

Proefopzet		Auteur:	
Creatie:	23-10-2013	Laatste wijziging:	02-01-2014
Status proefopzet:	Goedgekeurd	Status experiment:	In experiment

ALGEMEEN**Project**

Projectnummer: 
Project titel: Implementatie Tgm NVt - India ink trainingen
Projectleider(s): 
Startdatum project: 01-01-2013

Dierproef

Titel dierproef: Aanleren van biotechnische vaardigheden t.b.v. de TgmNVT
Aard van de dierproef: 1-Nieuw.
Dierproef behoort tot het onderzoek van het: IntraVacc
Lab/Unit/Afd: ARC
Geplande inzetdatum: 02-12-2013

Diernummers: 1-3000
Duur dierproef: 9 maanden
Doorlooptijd proefopzet 1 jaar of minder
Art. 9
Art. 9 Vervanger: 
Art. 12:
Medewerkers: 
Tijdschrijven op: 

VRAAGSTELLING**Project****Geef een beknopte samenvatting van de achtergrond van het project.**

[REDACTED] produceert polio vaccins voor zowel de Nederlandse markt als voor derden. Deze vaccins worden onder andere ingezet voor het Global Polio Eradication Initiative, de wereldwijde eradicatie van polio. Onderstaand project omschrijft een test op een transgeen muizenmodel (TgPVR21) waarbij de muis ontvankelijk is gemaakt voor polio door middel van expressie van de humane polio receptor. Deze test, omschreven door de WHO en de EP, geeft uitsluitsel over de veiligheid van het OPV vaccin, welke bestaat uit een levend, verzwakte polio stam (de zogenaamde Sabin stam). