)

- Verbetering voorspelbaarheid ziekteverschijnselen en mate van ongerief

Bij een gestandaardiseerd model zullen de omstandigheden waaronder infecties worden opgewekt altijd hetzelfde zijn (onder andere de ingezette bacteriestam, infectiedosis, omgevingsfactoren). Aangezien dieren in dit type onderzoek gehuisvest worden onder volledig gecontroleerde omstandigheden en niet zoals in de praktijk onder variabele infectiedruk, omgevingstemperatuur of ventilatie is de voorspelbaarheid van klinische effecten van het model zeer groot. Door gebruik van een model heeft de infectie een voorspelbaar verloop en kan worden gezorgd dat de verschijnselen zo mild mogelijk verlopen.

- Verbetering voorspelbaarheid en minimalisering van risico op het bereiken van humane eindpunten.

Bij de ingezette infectie-modellen is het ontstaan van klinische verschijnselen geminimaliseerd. Daarnaast is precies bekend op welk tijdstip infecties een reactie van het proefdier zouden kunnen induceren. Hierdoor is het moment en de mate van ongerief voorspelbaar en beheersbaar. Dit is reeds duidelijk binnen gebruikte modellen in het vergunde voorgaande project: 0 - 3% van de ingezette dieren zal naar verwachting een humaan eindpunt bereiken. Bij dezelfde ziektes in de praktijk kan sterfte oplopen tot 20-30% (zie bijlage 3 en 4).

Bijlage 3. Kwantificatie van de impact van *E. coli* infecties in de varkenshouderij

E. coli is met 30% de meest gestelde diagnose voor maagdarmaandoeningen bij varkens en met 8% de nr. 2 veroorzaker van gezondheidsproblemen bij gespeende biggen in Nederland. Bij zogende biggen is *E. coli* verantwoordelijk voor 18% van de gezondheidsproblemen, waarbij vaak de hele toom ziek is (GD Deventer, 2018). *E. coli* is de belangrijkste pathogeen die speendiarree veroorzaakt, waarbij op 60% van de varkensbedrijven in Europa met speendiarree *E. coli* als oorzaak wordt aangewezen (Luppi et al., 2016). De economische schade door speendiarree wordt geschat op €40 euro per zeug bij een uitvalspercentage door *E. coli* van 1.5% (Sjölund et al., 2014). Mortaliteit kan tijdens uitbraken oplopen tot 20-30% (Amezcuca et al., 2002). Bij sectie-onderzoek door de GD wordt in 5.4% van de ingezonden dieren *E. coli* diarree als diagnose gesteld (GD Deventer, 2020). Uit sectie-resultaten van Diergezondheidszorg Vlaanderen (DGZ, 2021) blijkt *E. coli* de doodsoorzaak bij 8.6% van de dossiers van gespeende biggen tot 40 kg. Alhoewel de varkenssector erin geslaagd is het totale antibioticagebruik in de varkenshouderij in 2019 te verlagen ten opzichte van 2018, steeg het gebruik van antibiotica die ingezet wordt bij *E. coli* infecties (SDa, 2020). Deze stijging is te koppelen aan het verlagen van het maximumgehalte van mineralen zoals zink (Zn) en koper (Cu) in biggenvoeders. Er wordt een hoge mate van antibiotica resistentie van *E. coli* gevonden tegen tetracyclines, streptomycine en ampicilline (Hendriksen et al., 2008; Moennighoff et al., 2020), wat een probleem vormt omtrent dierenwelzijn en volksgezondheid.

Referenties

- Amezcuca, R., Friendship, R.M., Dewey, C.E., Gyles, C., and J.M. Fairbrother. 2002. Presentation of postweaning Escherichia coli diarrhea in southern Ontario, prevalence of hemolytic E. coli serogroups involved, and their antimicrobial resistance patterns. *Can. J. Vet. Res.* 66:73–78.
- DGZ, afdeling autopsie. 2021. Autopsie varkens 2020 – bijzonderste bevindingen. p1-11.
- GD Deventer, 2018. Monitoring diergezondheid varkens: rapportage eerste halfjaar 2018. Online Monitor: stand van zaken 2018. p19-21.
- GD Deventer, 2020. Monitoring diergezondheid varkens: rapportage tweede halfjaar 2020. Online Monitor: stand van zaken 2020. p8-9.
- Hendriksen, R.S., Mevius, D.J., Schroeter, A., Teale, C., Jouy, E., Butaye, P., Franco, A., Utinane, A., Amado, A., Moreno, M., Greko, C., Stärk, K.D., Berghold C., Myllyniemi, A.L., Hoszowski, A., Sunde, M., and F.M. Aarestrup. 2008. Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002–2004: the ARBAO-II study. *Acta Vet. Scand.* 50:19.
- Luppi, A., Gibellini, M., Gin, T., Vangroenweghe, F., Vandenbroucke, V., Bauerfeind, R., Bonilauri, P., Labargue, G., and A. Hidalgo. 2016. Prevalence of virulence factors in enterotoxigenic Escherichia coli isolated from pigs with post-weaning diarrhoea in Europe. *Porc. Health Manag.* 2:20.
- Moennighoff, C., Thomas, N., Nienhaus, F., Hartmann, M., Menrath, A., Merkel, J., Detlefsen, H., Kreienbrock, L., and I. Hennig-Pauka. 2020. Phenotypic antimicrobial resistance in Escherichia coli strains isolated from swine husbandries in North Western Germany – temporal patterns in samples from laboratory practice from 2006 to 2017. *BMC Vet. Res.* 16:37.
- SDa, autoriteit diergeneesmiddelen. 2020. Rapport: Het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren in 2019. p17.
- Sjölund, M., Zoric, M., and P. Wallgren. 2014. Financial impact on pig production: III. Gastrointestinal disorders: Proceedings of the 6th European Symposium of Porcine Health Management, Sorrento; p. 189–Italy.

Bijlage 4. Kwantificatie van de impact van *S. suis* infecties in de varkenshouderij

De meeste gezondheidsproblemen bij gespeende biggen worden in Nederland toegeschreven aan Streptokokken (nr. 1 met 42%; GD Deventer, 2018). *S. suis* veroorzaakt ziekte en mortaliteit in alle landen waar varkens gehouden worden, en leidt zo wereldwijd tot grote economische schade in verband met:

- kosten gerelateerd aan behandeling van de ziekte,
- preventieve maatregelen om de ziekte te voorkomen
- verlies van dieren.

In Nederland wordt de schade geschat op 12 miljoen euro per jaar (Smith, 2001). *S. suis* is endemisch en vrijwel alle varkens zijn drager van meerdere *S. suis* serotypes (Unterweger et al., 2018; Werinder et al., 2020). Van de dieren vertoont meestal tot 5% ziekteverschijnselen, meestal in de vorm van gewrichts- of hersenvliesontsteking, maar sterfte kan snel oplopen tot 20% van de dieren (Staats et al., 1997; Cloutier et al., 2003; Hopkins et al., 2018). Op probleembedrijven varieert de uitval onder gespeende biggen van 4 tot 10% (Van der Peet-Schwering et al., 2008). Dat *S. suis* infecties op grote schaal voorkomen is bekend op basis van sectie-uitslagen bij veterinaire instituten en dierenartspraktijken. Sepsis en hersenvliesontsteking door *S. suis* zijn tezamen de meest gestelde diagnose (13.7%) bij sectie-onderzoek door de GD (GD Deventer, 2020). Uit sectie-resultaten van Dierengezondheidszorg Vlaanderen (DGZ, 2021) wordt geconcludeerd dat bij 34% van de dossiers van gespeende biggen tot 40 kg *S. suis* als ziekteverwekker een rol speelt. Uit een enquête onder 200 zeugenhouders in 2006 is gebleken dat 50% van het medicijngebruik bij gespeende biggen ingezet werd ter bestrijding van *S. suis* (Van der Peet-Schwering et al., 2008). Bovendien speelt *S. suis* een belangrijke rol voor de volksgezondheid. Enerzijds als zoonose, waarbij tot het einde van 2013 1642 gevallen van *S. suis* infecties bij mensen werden gerapporteerd (Goyette-Desjardins et al., 2014). Anderzijds omdat er een alarmerende mate van antibiotica resistentie van *S. suis* gevonden wordt tegen tetracyclines (tot meer dan 90%) en macroliden (tot meer dan 70%; Hendriksen et al., 2008; Princivalli et al., 2009).

Referenties

- Cloutier, G., D'Allaire, S., Martinez, G., Surprenant, C., Lacouture, S., and M. Gottschalk. 2003. Epidemiology of *Streptococcus suis* serotype 5 infection in a pig herd with and without clinical disease. *Vet Microbiol.* 2:135-51.
- DGZ, afdeling autopsie. 2021. Autopsie varkens 2020 – bijzonderste bevindingen. p1-11.
- Hendriksen, R.S., Mevius, D.J., Schroeter, A., Teale, C., Jouy, E., Butaye, P., Franco, A., Utinane, A., Amado, A., Moreno, M., Greko, C., Stärk, K.D., Berghold, C., Myllyniemi, A.L., Hoszowski, A., Sunde, M., and F.M. Aarestrup. 2008. Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002–2004: the ARBAO-II study. *Acta Vet. Scand.* 50:19.
- Hopkins, D., Poljak, Z., Farzan, A., and R. Friendship. 2018. Factors contributing to mortality during a *Streptococcus suis* outbreak in nursery pigs. *The Canadian veterinary journal = La revue vétérinaire canadienne*, 59:623–630.
- Goyette-Desjardins, G., Auger, J.P., Xu, J., Segura, M., and M. Gottschalk. 2014. *Streptococcus suis*, an important pig pathogen and emerging zoonotic agent - an update on the worldwide distribution based on serotyping and sequence typing. *Emerg. Microbes Infect.* 3:e45.
- GD Deventer, 2018. Monitoring diergezondheid varkens: rapportage eerste halfjaar 2018. Online Monitor: stand van zaken 2018. p19-21.
- GD Deventer, 2020. Monitoring diergezondheid varkens: rapportage tweede halfjaar 2020. Online Monitor: stand van zaken 2020. p8-9.
- Princivalli, M.S., Palmieri, C., Magi, G., Vignaroli, C., Manzin, A., Camporese, A., Barocci, S., Magistrali, C., Facinelli, B. 2009. Genetic diversity of *Streptococcus suis* clinical isolates from pigs and humans in Italy (2003–2007). *Euro Surveill.* 14:19310
- Smith, H.E. 2001. *Streptococcus suis*-infecties in biggen. Annual report 2001, Animal Sciences Group, Wageningen UR, Lelystad.
- Staats, J.J., Feder, I., Okwumabua, O., and M.M. Chengappa. 1997. *Streptococcus suis*: past and present. *Vet. Res. Commun.* 21:381-407.
- Unterweger, C., Ruczizka, U., Sperser, J., Baums, C.G., and I. Hennig-Pauka. 2018. Effect of Early-Life Treatment of Piglets with Long-Acting Ceftiofur on Colonization of *Streptococcus suis* Serotype 7 and Elicitation of Specific Humoral Immunity in a Farm Dealing with Streptococcal Diseases. *Pathogens* 7:34.
- Van der Peet-Schwering, C.M.C., Binnendijk, G.P., Kuijken, N., and R. Raymakers. 2008. Beheersing van *Streptococcus suis* bij gespeende biggen door managementmaatregelen. Animal Sciences Group Wageningen UR. Rapport 119.
- Werinder, A., Aspán, A., Backhans, A., Sjölund, M., Guss, B., and M. Jacobson. 2020. *Streptococcus suis* in Swedish grower pigs: occurrence, serotypes, and antimicrobial susceptibility. *Acta Vet. Scand.* 62:36.

Bijlage 5: Referenties

Bonetti, A., Tugnoli, B., Piva, A., and E. Grilli. 2021. Towards Zero Zinc Oxide: Feeding Strategies to Manage Post-Weaning Diarrhea in Piglets. *Animals* 11, 642.

European Parliamentary Research Service. 2020. PE 652.044. The EU pig meat sector.

Eurostat. Pig population – Annual data. Breeding sows.

Eurostat. Organic livestock (from 2012 onwards). Live swine, domestic species.

FiBL and IFOAM. 2021. Yearbook The World of Organic Agriculture - Statistics and Emerging Trends 2021. 4. Organic livestock.

IRTA. 2015. Review of immune stimulator substances/agents that are susceptible of being used as feed additives: mode of action and identification of end-points for efficacy assessment. Appendix A - List of articles included in the Systematic review. EFSA supporting publication 2015: EN-905. 266 pp.

Raad voor Dieraangelegenheden. 2018. RDA.2018.239 zienswijze 'Dierproeven ten behoeve van de veehouderij'.

5.1 lid2h

To whom it may concern

5.1 lid2h

I am a 5.1 lid2e specialized in 5.1 lid2e with more than 25 years of research experience in this area, resulting in more than 180 peer-reviewed articles, 1 book and 7 book chapters with high citation impact. In my current position of 5.1 lid2e

5.1 lid2e I lead the 5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2h which received €6 million euros from EU Horizon 2020. The project brings together a unique multi-actor consortium formed by highly qualified academic and industrial partners that collectively concentrate on the same goal: 5.1 lid2f weaning diarrhoea in piglets by demonstrating safe and effective alternatives to antibiotics. As part of this joint European effort to reduce the use of antibiotics in pig production, the 5.1 lid2h 5.1 lid2h plays an important role by performing *in vivo* testing of the efficacy of different feeding strategies.

By means of this letter, I would like to highlight the scientific relevance of the *E. coli* challenge model operated by 5.1 lid2h, both within and outside 5.1 lid2h, in order to develop and test effective alternatives to prevent post-weaning diarrhoea in piglets without the use of antibiotics. AMR in pigs is a public health threat due to the risk of zoonotic transmission to humans and its negative consequences on animal health and welfare as a consequence of the shortage of effective antibiotics for treatment of enteric diseases in pig production, especially post-weaning diarrhoea caused by multidrug-resistant enterotoxigenic *E. coli* (ETEC). In 5.1 lid2h we use the *E. coli* challenge model at 5.1 lid2h and 5.1 lid2h to test the efficacy of different feeding strategies to prevent these infections by improving the gut health and resilience in new born piglets. Results from trials at 5.1 lid2h can be compared by using the same controlled model. This mild model is a particularly suitable research tool for testing and comparing the efficacy of preventive interventions as compared to conventional ETEC infection models since the latter are operated using high concentrations of this pathogen, resulting in severe disease regardless of the gut health status of the challenged piglets. Moreover, the model contributes to a responsible approach to animal testing by reducing the amount of animals necessary to perform this type of experiments and by causing as little distress as possible to the animals in line with the 3R principles (Reduce, Replace, Refine).

Please feel free to contact me if you need any further information.

Yours sincerely,

5.1 lid2e

13 SEPTEMBER 2021

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2h

To whom is concerned

Object: E. coli F4 and F18 challenge models in young pigs.

Here I inform that it is possible to test experimental hypothesis in front of a particular pathogen. My experience was on E. coli F4 and F18 challenge models to test feeding solutions in young pigs.

Designs relying on naturally infected animals (in the field) are difficult to be planned. In fact most of the times pathologies (p.e. diarrhoea) respond to a multifactorial disease in which several uncontrolled factors concur including co-infections. Furthermore, under field conditions the natural prevalence of a pathogen uses to be relatively low in comparison with the level in a challenge model, and to get a relevant sample size implies to work with a huge number of animals and farms.

It is possible to extremely reduce the number of experimental animals needed for a research using a proper experimental design. Using challenge models also make possible to speed research, and as sooner we will develop a solution, much more animals will benefit.

Moreover, the level of discomfort of the animals in challenge studies is predictable and manageable due to the fact that the type and level of the antigen used is planned precisely. In the case of E. coli F4 and F18 challenge models in young pigs the dose of the pathogen agent was progressively adapted to minimize the death of the animals, but maintain the main sign of typical perturbation seen in the commercial farms and the immune activation.

Another aspect to be considered is that the number of animals in challenge studies that ends up in a human endpoint is much lower than in uncontrolled infection in commercial farms.

Best regards

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

5.1 lid2h 6 October 2021

5.1 lid2h

By training, I am a 5.1 lid2e [redacted] and I hold a 5.1 lid2h [redacted] in 5.1 lid2h [redacted] 5.1 lid2e, 5.1 lid2h [redacted]

5.1 lid2e, 5.1 lid2h [redacted] This programme includes research in pig husbandry and nutrition, health and welfare, reproduction, and economic modelling among others. 5.1 lid2h [redacted]

5.1 lid2h

During my carrier 5.1 lid2h [redacted] and now in 5.1 lid2h [redacted] and I have worked with pigs, poultry, dogs, and cats. In my research I have used invasive/severe methods like ileal fistulas, vein canulations, cecostomies, bursectomies, severe restraining in metabolic crates, or LPS, E. Coli, Salmonella, S. suis, Coccidia challenges. Thus, I have been exposed to different approaches to ethics in animal research. In many cases, I have developed or implemented refinement and replacement methods to avoid the use of more severe procedures. Sometimes it is not easy, but it is totally worth it to reduce animal suffering. I would not support routine use of methods that involve animal suffering however I think that the need for each method must be considered in an individual bases. I think we should also trust the personal responsibility of the researchers creating a constant dialogue towards the 3Rs.

I have been asked by 5.1 lid2h [redacted] to produce this letter with my views on the use of bacterial (S. suis, E coli) and LPS challenges. In the current situation in which the removal of antimicrobials and ZnO is imminent in the EU and when we still don't have final solutions to the clinical consequences of many pathogens, bacterial, viral and LPS challenges have a role to play in disentangling the complexity of such pathologies. Our team has made great progress to reduce pathology in pig farms by delaying weaning, improving internal biosecurity, training farm staff, and adjusting nutrition and hygiene. We need to keep improving in all these areas. However, the role of pathogens as main causes of clinical and sub-clinical disease cannot be ignored, and the use of experimental models has an important role to play to standardise effects of treatments and to understand individually the different mechanisms that the pathogen uses to produce disease. S. suis is probably one of the best examples, a pathogen that we hardly understand, can appear in farms with very high standards of management and is becoming a major issue in many countries after the removal of in-feed antimicrobials and ZnO.

I hope these views are useful and please do not hesitate to contact me if you need any further information on this area or any other area related.

5.1 lid2e, 5.1 lid2h [redacted]

5.1 lid2h [redacted]

5.1 lid2h

5.1 lid2h

August 25, 2021

To whom it may concern

My name is 5.1 lid2e and I am a professor at 5.1 lid2h. I have been working on *Streptococcus suis* infection for almost 30 years now. I have published almost 300 peer-reviewed papers on this subject.

S. suis-associated diseases are complex. There are virulent and low-virulent strains and studies on a clear differentiation of such strains are ongoing in different countries, but still they are incomplete. The pathogenesis of the infection is also not completely understood. One of the main problems is the difficulties observed using experimental models, since a high rate of variation in results is usually observed with conventional pigs. There is an urgent need to develop a trustable and reproducible model of infection using natural infectious routes.

I do agree that development of the disease in the field may be partially influenced in some cases by the environment and the characteristics of the production system. However, these factors are "contributing" factors but they are not at the real origin of the development of disease. Indeed, there are a very low number (sometimes even inexistent) of peer-reviewed scientific studies evaluating the role of different aspects of the production systems, co-infections or environmental conditions on the complete control of infection. One example is the role of different weaning ages on the development of the disease. No studies have been undertaken and delaying the weaning age in several countries has clearly not had the expected reduction of clinical problems due to *S. suis*.

As such, control measures are still lacking: there is no efficacious vaccines and control of clinical cases are mostly observed when using metaphylactic and even prophylactic (when allowed, such as in North America) antimicrobial treatments, with a possible consequence of antimicrobial resistance. Farms that work under antibiotic-free conditions (very often organic farms)...are heavily affected by *S. suis* which is still the most important bacterial pathogen in nursery pigs. We clearly observe this with many organic farms with which we collaborate in research projects here in 5.1 lid2h

Do not hesitate to contact me for further information.

Yours sincerely,

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2h

5.1 lid2h, 21 december 2021

Betreft: AVD 5.1 lid2h 202114588, 'Het effect van voerstrategieën op het immuunsysteem en twee belangrijke infectieuze aandoeningen bij biggen'

Geachte leden van de CCD,

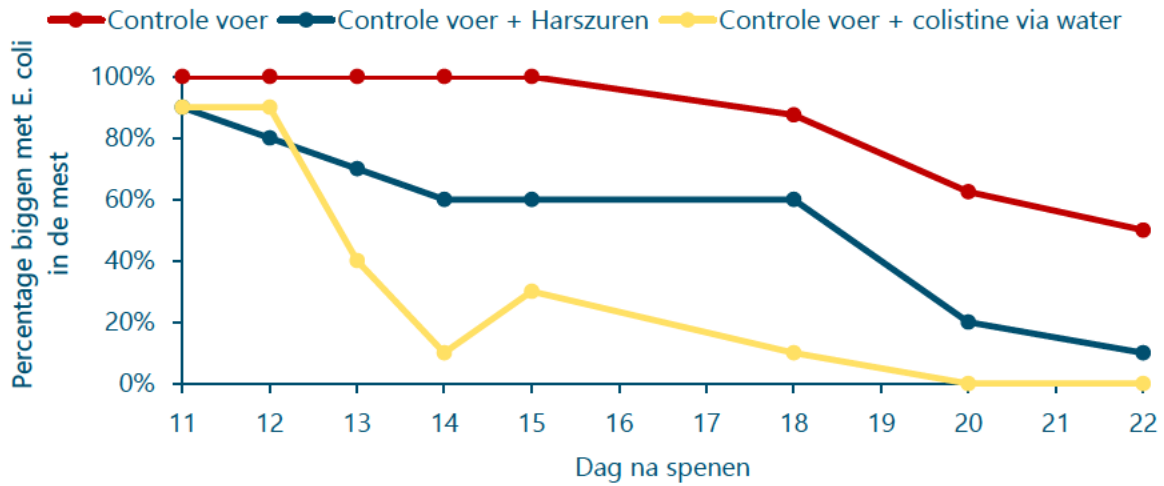
Tijdens de hoorzitting d.d. 14-12-21 gaf u aan dat wij verdere informatie mochten toesturen indien gewenst. Voor twee van uw vragen zouden wij dat graag doen, om u de literatuur van de gegeven voorbeelden te verstrekken.

Één van uw vragen was hoe de modellen zich verhouden tot de impact in de praktijk.

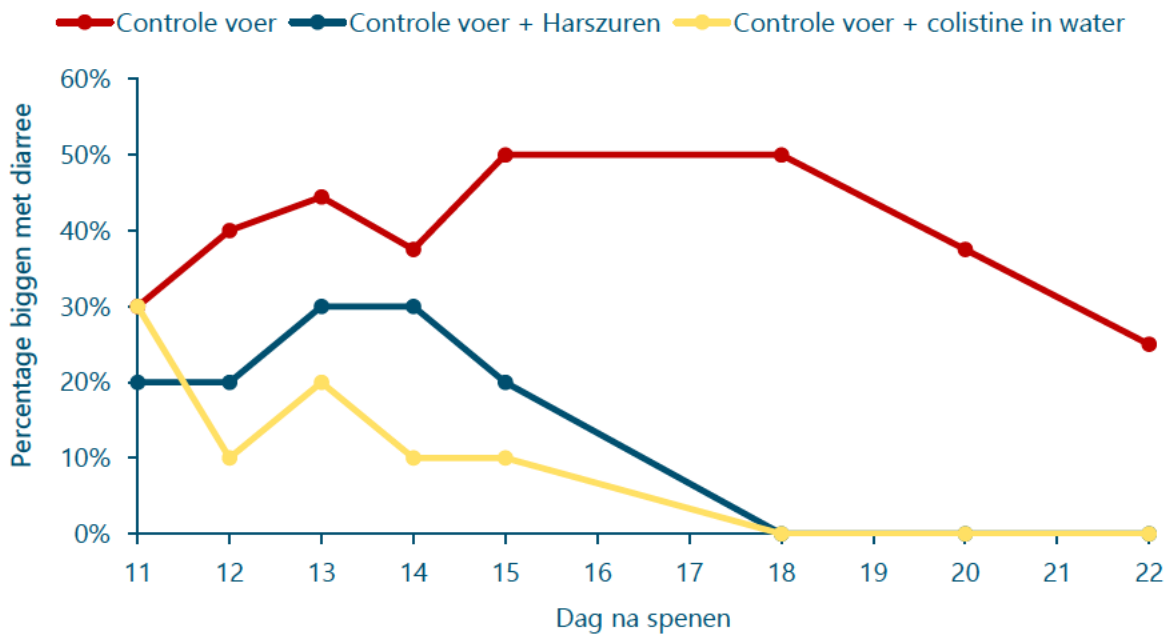
Het eerste voorbeeld dat wij u hiervan willen geven is een natuurlijk harszuren product in het voer van gespeende biggen, welke wij getest hebben in het E. coli model. Hierin werd een significant kortere duur van E. coli uitscheiding in de mest en significant lager percentage biggen met diarree waargenomen wanneer de biggen met harszuren gevoerd werden ten opzichte van het controle voer. De grootte van de verbetering is weergegeven in Figuur 1 en 2. De praktijk laat zien (Uddin et al., 2021) dat de diarree prevalentie significant verlaagd wordt met 12.5% wanneer gespeende biggen het harszuren product gevoerd krijgen ten opzichte van de controle groep. Daarnaast werd er een 5% lagere mortaliteit gevonden na het spenen in de harszuren groep (Figuur 3). Tenslotte hebben wij een brief van één van onze klanten, 5.1 lid2h, 5.1 lid2e, toegevoegd waarin zij de toepassing en impact in de praktijk verduidelijken (Bijlage 1).

Het tweede voorbeeld is het aanpassen van de vezelfractie en/of vezelbron in het voer van gespeende biggen om het aandeel aan fermenteerbare en inerte koolhydraten te optimaliseren ter preventie van E. coli infecties en diarree. Dit wordt uitgebreid besproken in de reviews van Flis et al. (2017) en Molist et al. (2014). Deze strategie is binnen het E. coli model met succes onderzocht en wordt momenteel door vrijwel alle varkenshouders in Nederland en ook vaak daarbuiten toegepast.

5.1 lid2h

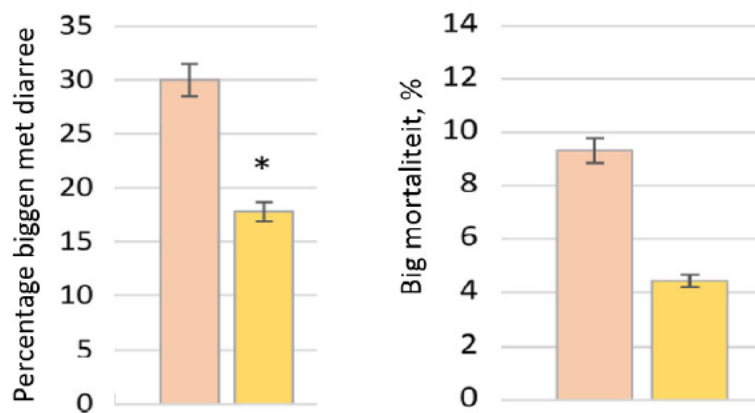


Figuur 1. Het effect van een harszuren product op het percentage biggen met E. coli uitscheiding in de mest na het spenen in het E. coli model. E. coli inoculatie vond plaats op dag 10 na het spenen.



Figuur 2. Het effect van een harszuren product op het percentage biggen met diarree na het spenen in het E. coli model. E. coli inoculatie vond plaats op dag 10 na het spenen.

5.1 lid2h



Figuur 3. Het effect van een harszuren product op het percentage biggen met diarree en mortaliteit in de praktijk op 3 weken na het spenen. Spenen vond plaats op 4 weken leeftijd. Vertaald uit Uddin et al. (2021).

Een andere vraag die u tegen het einde van de hoorzitting stelde is of er sprake is van symptoombestrijding, en of speenleeftijd een rol speelt in de aandoeningen die het onderwerp zijn van onze projectaanvraag.

Zoals in ons bezwaarschrift vermeld en tijdens de hoorzitting mondeling toegelicht, zijn wij van mening dat aanpassing van het huidige houderij-systeem, waaronder het verhogen van de speenleeftijd, niet als vervangingsalternatief voor dit projectvoorstel kan dienen. Naast de verwijzing naar de bijgevoegde brieven in de bijlage van ons bezwaarschrift, hebben wij in ons bezwaarschrift vermeld dat er sterke aanwijzingen in de literatuur zijn dat deze infectieuze ziekten inherent zijn aan het houden van dieren en binnen alle varkenshouderijssystemen deze problemen waargenomen worden. Via deze weg willen wij u op de hoogte brengen van deze literatuur.

In de bijlage vindt u het artikel van Sánchez del Rey et al. (2014) en Werinder et al. (2020) waarin de prevalentie van varkens die *S. suis* bij zich dragen bepaald zijn in Spanje en Zweden in verschillende productiesystemen. Er werden geen verschillen aangetoond in de prevalentie van *S. suis*, evenals in de diversiteit in serotypen en hun virulentie tussen binnen- en buiten-gehuisveste varkens in Spanje in productiesystemen genaamd, de 'montanera' en de 'cebo' respectievelijk (Sánchez del Rey et al., 2014). De montanera is een zeer extensief houderijstelsel met een zeer lage bezettingsgraad, waarbij de varkens in eikenbossen gehouden worden en ze zich voeden op gras en eikels, net als wilde varkens. Ook in Zweden werd er geen verschil gevonden tussen *S. suis* prevalentie en antibioticaresistentie tussen gesloten SPF-bedrijven, biologische varkensbedrijven en conventionele varkensbedrijven (Werinder et al., 2020). Uit onderzoek in Denemarken blijkt dat de prevalentie van gewrichtsontsteking bij de slachtlijn zelfs hoger ligt in extensieve varkenshouderij systemen met buiten-gehuisveste varkens (9.7% in vrije-uitloop-systemen en 9.0% in de biologische varkenshouderij) dan in de intensieve varkenshouderij (2.6%; Edwards, 2018). Bovendien is er ook een uitbraak van *S. suis* met plotselinge sterfte gerapporteerd in vleesvarkens gehuisvest onder extensieve huisvestingscondities in een dierentuin (Hennig-Pauka et al., 2019). Uit een enquête onder biologische varkenshouders in Europa bleek dat 28% van de veehouders gewrichtsontsteking als een probleem zag, en 25% van de veehouders maakt zich zorgen over speendiarrée op hun bedrijf. Diarrée werd in dezelfde enquête geconstateerd als de hoofdoorzaak van mortaliteit onder gespeende biggen op biologische varkenshouders in Denemarken (Bonde and Sorensen, 2006).

5.1 lid2h

Kortom, onze projectaanvraag draagt daarbij bij aan welzijns- en gezondheidsverbetering in alle huidige, maar zeker ook in systemen van de toekomst, zoals in ons bezwaarschrift en hierboven beschreven.

Tenslotte willen wij opmerken dat studies die aantonen dat bepaalde management- en productiefactoren van invloed zijn op *S. suis* infecties grotendeels dateren uit 1990-2000. Vele van deze management- en productie-kenmerken worden reeds niet meer toegepast in de huidige varkenshouderijssystemen, terwijl *S. suis* infecties een groot probleem blijven vormen. Zo is het effect van speenleeftijd op *S. suis* bijvoorbeeld alleen bekeken in studies waarbij de biggen op 14-21 dagen zijn gespeend.

Wij hopen dat deze aanvullingen bijdragen aan een beter begrip met betrekking tot onze projectaanvraag. Zoals genoemd tijdens de hoorzitting voelt de internationale financiering van projecten onder deze en voorgaande aanvraag als een erkenning van het belang van dit type onderzoek en wij hopen dan ook dat u begrijpt dat wij in dit opzicht in een spagaat zitten.

Referenties

- Bonde, M., Sørensen, J.T. 2006. Animal health and welfare in organic European pig production: State of the art and challenges for the future, based on a North-western European questionnaire survey. Proceedings of the European Joint Organic Congress; p. 562–563.
- Edwards, S. 2018. Organic pig production: where are we now and where should we be by 2030? Organic pig production research seminar, Denmark, 13th June 2018.
- Flis, M., Sobotka, W., Antoszkiewicz, Z. 2017. Fiber substrates in the nutrition of weaned piglets - A review. *Ann. Anim. Sci.* 17:627–643.
- Hennig-Pauka, I., Imker, R., Mayer, L., Brüggmann, M., Werckenthin, C., Weber, H., Menrath, A., de Buhr, N. 2019. From Stable to Lab - Investigating Key Factors for Sudden Deaths Caused by *Streptococcus suis*. *Pathogens* 8:249.
- 5.1 lid2e, 5.1 lid2h van Oostrum, M., Pérez, J.F., Mateos, G., Nyachoti, C.M., van der Aar, P.J. 2014. Relevance of functional properties of dietary fibre in diets for weanling pigs. *Anim. Feed Sci. Technol.* 189:1–10.
- Sánchez del Rey, V., Fernández-Garayzábal, J.F., Bárcena, C., Briones, V., Domínguez, L, Gottschalk, M., Vela, A.I. 2014. Molecular typing of *Streptococcus suis* isolates from Iberian pigs: A comparison with isolates from common intensively-reared commercial pig breeds. *Vet. J.* 202:597–602.
- Uddin, M.K., Hasan, S., Mahmud, M.R., Peltoniemi, O., Oliviero, C. 2021. In-feed supplementation of resin acid-enriched composition modulates gut microbiota, improves growth performance, and reduces post-weaning diarrhea and gut inflammation in piglets. *Animals* 11:2511.
- Werinder, A., Aspán, A., Backhans, A., Sjölund, M., Guss, B., and Jacobson, M. 2020. *Streptococcus suis* in Swedish grower pigs: occurrence, serotypes, and antimicrobial susceptibility. *Acta Vet. Scand.* 62:36.

Met vriendelijke groet,

5.1 lid2h

5.1 lid2h

Bijlage 1. Brief van 5.1 lid1c ter verduidelijking van de toepassing en de impact van de resultaten van de modellen in de aanvraag voor de varkenshouderij in de praktijk.

Efficacy of natural feed supplements for animal performance and disease-resistance at farm level

5.1 lid2e, 5.1 lid2h is the leading feed producer in 5.1 lid2h with over 35% share of all feeds produced in the country, and with a 45-50% share of pig feeds. 5.1 lid2e, 5.1 lid2h develops natural solutions for enhancing gastrointestinal functions and improving animal performance for the international feed industry. These products are marketed through 5.1 lid2h.

In the past three years, the challenge models of 5.1 lid2h have been very helpful in understanding the capacity of our products and to elucidate the physiological mechanism-of-action of our products. 5.1 lid2e, 5.1 lid2h has implemented the research findings into the feed formulations. The products 5.1 lid2h are included in most of the piglet and sow feeds we sell to 5.1 lid2h.

In 5.1 lid2h, withdrawal of medical doses of zinc from piglet diets has been almost completed. Practical experience from our customers have shown that with good management and high-quality feeds with 5.1 lid2h, medical doses of zinc are not needed for the good performance of piglets. With these measures, the occurrence of post weaning diarrhea is not higher than when using medicated feeds. 5.1 lid2e, 5.1 lid2h is in fact stopping the manufacturing of zinc feed and other medicated feeds by the end of 2021. We also have anecdotal information from our distributor 5.1 lid1c suggesting reduced S. suis pressure in farms using 5.1 lid2h in pig diets. We aim to continue our research collaboration with 5.1 lid2h and hope to utilize the challenge models also in the future.

5.1 lid2e, 5.1 lid2h

5.1 lid2e

5.1 lid2e, 5.1 lid2h



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

Centrale Commissie Dierproeven

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproeven.nl

T 0800-7890789 (gratis)
E ccd-juridisch@rvo.nl

Contactpersoon
5.1 lid2e

Onze referentie
B.2.21.006

Datum 5 januari 2022

Betreft Beslissing op bezwaar Wod – AVD5.1 lid2h 202114588

Advies

Voor u ligt ter accordering een conceptbeslissing op bezwaar in het kader van de Wet op de dierproeven (hierna: Wod). Het bezwaar is gericht tegen een afwijzing.

Geadviseerd wordt om de vergunning alsnog te verlenen.

Achtergrond

Het bezwaar gaat over de afwijzing van de aanvraag voor het project "Het effect van voerstrategieën op het immuunsysteem en twee belangrijke infectieuze aandoeningen bij biggen" met aanvraagnummer AVD5.1 lid2h 202114588.

De aanvraag is volledig afgewezen; de volgende overwegingen lagen daarbij ten grondslag:

1. De aanvraag voldeed niet aan de wettelijke eisen van verfijning: de CCD was niet overtuigd van de relevantie van de infectieproeven, temeer omdat dat het ongerief van de dieren verhoogt. Hierdoor was het project in strijd met artikel 10, tweede lid, onder c, van de Wod;
2. De schade-batenanalyse viel negatief uit, omdat werd getwijfeld aan de opbrengsten en significantie van de proeven in de praktijk;
3. De doelstellingen van het project rechtvaardigen geen matig ongerief, omdat de proeven zich grotendeels richten op symptomen die veroorzaakt worden door het veehouderij systeem.

Bezwaar

De vergunninghouder heeft vijf bezwaargronden (met subgronden) aangeleverd. Kort samengevat komen die op het volgende neer:

1. De conclusie van de CCD is niet in lijn met de conclusie van de DEC met betrekking tot de beantwoording van de centrale morele vraag.
 - 1.1. Er is geen sprake van een verandering van het type onderzoek.
 - 1.2. De dieren worden gehouden volgens de richtlijn. Er wordt geen hokverrijking toegepast, omdat dit het onderzoek zou frustreren.
 - 1.3. De vergunninghouder heeft voldoende kennis en kunde in huis voor de dierproeven.

Intern gebruik

2. Het gekozen model is geschikt voor het behalen van het doel.
 - 2.1.1. Het doel van de experimenten is niet het verbeteren van het microbioom van de dieren, maar ziet op het welzijn van de dieren, de verbetering van hun gezondheid en de vermindering van de belasting op het milieu.
 - 2.1.2. Een geforceerde infectieproef is noodzakelijk voor betrouwbare resultaten.
 - 2.1.3. Het gekozen model biedt voordelen op het gebied van de 3V's ten opzichte van geen geforceerde infectie.
 - 2.1.4. Het toedienen van antibioticum aan een deel van de biggen is relevant voor het verminderen van het aantal proefdieren.
 - 2.1.5. Biggen worden niet overgelegd en de zeugen krijgen geen antibioticum.
3. De schade-batenanalyse valt weldegelijk positief uit. Op lange termijn wordt verwacht dat de morbiditeit en mortaliteit door dit onderzoek vermindert.
4. De baten van het project bestaan niet slechts uit bestrijding van symptomen die veroorzaakt worden door het veehouderij systeem.
5. De effecten van het onderzoek leiden in de praktijk daadwerkelijk tot een verminderde ziektegevoeligheid bij de doeldieren.

Beslissing op bezwaar

De conceptbeslissing die het Secretariaat aan u voorlegt bevat samengevat de volgende reactie op de bezwaargronden.

1.
 - 1.1. De vergunninghouder heeft voldoende overtuigend aangevoerd dat het ongerief de uiteindelijke doelen van het project rechtvaardigt.
 - 1.2. De vergunninghouder heeft voldoende onderbouwd waarom er geen hokverrijking wordt toegepast.
 - 1.3. De onderzoekers van de vergunninghouder hebben voldoende kennis en kunde om de dierproeven uit te voeren
2.
 - 2.1.1. De uiteindelijke doelen zijn ter hoorzitting nader geduid: het verbeteren van de gezondheid van de dieren, verbeteren van het welzijn van de dieren en verminderen van de belasting op het milieu. Ook leveren de proeven fundamentele kennis op. Dit alles rechtvaardigt het ongerief van de dieren.
 - 2.1.2. De vergunninghouder heeft voldoende onderbouwd dat de geforceerde infectieproef noodzakelijk is voor de controleerbaarheid en verfijning van de proef.

- 2.1.3. De vergunninghouder heeft overtuigend aangegeven dat door de geforceerde infectie omgevingsfactoren zo veel mogelijk worden uitgesloten en er minder proefdieren nodig zijn.
- 2.1.4. De vergunninghouder heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat het toedienen van het antibioticum relevant is voor de controleerbaarheid van de proeven.
- 2.1.5. Duidelijk is geworden dat ten onrechte het overleggen van biggen en toedienen van antibioticum aan zeugen is meegenomen in de afwijzing van de aanvraag.
3. De vergunninghouder heeft aannemelijk gemaakt, door verheldering van de doelen, gekozen strategieën en verwachte uitkomsten van de proeven, dat de schade-batenanalyse positief uitvalt.
4. de vergunninghouder heeft overtuigend aangegeven dat de baten van dit project niet slechts bestaan uit bestrijding van symptomen die veroorzaakt worden door het veehouderijsysteem.
5. De vergunninghouder heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat de effecten van het onderzoek ook daadwerkelijk leiden tot een verminderde ziektegevoeligheid van de dieren.

Conclusie

Bovenstaande beoordeling van de bezwaargronden leidt ertoe dat het Secretariaat nu oordeelt dat de projectaanvraag in overeenstemming is met de wet, in het bijzonder artikel 10, eerste lid, onder c, van de Wod. De twijfels die het Secretariaat had over de opbrengsten van het project zijn weggenomen.

Daarom adviseert het Secretariaat om alsnog de vergunning te verlenen.



> Retouradres Postbus 93118 2509 AC Den Haag

5.1 lid2h
t.a.v. 5.1 lid2e
5.1 lid2h

Verzending per e-mail: 5.1 lid2h

**Centrale Commissie
Dierproeven**

Postbus 93118
2509 AC Den Haag
www.centralecommissiedierproe-
ven.nl

T 0800-7890789 (gratis)
E ccd-juridisch@rvo.nl

Onze referentie
5.1 lid2h

Uw referentie
5.1 lid2h

Briefkenmerk
CCD-2022-014

Bijlagen
2

Datum 18 januari 2022

Betreft Beslissing op bezwaar 5.1 lid2h (AVD 5.1 lid2h 202114588)

Geachte 5.1 lid2e,

Op 1 september 2021 heeft u namens 5.1 lid2h (hierna: 5.1 lid2h) bezwaar gemaakt tegen het besluit van de Centrale Commissie Dierproeven (hierna: de CCD) van 27 juli 2021 (hierna: het bestreden besluit) met kenmerk AVD 5.1 lid2h 202114588. Op 13 oktober 2021 heeft u de bezwaargronden aangeleverd. Hierbij ontvangt u de beslissing op dit bezwaar.

1. Beslissing

De CCD heeft besloten dat uw bezwaar gegrond is. Dit heeft gevolgen voor het bestreden besluit. De CCD is tot de beslissing gekomen om de projectvergunning alsnog te verlenen. In paragraaf 5 van deze brief kunt u lezen hoe de CCD tot deze beslissing is gekomen.

2. Verloop van de procedure

- Op 25 februari 2021 heeft 5.1 lid2h een vergunningaanvraag ingediend voor het project "Het effect van voerstrategieën op het immuunsysteem en twee belangrijke infectieuze aandoeningen bij biggen". Deze aanvraag hebben wij het nummer AVD 5.1 lid2h 202114588 gegeven.
- Op 27 juli 2021 heeft de CCD de aanvraag afgewezen. Daarmee week de CCD af van het advies van de dierexperimentencommissie (hierna: de DEC).
- Op 1 september 2021 heeft u een pro forma bezwaarschrift ingediend tegen dit besluit.
- Op 13 oktober 2021 heeft u de bezwaargronden aangeleverd.
- Op 14 december 2021 heeft u uw bezwaarschrift toegelicht tijdens een hoorzitting. Het verslag hiervan is bijgevoegd.
- Op 21 december 2021 heeft de CCD een aanvullend stuk van u ontvangen. Dit betrof extra informatie naar aanleiding van de vragen die ter hoorzitting waren gesteld.

3. Ontvankelijkheid

U heeft uw bezwaarschrift ingediend binnen 6 weken na de bekendmaking van het besluit waarmee uw aanvraag is afgewezen (hierna: het bestreden besluit). Uw bezwaarschrift voldeed niet aan de overige eisen die de Algemene wet bestuursrecht aan een bezwaarschrift stelt. De CCD heeft u in de gelegenheid gesteld om de bezwaargronden aan te vullen. Dat heeft u tijdig gedaan, waardoor uw bezwaar ontvankelijk is.

4. Bezwaargronden

Als inleidende opmerking bij de hoorzitting is namens 5.1 lid2h opgemerkt dat er verbazing heerst over de afwijzing van hun projectaanvraag, om drie redenen:

- 1) De aanvraag is een vervolg op eerder vergund onderzoek. Dit onderzoek is vernieuwend en verfijnd.

- 2) De aandoeningen van de dieren door de ziektes zijn de grootste veroorzaker van het ongerief in de veehouderij. Het middelengebruik (antibiotica) moet teruggedrongen worden. Deze aanvraag zorgt voor verfijning.
- 3) 5.1 lid2h belandt door deze afwijzing in een spagaat. Het aangevraagde onderzoek is in samenwerking met een internationale partner in een overkoepelend EU-project. De EU heeft het onderzoek gehonoreerd, de CCD niet. Dit is niet consistent.

Tevens heeft 5.1 lid2h het vermoeden dat het bestreden besluit is gebaseerd op misverstanden en/of misinterpretaties.

In uw bezwaarschrift noemt u de volgende bezwaargronden tegen het besluit.

1. De CCD wijkt af van het DEC-advies waarin de centraal morele vraag wordt beantwoord.
De DEC stelt dat er sprake is van een verschuiving van het type onderzoek, waardoor het ongerief verschuift van licht naar matig. Voor sommige DEC-leden leidde dat tot bezwaren, vanwege de afwijkende huisvesting, onvoldoende kennis bij 5.1 lid2h en door twijfel over de motieven. 5.1 lid2h is het hier niet mee eens.
 - 1.1. Geen verandering/verschuiving van type uitgevoerd onderzoek door 5.1 lid2h
Projectaanvraag AVD 5.1 lid2h 20214588 is een vervolg aanvraag op het project AVD 5.1 lid2h waarmee in de afgelopen 5 jaar hetzelfde type onderzoek is uitgevoerd; er is dus geen verschuiving naar een zwaarder type onderzoek (i.e. infectieproeven). Ter hoorzitting is nader toegelicht hoe de aanloop naar deze projectaanvraag is gegaan. De voorgaande tien jaar onderzoek heeft laten zien dat het onderzoek moet beginnen vóór het spenen, waar deze aanvraag op ziet. De aanvraag levert volgens de vergunninghouder tevens fundamentele kennis op over de pathogenen zelf. Ook is er een maatschappelijk belang, namelijk het uitdragen van deze kennis naar de sector. Dit moet erin resulteren dat de gezondheid en het welzijn van de dieren verbetert.
 - 1.2. Huisvesting van dierproeven
Alle dieren binnen de proeven van dit project worden gehouden volgens richtlijn 2010/63/EU. De hokverrijking van de biggen is in overleg met de NWVA aangepast.
 - 1.3. Kennis met betrekking tot infectieproeven
Binnen 5.1 lid2h is, in tegenstelling tot het minderheidsoordeel van de DEC, voldoende kennis aanwezig om kwalitatief hoogwaardige infectieproeven uit te voeren. Alle certificaten benodigd voor uitvoering van dierproeven zijn geborgd binnen het bedrijf en wetenschappers vanuit verschillende specialisaties op het gebied van voeding en gezondheid zijn werkzaam binnen 5.1 lid2h. Bovendien is de mening van (de minderheid van) de DEC wat betreft de kennis en kunde van 5.1 lid2h niet consistent.
2. De aanvraag voldoet wel aan de wettelijke vereisten omtrent verfijning
 - 2.1. Het gekozen model is wel geschikt voor het behalen van het doel
De gekozen modellen zijn opgezet door bevoegde deskundige onderzoekers, welke ook ingezet worden in internationale projecten, en in eerdere – door de CCD goedgekeurde – onderzoeken zijn gebruikt
 - 2.1.1. De DEC heeft in haar advies het doel van de experimenten niet juist weergegeven
Het primaire doel van dit project is niet het onderzoeken van de invloed van voeding op het microbiom, zoals de DEC stelt, maar: het bevorderen van de gezondheid en daarmee het welzijn van biggen na het spenen, het verminderen van de belasting op het milieu en het onderzoeken van de ernst van E. coli en S. suis. De primaire uitkomstparameter is daarbij de kolonisatie van pathogene bacteriën E. coli en S. suis. De CCD heeft haar beslissing gebaseerd op de door de DEC foutief geformuleerde doelstelling. Het moduleren van het microbiom is slechts één van de factoren die meespelen, maar verdient niet de nadruk die het in de aanvraag kreeg.

2.1.2. De DEC is ten onrechte van mening dat een geforceerde infectieproef niet noodzakelijk zou zijn om de invloed op het microbiom te onderzoeken
Volgens ^{5.1 lid2f} is het inzetten van de geforceerde infectie weldegelijk noodzakelijk voor het behalen van de doelstellingen. Dit wordt ondersteund door externe experts. Ter hoorzitting is door ^{5.1 lid2f} toegelicht dat in het onderzoek gericht gekeken wordt naar de infectieziekten E. coli en S. suis, omdat deze pathogenen in praktijk nog steeds veel gezondheidsproblemen opleveren. Door zoveel mogelijk te standaardiseren, treedt er minder variatie op.

2.1.3. Het gekozen model biedt voordelen op het gebied van de 3V's ten opzichte spontane/geen geforceerde infectie

Vermindering:

- Vergelijkbaarheid van uitkomsten van verschillende onderzoeken
- Zeer nauwkeurige voorspelling van hoeveel dieren nodig zijn om relevante verschillen aan te tonen

Verfijning:

- Verbetering van de voorspelbaarheid van ziekteverschijnselen en mate van ongerief
- Verbetering van de voorspelbaarheid van humane eindpunten en minimalisering van het risico op het bereiken van humane eindpunten

Een geforceerde infectie is noodzakelijk voor het behalen van nauwkeurige onderzoeksresultaten. Daarnaast wordt het ongerief met deze methode zo laag mogelijk gehouden, waarbij een minimaal aantal dieren wordt ingezet. ^{5.1 lid2f} heeft ter hoorzitting aangegeven dat er een afweging gemaakt is tussen meer dieren met minder ongerief tegenover minder dieren met meer ongerief. ^{5.1 lid2f} heeft gekozen voor minder dieren. Met een geforceerde infectie gaf dit de hoogste kans op betrouwbare resultaten met het minste ongerief per dier.

2.1.4. Het toedienen van antibioticum aan een deel van de gespeende biggen binnen het E. coli model is relevant ter vermindering van het aantal dieren

Het ingezette antibioticum is een smalspectrum, bactericide antibioticum dat slechts van invloed is op een beperkte groep van de bacteriën, waaronder E.coli, die in de darm aanwezig zijn. Het antibioticum wordt alleen gebruikt in het geval dat strategieën onderzocht worden waarbij de cliënt de invloed van de zeugen op hun biggen wil uitsluiten. Het doel ervan is standaardisering: de concentratie van de E. coli bacteriën in het maagdarmlkanaal van de biggen binnen één proef aan het begin van de proef, na het spenen, zoveel mogelijk op elkaar te laten lijken. Op die manier zijn minder dieren nodig om relevante verschillen tussen behandelingen aan te tonen.

2.1.5. Ten onrechte wordt het overleggen van biggen tussen zeugen en het toedienen van antibioticum aan zeugen, zoals de DEC aangeeft, in de besluitvorming betrokken.

Beide handelingen zijn niet genoemd in het projectvoorstel en vinden ook niet plaats. Dit had dan ook niet meegenomen moeten worden in de besluitvorming. Ter hoorzitting is gebleken dat het voor ^{5.1 lid2f} onduidelijk is waar de DEC deze informatie vandaan had.

3. De CCD is ten onrechte van mening dat de schade-batenanalyse die op grond van artikel 10a2, tweede lid, onder d, van de Wod, verricht moet worden, negatief uitvalt

Er wordt door ^{5.1 lid2f} alleen onderzoek uitgevoerd indien een grote kans aanwezig is dat het onderzoek relevante en bruikbare resultaten oplevert. Bij de proefaanvragen wordt ingespeeld op veranderingen in de praktijk en regelgeving, die gedreven worden door maatschappelijke thema's. Vanuit dit uitgangspunt volgt ook de verwachte waarde van de proef.

- Er wordt zorg gedragen voor een gedegen "Synthesis of Evidence". Bovendien zijn de hoge kosten van het project een extra motivatie om geen onnodig onderzoek uit te voeren en de kwaliteit ervan te maximaliseren.
- Gebaseerd op een pessimistische succeskans van 25% kan de biggensterfte in Nederland geminderd worden met 43.897 biggen. In Europa zou het om 122.128 biggen gaan.

Het onderzoek heeft dus maatschappelijk belang. Het draagt bij aan de volksgezondheid middels een veilige voedselproductie door het inperken van antibioticaresistenties en zoönosen. ^{5.1 lid2h} heeft aangegeven dat aan deze projectaanvraag een lang traject vooraf is gegaan. Het bouwt voort op resultaten uit eerdere onderzoeken, en is bovendien een vervolgaanvraag op een eerder goedgekeurd project. De strategie is zorgvuldig gekozen. Ter hoorzitting is tevens aangevoerd dat de uiteindelijke doelstellingen oog hebben voor het welzijn van de biggen en vermindering van de belasting op het milieu, en dat het onderzoek fundamentele kennis oplevert. Op lange termijn wordt verwacht dat de morbiditeit en mortaliteit van de biggen lager is. ^{5.1 lid2h} heeft als voorbeeld het ^{5.1 lid2h}-EU project aangedragen, dat succesvolle resultaten heeft opgeleverd.

4. Ten onrechte wordt door de CCD aangegeven dat de baten van het project slechts bestaan uit bestrijding van symptomen die veroorzaakt worden door het veehouderijsysteem (vroeg en abrupt spenen, hygiëne, huisvesting en andere zoötechnische factoren).

^{5.1 lid2h} is van mening dat met dit project geen symptoombestrijding wordt nagestreefd. Er zijn zelfs sterke aanwijzingen in de literatuur dat infectieuze ziekten inherent zijn aan het houden (van zeer extensief tot intensief) van dieren. De meest voorkomende bacteriële varkensziekten zijn al lange tijd *S. suis* en *E. coli*; beide zijn multifactorieel in hun oorzaak en komen voor in zowel intensieve als zeer extensieve veehouderijsystemen. Dit wordt bevestigd door benaderde experts. Ter hoorzitting is tevens ter sprake gekomen dat het spenen van biggen hoe dan ook stressvol is en gepaard gaat met een afname passieve immuniteit. Daarom speelt de voersamenstelling hierbij een grote rol. Ook zal de komende jaren de nadruk verschuiven naar preventie van ziekten in de veehouderij, waar ^{5.1 lid2h} op inspeelt door via voeding de weerstand van de dieren te verbeteren en zodoende het gebruik van antibiotica te laten afnemen.

Indien de CCD toch van mening is dat er sprake is van symptoombestrijding, dan hoeft volgens de Raad voor Dierenaangelegenheden (in "Dierproeven ten behoeve van de Veehouderij", 2018) symptoombestrijding geen beperkt belang te zijn. De Raad voor Dierenaangelegenheden heeft in twee voorbeelden, die van toepassing zijn op dit projectvoorstel, bevestigd dat symptoombestrijding in sommige gevallen geen beperkt belang heeft. De Raad erkent dat het tijd kost om duurzame innovaties te ontwikkelen en te doen verspreiden. Daardoor blijft het nodig om ook proeven ter verbetering van welzijn en gezondheid in de huidige (intensieve) houderijsystemen toe te staan.

5. De CCD stelt, op basis van de projectaanvraag en de beantwoording van vragen, dat het aannemelijk is geworden dat "voer (productie)strategieën en voeradditieven kunnen zorgen voor verschuivingen in het microbiom en invloed kunnen uitoefenen op de immuunrespons." In de ogen van de CCD heeft de aanvrager hiermee echter niet aannemelijk gemaakt dat deze effecten ook daadwerkelijk leiden tot een verminderde ziektegevoeligheid bij de doeldieren.

^{5.1 lid2h} is van mening dat de immuunrespons/immuuncompetentie een directe invloed heeft op ziektegevoeligheid. De CCD spreekt zichzelf dan ook tegen in deze twee zinnen. Eerdere studies tonen aan dat voerstrategieën o.a. kunnen zorgen voor een verlaging in *E. coli* concentraties, dat *E. coli* minder goed aan de receptoren in de darm kan binden, of voor een betere barrièrefunctie van de darm zorgen. Hierdoor wordt het risico dat *E. coli* zich kan koloniseren in de darm verlaagd.

Daarnaast tonen veel infectiestudies aan dat voerstrategieën kunnen leiden tot minder ziekteverschijnselen, zoals een lagere incidentie van diarree, een kortere duur daarvan of mindere ernst (betere mestscore). Deze studies tonen aan dat voeding een directe invloed heeft op ziektegevoeligheid.

Aanvullende opmerkingen door ^{5.1 lid2h}

- Koepelaanvragen zijn toegestaan, dat de DEC daar moeite mee heeft, is daarop niet van invloed.
- ^{5.1 lid2h} werkt op het gebied van vervanging ook aan diervrije alternatieven.
- ^{5.1 lid2h} zet zich juist in voor een duurzame veehouderij.
- De Raad voor Dierenaangelegenheden heeft aangegeven niet de aansluiting met het internationale speelveld te verliezen. Ook waarschuwt ze de CCD voor verplaatsing van

proeven naar andere landen wanneer die in Nederland geen doorgang mogen vinden. Dit lijkt in strijd met het EU-Verdrag (1956) omtrent eerlijkheid en gelijkheid tussen landen in productontwikkeling/handel.

5. Beoordeling van de bezwaargronden

1.1 Er vindt een verschuiving plaats wat betreft het type onderzoek, waardoor het ongerief niet gerechtvaardigd wordt.

De CCD oordeelt naar aanleiding van het aangevoerde dat er inderdaad geen verschuiving is van het type onderzoek. Dit leidt ertoe dat de CCD hieromtrent tot een ander oordeel komt. Ook heeft ^{5.1 lid 2h} voldoende aannemelijk gemaakt dat het onderzoek niet enkel wetenschappelijk, maar ook fundamenteel van aard is. De door ^{5.1 lid 2h} benoemde uitkomsten uit eerdere onderzoeken onderbouwen dit. De vergunninghouder heeft ook voldoende aannemelijk gemaakt dat dit onderzoek een maatschappelijk belang heeft en uiteindelijk kan leiden tot verbetering van het welzijn van de dieren.

1.2 Huisvesting van de dieren

Volgens de CCD is voldoende onderbouwd waarom er geen strooisel wordt verschaft. In bijlage 1, onder c van de projectaanvraag wordt dit door de vergunninghouder duidelijk toegelicht: "*Het verstrekken van strooisel is niet mogelijk in verband met het risico op het verhogen van de infectiedruk als de E. coli bacteriën op het strooisel komen en de dieren dit strooisel opeten*". De CCD kan u op grond van artikel 7, zesde lid, onder b, van het Dierproevenbesluit 2014, toestemming geven om af te wijken van de eisen aan de huisvesting uit bijlage III van Richtlijn 2010/63/EU. De CCD maakt van die mogelijkheid gebruik voor de huisvesting van de varkens.

1.3 Kennis met betrekking tot infectieproeven

De CCD heeft geen reden om aan de kennis en kunde van de onderzoekers bij ^{5.1 lid 2h} te twijfelen, temeer nu vaststaat dat geen verschuiving in het type proef heeft plaatsgevonden.

2.1 Het gekozen model is wel geschikt voor het behalen van het doel

2.1.1 De DEC heeft in haar advies het doel van de experimenten niet juist weergegeven

De CCD acht het voldoende aannemelijk dat het doel niet het microbiom is, maar specifieke effecten van voer op de bacteriën E. coli en S. suis waardoor de gezondheid van biggen verbeterd kan worden. Tevens is voldoende onderbouwd dat het onderzoek in de praktijk kan leiden tot verbetering van welzijn van en minder ziekte in de dieren. De onderzoeker heeft voor bacteriestammen gekozen die veel voorkomen. Mede door het voorbeeld van de harszuren-effectiviteit dat is aangebracht ter hoorzitting is de reductie in ziekte voldoende onderbouwd. Ook is voldoende aangetoond dat dit onderzoek kan bijdragen aan gezondheidswinst op de lange termijn.

2.1.2 De DEC is ten onrechte van mening dat een geforceerde infectieproef niet noodzakelijk zou zijn om de invloed op het microbiom te onderzoeken

De CCD acht voldoende onderbouwd waarom een geforceerde infectieproef moet plaatsvinden. Door minder variatie in de uitkomsten, voorspelbaarheid en controleerbaarheid, komt deze proefopzet verfijning ten goede, waardoor het ook beter mogelijk is om het ongerief met HEP's te beperken. Tevens is aannemelijk dat er hierdoor minder proefdieren nodig zullen zijn.

2.1.3 Het gekozen model biedt voordelen op het gebied van de 3V's ten opzichte spontane/niet geforceerde infectie

De CCD acht deze stelling voldoende onderbouwd. Zonder deze gecontroleerde opzet kan een effect van voeding op de specifieke bacteriestammen niet betrouwbaar worden vastgesteld.

2.1.4 Het toedienen van antibioticum aan een deel van de gespeende biggen binnen het E. coli model is relevant ter vermindering van het aantal dieren
De CCD is voldoende overtuigd dat de biggen geen ongerief zullen ervaren van (het toedienen van) het smalspectrum antibioticum, en dat het antibioticum ten goede komt van de betrouwbaarheid van het onderzoek, en geen afbreuk doet aan de validiteit ervan. Bovendien is geconstateerd dat de lacterende zeugen geen antibiotica toegediend krijgen.

2.1.5 Ten onrechte wordt het overleggen van biggen tussen zeugen en het toedienen van antibioticum aan zeugen, zoals de DEC aangeeft, in de besluitvorming betrokken.
De CCD heeft geconstateerd dat van het overleggen van biggen geen sprake is, en daarom geen negatieve invloed heeft op het ongerief van de dieren.

3. De CCD is ten onrechte van mening dat de schade-batenanalyse negatief uitvalt
Naar aanleiding van de projectaanvraag werd voornamelijk getwijfeld aan de opbrengsten van dit project. Door het bezwaarschrift en de toelichting op de hoorzitting zijn deze twijfels weggenomen. ^{5.1 RD2H} heeft voldoende kunnen aantonen dat het onderzoek daadwerkelijk kan bijdragen op het welzijn van de dieren: ziekte ten gevolge van E. coli en S. suis *voorkomen* en/of mitigeren door middel van voeradditieven. Het is voldoende aannemelijk gemaakt dat de voedingsinterventies tot daadwerkelijke verbeteringen in het welzijn en de gezondheid van de biggen in de praktijk leiden. Concrete studies, die door ^{5.1 RD2H} zijn aangeleverd, bewijzen dit. De CCD is daarom nu van mening dat de schade-baten analyse weldegelijk positief uitvalt. Het project is daardoor in overeenstemming met artikel 10, eerste lid, onder c, van de Wod.

4. Ten onrechte wordt door de CCD aangegeven dat de baten van het project slechts bestaan uit bestrijding van symptomen die veroorzaakt worden door het veehouderijsysteem
De CCD is voldoende overtuigd van het feit dat de symptomen niet enkel worden veroorzaakt door het gangbare veehouderij systeem. Ook bij bedrijven met een hoge gezondheidsstatus, bedrijven die later spenen en biologische houderijen treden E. coli en S. suis op. ^{5.1 RD2H} heeft kunnen aantonen dat het onderzoek ook een maatschappelijk belang heeft: het uitdragen van de positieve resultaten naar de praktijk – ook naar biologische veehouderijen – en afname in het antibioticagebruik. Voor zover het onderzoek wel ziet op symptoombestrijding is van belang dat het onderzoek tevens ziet op de *preventie* van E. coli en S. suis infecties.

Voor wat betreft de zienswijze van de Raad voor Dierenaangelegenheden, wil de CCD het volgende opmerken. Onder "bouwstenen van de redeneerlijn" voor dierproeven ten behoeve van de veehouderij, wordt opgemerkt dat enkel symptoombestrijding of economisch belang onvoldoende is voor het toelaten van een dierproef (p. 19). Dat is het uitgangspunt. Wanneer enkel symptoombestrijding beoogd zou zijn, moet bij de aanvraag duidelijk worden gemaakt hoe het project zich verhoudt tot verduurzaming van de veehouderij. De Raad zegt daarover het volgende: "Dit kan ervoor zorgen dat onderzoek zich niet beperkt tot symptoombestrijding, maar zich ook actief richt op achterliggende vragen en systeeminnovatie" (p. 20). Ook uit deze passage blijkt dat enkel het doel van symptoombestrijding onvoldoende is voor het vergunnen van een dierproef.

5. In de ogen van de CCD heeft de aanvrager niet aannemelijk gemaakt dat deze effecten ook daadwerkelijk leiden tot een verminderde ziektegevoeligheid bij de doeldieren.
De CCD oordeelt dat ^{5.1 RD2H} met praktijkvoorbeelden voldoende heeft kunnen aantonen dat effecten van voedingsstrategieën op de kolonisatie van E. coli en S. suis daadwerkelijk kunnen leiden tot minder ziekte in de praktijk. Bovendien is duidelijk geworden dat het doel van het onderzoek niet het moduleren van het microbioom is,

maar dat het onderzoek gericht is op het verbeteren van het dierenwelzijn in de veehouderij.

Aanvullende opmerkingen door 5.1 lid2h

Dat de DEC moeite heeft met koepelaanvragen, is niet van invloed op de besluitvorming. Het kan echter voorkomen dat het hierdoor lastiger is om een aanvraag te beoordelen. De CCD vraagt 5.1 lid2h om daarmee – voor zover dat mogelijk is – rekening te houden in de formulering van toekomstige aanvragen. Om een ethische afweging te kunnen maken is het noodzakelijk dat de schade en baten van het project op voorhand duidelijk zijn en dat aan de overige wettelijke eisen, zoals de 3V's, zal worden voldaan. Dit kan door in de aanvraag de schadekant van het project (mogelijke proefhandelingen en maximale scenario's) goed in te kaderen en een duidelijke strategie – inclusief entreecriteria voor te testen interventies, go/no-go momenten en concrete beslisriteria – te formuleren.

Tot slot is de CCD positief gestemd over het feit dat 5.1 lid2h werkt aan diervrije alternatieven in haar onderzoek en zich inzet voor een duurzame veehouderij.

6. Vergunningverlening

Deze beslissing op bezwaar resulteert in een vergunning voor de projectaanvraag met het kenmerk AVD 5.1 lid2h 202114588. Deze vergunning is bijgevoegd.

7. Bijlagen

Bij deze beslissing op bezwaar vindt u het verslag van de hoorzitting en de vergunning voor AVD 5.1 lid2h 202114588.

8. Proceskosten- en deskundigenkostenvergoeding

In uw bezwaarschrift hebt u verzocht om een vergoeding voor de kosten die uw cliënt heeft moeten maken in verband met de bezwaarprocedure. Omdat de CCD het bestreden besluit herroept, heeft u op grond van artikel 7:15, tweede lid, van de Awb, recht op deze vergoeding. De hoogte van de vergoeding wordt vastgesteld aan de hand van het Besluit proceskosten bestuursrecht. U heeft recht op een vergoeding ter waarde van 2 punten. U hebt namelijk een bezwaarschrift ingediend (1 punt) en u bent aanwezig geweest bij een hoorzitting (1 punt). Het bedrag voor de rechtsbijstand bedraagt twee keer €541, in totaal €1082. Op basis van artikel 8:75, tweede lid, van de Awb wordt dit bedrag overgemaakt aan de rechtsbijstandsverlener.

Voor wat betreft de eigen bijdrage voor de rechtsbijstand, die door 5.1 lid2h moet worden betaald, volgt uit dit artikel dat de rechtsbijstandsverlener 5.1 lid2h hiervan zoveel mogelijk schadeloos stelt. Uit de wet volgt niet dat de CCD ook voor dit bedrag betalingsplichtig is.

Over de deskundigenkostenvergoeding is nader contact geweest met de rechtsbijstandsverlener. Hiervoor zijn geen kosten in rekening gebracht.

9. Beroepsmogelijkheid

Als u het niet eens bent met deze beslissing, kunt u binnen zes weken na verzending van deze brief een beroepschrift indienen. U kunt het beroepschrift sturen naar de 5.1 lid2h . Meer informatie leest u op www.rechtspraak.nl.

10. Tot slot

In deze brief is aan u uitgelegd wat de reden is voor deze beslissing en wat u kunt doen als u het niet eens bent met deze beslissing. Als u nog vragen hebt die niet over de inhoud van de beslissing gaan kunt u telefonisch contact met ons opnemen via 0800-7890789 (gratis). Wellicht vindt u het antwoord op uw vraag ook op onze website, www.centralecommissiedierproeven.nl.

Hoogachtend,
De Centrale Commissie Dierproeven,

5.1 lid2h

Dr. L. Hellebrekers
Voorzitter

Kenmerken hoorzitting

Kenmerk bezwaar	5.1 lid2h
Datum hoorzitting	14 december 2021
Plaats hoorzitting	Digitaal via Teams
Duur van de hoorzitting	1 uur, 55 minuten
Aanwezige personen	<p>Namens de vergunninghouder 5.1 lid2h:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5.1 lid2e - - - - <p>Namens de Centrale Commissie Dierproeven:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5.1 lid2e - -
Regeling	Wet op de Dierproeven

Doel van de hoorzitting

Het doel van deze hoorzitting was het aanvullen en/of verduidelijken van de bezwaargronden die zijn aangevoerd door de vergunninghouder. De vergunninghouder heeft een projectaanvraag ingediend, die door de CCD is afgewezen. De vergunninghouder is het daarmee oneens en licht graag zijn bezwaar in een hoorzitting mondeling toe.

Toelichting op het bezwaar door de bezwaarmaker

Er heerst bij 5.1 lid2h verbazing over deze afwijzing van hun projectaanvraag, om drie redenen.

- 1) De aanvraag is een vervolg op eerder vergund onderzoek. Dit onderzoek is tevens een verfijning daarvan.
- 2) De aandoeningen van de dieren door de ziektes zijn de grootste veroorzaker van het ongerief. Het middelengebruik (antibiotica) moet teruggedrongen worden. Deze aanvraag zorgt voor verfijning.
- 3) 5.1 lid2h belandt nu in een spagaat met zijn onderzoek. Het aangevraagde onderzoek is in samenwerking met een internationale partner in een overkoepelend EU-project. De EU wil het onderzoek wel, de CCD niet.

Als laatste merkt 5.1 lid2h op dat hij vermoedt dat de afwijzing is gebaseerd op misverstanden en/of misinterpretaties.

Vragen door de hoorcommissie**Bezwaargrond 1.1**

- a) **Vraag (CCD):** Kun u deze opbrengsten verder toelichten. Kunt u voorbeelden geven van de inzet van deze resultaten en ingaan op de fundamentele inzichten die uw onderzoek heeft opgeleverd over de werkingsmechanismen van voederstrategieën en de kolonisatie van ziekteverwekkers?

Antwoord **5.1 lid2h** is begonnen met *E. coli*, omdat er tien jaar geleden grote problemen mee waren in de vee-industrie. Er is onderzoek uitgevoerd naar vezels in voeding waardoor de dieren meer resistent werden. Na tien jaar onderzoek, was de conclusie dat het onderzoek moet beginnen vóórdat de biggen worden gespeend. Ook moet het onderzoek naar diarree en streptokokken in een vroeg stadium starten. Hierdoor is de motivatie ontstaan om in de huidige aanvraag voor het spenen al het onderzoek te starten. Op die manier kan beter worden gecontroleerd wat er vóór en ná het spenen gebeurt.

De aanvraag zal meer fundamentele kennis opleveren over de pathogenen zelf. Verder is er nog veel onduidelijk over de pathogenese van *S. suis*. Over *E. coli* is iets meer bekend, maar wat betreft probiotica is het werkingsmechanisme nog niet geheel duidelijk. Er zijn succesvolle maatregelen in voorgaand onderzoek gevonden, denk aan harszuren waardoor ernst en duur van diarree verminderd werden. Het directe doel van deze aanvraag is het welzijn en de gezondheid van de dieren verbeteren. Maatschappelijk belang: uitdragen van de resultaten op congressen, door consultancy en wetenschappelijk publicaties. Dit zorgt er allemaal voor dat de gezondheid en welzijn van de dieren verbetert.

Vraag (CCD): In het bezwaar wordt gefocust op het wetenschappelijk motief. Nu wordt ook duidelijk dat een groot deel van het onderzoek ook vanuit fundamentele aard is wat betreft de pathogenen.

Antwoord **5.1 lid2h**: Door beter begrip van de werkingsmechanismen zal uiteindelijk het antibioticagebruik minder worden. De nadruk zal de komende jaren verschuiven naar preventie. Voeding speelt hier een belangrijke rol in. Tevens is het fundamenteel dat in vitro en in vivo onderzoek naast elkaar worden gelegd in deze aanvraag. De aanvrager gebruikt in vivo onderzoek om in vitro beter te maken. Hierdoor is er aandacht voor de 3 V's.

Vraag (CCD): In hoeverre is de uitkomstparameter van de kolonisatie van de bacteriën in de darmen, representatief voor het welzijn en de gezondheid van de dieren?

Antwoord **5.1 lid2h**: Primaire parameters *E. coli* zijn kolonisatie in de mest van de dieren en hoe ziet die mest eruit. De primaire *S. suis* parameter is moeilijker. Dieren hebben vrij snel ernstige symptomen. Hier is het verschil in excretie van belang. Bij het LPS-model wordt voornamelijk gekeken naar ontstekingsparameters (immuunrespons), bijvoorbeeld door temperatuurmetingen. Als biggen een betere immuunrespons hebben, zijn zij minder vatbaar voor ziekten, is uit eerder onderzoek gebleken. **5.1 lid2h** probeert voedingsinterventies toe te passen vóórdat de biggen ziek zouden worden. Op lange termijn wordt verwacht dat de morbiditeit en mortaliteit van de biggen lager is.

b) **Vraag (CCD):** Klopt de verschuiving die de DEC benoemt? Is er een verschil in belasting voor de proefdieren tussen infectieproeven en voederproeven waarbij geen inoculatie plaatsvindt?

Antwoord **5.1 lid2h**: Er is geen verschuiving. **5.1 lid2h** voert al jaren infectieproeven uit. De soort van deze proef is niet te vergelijken met algemene voederproeven. In dit onderzoek zal gericht gekeken worden naar deze infectieziekten. Deze pathogenen leveren in praktijk nog steeds veel problemen op. Er is een duidelijke link tussen deze twee ziekten. Door zo veel mogelijk te standaardiseren, kan met minder dieren een conclusie worden getrokken. Meer of minder kolonisatie in microbioom. Zo veel mogelijk standaardiseren van de kolonisatie waardoor er minder variatie optreedt, met het oog op verfijning en vermindering aantal proefdieren. Om deze reden wordt in een deel van de proeven antibioticum ingezet.

Vraag (CCD): Als een voedertype bij één serotype heel effectief blijkt te zijn, in hoeverre kun je dat extrapoleren naar de praktijk met verschillende serotypen?

Antwoord **5.1 lid2h**: Het voordeel van een gestandaardiseerd model is dat je kan sturen en gericht antwoorden kan zoeken. **5.1 lid2h** kiest een stam die veel in de praktijk voorkomt, en representatief is.

Bezwaargrond 1.2

Geen vragen

Bezwaargrond 1.3

Geen vragen. De CCD weet niet waar deze uitspraak van de DEC op gebaseerd is; hij is daarom ook niet meegenomen in de besluitvorming.

5.1 lid2h Dit staat wel in het besluit. Mocht dat niet het geval zijn, dan in de toekomst graag vermelden dat iets niet is meegenomen in de gronden van de afwijzing.

Bezwaargrond 2.1.1

- a) **Vraag (CCD):** *U geeft aan dat de DEC de doelstelling van uw project te beperkt heeft weergegeven, kunt u de directe en uiteindelijke doelstellingen van het project nog een keer benoemen?*

Antwoord 5.1 lid2h Doelstellingen:

- Verbeteren van de gezondheid en het welzijn van biggen en uiteindelijk verminderen van de belasting voor het milieu;
- Onderzoeken van de ernst van *E. coli* en *S. suis*;
- Verbeteren weerbaarheid biggen

Het gaat niet om het moduleren van het microbioom, dit is één van de factoren die een rol speelt. Maag pH, effecten op de barrière van de darm, het aanpassen van de morfologie van de darm, doen dit bijvoorbeeld ook. Het was niet de bedoeling van deze aanvraag om de nadruk zo op het microbioom te leggen.

- b) **Vraag (CCD):** *De CCD heeft in haar afwijfsbrief aangegeven te twijfelen aan de uiteindelijke welzijns- en duurzaamheidsopbrengsten van uw project. Als u de zojuist geformuleerde doelstellingen daarbij meeneemt, hebben wij dan voor het besluit op bezwaar een volledig beeld van de doelstellingen van uw project?*

Antwoord 5.1 lid2h: *Ja. Ook met de opmerkingen over de morbiditeit en mortaliteit van de biggen. De vraag van 5.1 lid2h is echter wat nu het beeld is van de CCD hierover.*

Antwoord (CCD): *De CCD had twijfels over de gezondheidswinst, omdat de DEC daarover zegt dat de effecten dermate klein zijn dat ze wellicht niet merkbaar zijn in de praktijk (door alle non-praktijkconforme handelingen).*

Antwoord 5.1 lid2h: *Geeft een aantal voorbeelden van producten die getest zijn bij 5.1 lid2h en worden gebruikt in de praktijk. Een voorbeeld is het toedienen van gisten, vezels of organische vezels.*

Vraag (CCD): *Wij zijn op zoek naar de concrete link tussen de opbrengst van de proeven en praktijk. Zijn er studies gedaan die aantonen dat de ziekte of het antibioticagebruik verminderen in de praktijk?*

Antwoord 5.1 lid2h: *Een heel concreet voorbeeld is het 5.1 lid2h -EU-project: daar wordt letterlijk berekend wat er gebeurt met verlaging van antibioticagebruik wanneer uitgevoerde proeven worden geïmplementeerd in Europese landen. Geteste succesvolle producten worden ingezet in de praktijk, en daar zien ze een afname van ziekte, diarree en antibioticagebruik. Er wordt ook aangegeven dat dit een samenhang is, hygiëne kan ondertussen in de praktijk ook zijn veranderd bijvoorbeeld, of het vaccineren van de dieren. Maar niemand heeft helder welke unieke factor hoeveel werking heeft in de praktijk. De komende proeven moeten bijdragen aan verdere reductie van antibioticagebruik. Bij het inzetten van vezels in praktijk wordt een reductie van diarree bij biggen gezien. 5.1 lid2h kan daar zo snel geen publicatie van benoemen. De praktijk rapporteert altijd terug aan 5.1 lid2h daarom is duidelijk wat het product oplevert. Voor 2006 werd antibiotica veel toegediend in veehouderij. Er was weinig kans voor bacteriën*

om te groeien. Sinds 2006 is er veel minder toediening van antibiotica, daarom is **5.1 lid2h** nu gericht op voer om bacteriegroei te remmen. We moeten de link tussen voer, nutriënten, en bacteriële groei met *E. coli* en *S. suis* beter leren begrijpen.

Bezwaargrond 2.1.2

- a) **Vraag (CCD):** *Kunt u toelichten waarom geforceerde infectieproeven noodzakelijk zijn voor het aantonen van de effecten van voerconcepten op de gezondheid en het welzijn van biggen na het spenen en het verminderen van de belasting op het milieu?*

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

- b) **Vraag (CCD):** *Hebt u ook minder belastende onderzoeksstrategieën overwogen, en zo ja, waarom zijn deze niet geschikt voor het aantonen van deze effecten?*

Antwoord **5.1 lid2h:** *Deze afweging is zeker overwogen door **5.1 lid2h**. Op basis van de 3V's acht **5.1 lid2h** het beste om de dieren te inoculeren. Dit komt de voorspelbaarheid ten goede, en maakt het beter mogelijk om het ongerief met HEP's te beperken. Dit is goed toegelicht in het antwoord aan de DEC die deze vraag heeft gesteld. De afweging is geweest meer dieren met minder ongerief tegenover minder dieren met meer ongerief. **5.1 lid2h** heeft gekozen voor minder dieren. De afweging is terug te vinden in de aanvraag onder de 3V's. Dit gaf de hoogste kans op betrouwbaar resultaat met minste ongerief per dier.*

Vraag (CCD): *En de challenge is dus van belang om te voorkomen dat er een meer ernstig ziektebeeld ontstaat?*

Antwoord **5.1 lid2h:** *Bij geen challenge moeten heel veel dieren worden onderzocht om erachter te komen wat er speelt in het dier. Mocht je dan wel iets van ziekte vinden, dan kan het een andere ziekte zijn, of er kan een ziektegolf over een bedrijf heen gaan, waar je geen sturing meer over hebt. De uitkomsten kun je ook niet meer meenemen in het onderzoek. Je weet niet meer of voeding preventief is gegeven of niet. Daarbij is in elk bedrijf de omgeving anders waardoor je niet meer weet waardoor iets wordt veroorzaakt (veel verschillende factoren die invloed hebben en niet overal hetzelfde zijn, geen standaardisatie). Je bent de sturing kwijt als je niet de gecontroleerde infectie geeft aan de dieren. In de toekomst kan **5.1 lid2h** gerichter terugvragen aan bedrijven die producten in praktijk gebruiken. In de wetenschap is het belangrijk om te weten wat je toetst, dus alle mogelijke versturende factoren moeten zoveel mogelijk worden uitgesloten.*

Bezwaargrond 2.1.3

- a) **Vraag (CCD):** *De DEC geeft aan dat in haar ogen geen geforceerde infecties (infectieproef) noodzakelijk zijn voor het behalen van de doelstellingen en dat deze in haar ogen niet het meest verfijnd zijn. U geeft aan dat een van de voordelen van de gekozen infectieproeven een vermindering van het aantal benodigde dieren is. In het kader van verfijning geeft u aan dat de ziekteverschijnselen beter voorspelbaar en beheersbaar zijn dan bij praktijkproeven. Kunt u ook toelichten hoe de mate van ongerief, veroorzaakt door experimentele handelingen, zich verhoudt tot proeven zonder geforceerde infectie?*

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

Bezwaargrond 2.1.4

- a) **Vraag (CCD):** *Kunt u toelichten in welke mate het toedienen van antibiotica aan gespeende biggen zal leiden tot vermindering van het aantal dieren?*

Antwoord **5.1 lid2h:** *Je wilt beginnen met hetzelfde startpunt. Toediening van antibiotica voor het spenen is niet uitvoerbaar in de kraamstal. **5.1 lid2h** heeft niet gekeken hoeveel biggen je zonder standaardisatie nodig zal hebben.*

Vraag (CCD): *Hoeveel ongerief ervaart een big bij toediening van antibiotica? Dit gaat om de afweging vermindering-verfijning.*

Antwoord ^{5.1 lid2h}: *Toediening van orale antibiotica bij biggen zonder aandoening heeft eigenlijk geen effect op de dieren in welbevinden, voeropname en mest. Zeer smal spectrum antibiotica tegen E. coli, wat het microbiom niet erg zal verstoren, want dat is juist niet wat je wilt. Antibioticum wordt echt enkel gebruikt om E.coli in de dieren zo veel mogelijk gelijk te krijgen.*

Bezwaargrond 2.1.5

a) **Vraag (CCD):** *Klopt de bewering van de DEC dat zogende zeugen ook antibiotica toegediend zullen krijgen? Indien ja, wat is hiervoor de reden? En waarom is dit niet in de projectaanvraag opgenomen als onderdeel van de proeven?*

Antwoord ^{5.1 lid2h}: *Niet opgenomen omdat dit niet het geval is. Antibiotica wordt alleen gegeven zoals benoemd in de aanvraag.*

b) **Vraag (CCD):** *Klopt de bewering van de DEC dat biggen tussen zeugen zullen worden overgelegd? Indien ja, wat is hiervoor de reden? En waarom is dit niet in de projectaanvraag opgenomen als onderdeel van de proeven?*

Antwoord ^{5.1 lid2h}: *Biggen zullen niet worden overgelegd.*

Bezwaargrond 3

a) **Vraag (CCD):** *De vraag of de schade-batenanalyse positief of negatief uitvalt hangt sterk samen met de waarschijnlijkheid dat de voorgestelde proeven zullen leiden tot de beoogde doelstellingen. Aangezien het project translationeel/toegepast onderzoek betreft is het van belang dat de gekozen experimentele aanpak representatief is voor de praktijksituatie. De DEC heeft aangegeven twijfels te hebben of de gekozen benadering van geforceerde innoculatieproeven of LPS toediening voldoende voorspellende waarde heeft voor de praktijksituatie in de veehouderij. Hetzelfde geldt voor proeven waarbij het microbiom wordt gestandaardiseerd d.m.v. antibiotica. Kunt u hierop in gaan?*

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

b) **Vraag (CCD):** *U meet de effecten van voerconcepten in sterk gestandaardiseerde modellen. Hierdoor is het aannemelijk dat u effecten van voeding zult waarnemen op het microbiom van de biggen waardoor mogelijk een verminderd risico op kolonisatie ontstaat. In hoeverre is het aannemelijk dat deze effecten ook daadwerkelijk zullen bijdragen aan een verminderde ziektegevoeligheid in de praktijk waar een veelvoud aan factoren van invloed is op de ziektegevoeligheid van de dieren.*

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

c) **Vraag (CCD):** *Kunt u voorbeelden noemen van voerconcepten, getest in soortgelijke modellen, die in de praktijk aantoonbaar hebben geleid tot een verminderde ziektegevoeligheid?*

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

Bezwaargrond 4

a) **Vraag (CCD):** *Kunt u toelichten hoe het spenen met 4 weken zich tot de natuurlijke zoogtijd van varkens verhoudt? En is dit in uw ogen een mogelijke oorzaak van verteringsproblemen bij jonge biggen in de veehouderij?*

Antwoord ^{5.1 lid2h}: *Natuurlijke situatie spenen varieert tussen 9-22 weken. Ze gaan geleidelijk over van moedermelk naar vast voer. Spenen blijft in de praktijk stressvol voor biggen, op 4 maar ook op 8 weken. Biggen die met 8 kilo spenen, kunnen nog steeds last van streptokokken hebben. Dit wordt ook gezien bij spenen op 30 dagen. Na het spenen neemt de*

passieve immuniteit van de big af, dan moet de big op zijn eigen immuunsysteem verder. Ook bij later spenen van de biggen is de bescherming minder. De voersamenstelling speelt voor de weerbaarheid van de biggen een grote rol. Je moet een voersamenstelling geven die de biggen beter voorbereid op het speenproces.

E. coli en S. suis wordt bij de beste bedrijven gezien. Doel: niet symptoom bestrijding maar verbeteren van de welzijn met voeding tegen E. coli en S. suis pathogenen bij biggen.

- b) **Vraag (CCD):** Volgens de DEC treden infectieproblemen bij biggen ca. 10 dagen na het spenen op, omdat de moedermelk tijdens de zoogperiode kolonisatie door ziekteverwekkers onderdrukt. De DEC stelt hiermee dat er een oorzakelijk verband is tussen het spenen van biggen op jonge leeftijd en het ontstaan van gezondheidsproblemen. Wat is uw visie op deze kwestie?

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

- c) **Vraag (CCD):** Treden gezondheidsproblemen zoals E. Coli en s. suis infecties ook in dezelfde mate op wanneer dieren niet geforceerd gespeend worden?

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

Bezwaargrond 5

- a) **Vraag (CCD):** U hebt laten zien dat voederinterventies kunnen leiden tot veranderingen in het microbiom en een verlaging van kolonisatie van E. Coli en s. suis in het maag-darm kanaal. Ook geeft u aan dat infectiestudies hebben aangetoond dat voerstrategieën kunnen leiden tot een vermindering van ziekteverschijnselen. Zijn er ook studies die deze effecten aantonen in de praktijk, zonder dat dieren geïnoculeerd worden?

Vraag is beantwoord in voorgaande vragen.

Afsluitende opmerkingen door de bezwaarmaker

5.1 lid2h heeft geprobeerd te laten zien dat de aanvraag voldoet aan de eisen van de RDA voor de dierhouderij. **5.1 lid2h** hoopt ook dat dit duidelijk is geworden bij de CCD. **5.1 lid2h** doet zijn best om een bijdrage te leveren aan de gezondheid en het welzijn dieren. Dat heeft **5.1 lid2h** verder toegelicht in het bezwaarschrift en is vanmiddag ook aan de orde gekomen. **5.1 lid2h** zet in op vermindering van antibioticaresistentie, met het oog op het milieu en S. suis zoönose. De adviezen van **5.1 lid2h** op basis van zijn experimenten worden breed gedeeld, ook internationaal. De adviezen komen rechtstreeks bij veehouders waardoor **5.1 lid2h** goed zicht heeft wat er in het veld gebeurt. In de toekomst zou **5.1 lid2h** meer administratie kunnen doen van wat er uit het veld gemeld wordt. **5.1 lid2h** is ook bezig met proefdiervrije alternatieven. De uitkomsten daarvan worden ook gebruikt om bijvoorbeeld gebruik van organoïden in te zetten. Voeding is erg belangrijk voor het welzijn van dieren. Bovendien weten we dat dieren in extensieve systemen en in de natuur niet minder ziektes dan in de veehouderij hebben. Dank voor de kans van extra toelichting op de doelstelling en beweegredenen.

Jurist van **5.1 lid2h** benoemt dat uit het bezwaarschrift en de hoorzitting blijkt dat het besluit van de CCD onzorgvuldig tot stand is gekomen en geen stand kan houden.

Richtdatum besluit bij **5.1 lid2h** 21 januari 2022.



Projectvergunning

gelet op artikel 10a van de Wet op de dierproeven

Verleent de Centrale Commissie Dierproeven aan

Naam:

Adres:

Postcode en woonplaats:

Deelnemersnummer:

5.1 lid2h

deze projectvergunning voor het tijdvak 18 januari 2022 tot en met 17 januari 2027, voor het project 'Het effect van voerstrategieën op het immuunsysteem en twee belangrijke infectieuze aandoeningen bij biggen' met aanvraagnummer 5.1 lid2h 202114588, na heroverweging in bezwaar, volgend op een afwijzende beschikking van 27 juli 2021.

De functie van de verantwoordelijk onderzoeker is Onderzoeker Varkens.

Het besluit is gebaseerd op de volgende (aangepaste) stukken:

1. een aanvraagformulier projectvergunning dierproeven, zoals ontvangen op 25 februari 2021;
2. de bij het aanvraagformulier behorende bijlagen:
 - a. Projectvoorstel, zoals ontvangen op 17 juni 2021;
 - b. Bijlage dierproeven 3.4.4.1, 'Het effect van voerstrategieën op E. coli kolonisatie in biggen' zoals ontvangen op 17 juni 2021;
 - c. Bijlage dierproeven 3.4.4.2, 'Het effect van voerstrategieën op S. suis kolonisatie in biggen' zoals ontvangen op 17 juni 2021;
 - d. Bijlage dierproeven 3.4.4.3, 'Het effect van voerstrategieën op de immuun competentie van biggen' zoals ontvangen op 17 juni 2021;
 - e. Niet-technische Samenvatting van het project, zoals ontvangen op 17 juni 2021;
 - f. Advies van Dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 14 mei 2021;
 - g. Aanvullend advies van Dierexperimentencommissie, zoals ontvangen op 10 juni 2021;
3. Uw bezwaarschrift van 13 oktober 2021, met tijdens de bezwaarprocedure toegestuurde stukken.

Dierproeven

Naam dierproef	Diersoort	Aantal dieren	Ernst
3.4.4.1 Appendix 1: 'Het effect van voerstrategieën op E. coli kolonisatie in biggen'	Varkens (Sus scrofa domesticus)	1440	63% Matig 37% Licht
3.4.4.2, 'Het effect van voerstrategieën op S. suis kolonisatie in biggen'	Varkens (Sus scrofa domesticus)	1020	59% Matig 41% Licht
3.4.4.3, 'Het effect van voerstrategieën op de immuuncompetentie van biggen'	Varkens (Sus scrofa domesticus)	630	57% Matig 43% Licht

Geldende voorschriften

Wij wijzen u op onderstaande geldende voorschriften, die volgen uit artikel 1d, vierde lid, artikel 10, tweede lid en/of artikel 10a3 van de wet.

- Go/ no go momenten worden voor aanvang van elk experiment afgestemd met de IvD.
- Het is verboden 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.

- Het is verboden dierproeven te verrichten voor een doel waarvan het belang niet opweegt tegen het ongerief dat aan het proefdier wordt berokkend.
- Overige wettelijke bepalingen blijven van kracht.

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, derde lid van de wet. Uit artikel 10b, eerste lid van de wet 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, eerste lid van de wet de wijziging eerst voorgelegd worden en mag deze pas doorgevoerd worden na goedkeuren door de Centrale Commissie Dierproeven.

Artikel 10b, tweede en derde lid van de wet schrijven 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 van de wet staat dat de persoon die het project en de dierproef opzet deskundig en bekwaam moet zijn. In artikel 8 van het Dierproevenbesluit 2014 staat dat personen die dierproeven verrichten, de dieren verzorgen of de dieren doden, hiervoor een opleiding moeten hebben afgerond.

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

Pijnbestrijding en verdoving

In artikel 13 van de wet staat dat een dierproef onder algehele of plaatselijke verdoving wordt uitgevoerd tenzij dat niet mogelijk is, dan wel bij het verrichten van een dierproef worden pijnstillers toegediend of andere goede methoden gebruikt die de pijn, het lijden, de angst of de blijvende schade bij het dier tot een minimum beperken. Een dierproef die bij het dier gepaard gaat met zwaar letsel dat hevige pijn kan veroorzaken, wordt niet zonder verdoving uitgevoerd. Hierbij wordt afgewogen of het toedienen van verdoving voor het dier traumatischer is dan de dierproef zelf en het toedienen van verdoving onverenigbaar is met het doel van de dierproef. Bij een dier wordt geen stof toegediend waardoor het dier niet meer of slechts in verminderde mate in staat is pijn te tonen, wanneer het dier niet tegelijkertijd voldoende verdoving of pijnstilling krijgt toegediend, tenzij wetenschappelijk gemotiveerd. Dieren die pijn kunnen lijden als de verdoving eenmaal is uitgewerkt, moeten preventief en postoperatief behandeld worden met pijnstillers of andere geschikte pijnbestrijdingsmethoden, mits die

verenigbaar zijn met het doel van de dierproef. Zodra het doel van de dierproef is bereikt, moeten passende maatregelen worden genomen om het lijden van het dier tot een minimum te beperken.

Einde van een dierproef

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

Volgens artikel 13b van de wet 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 13c van de wet 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 13d van de wet 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.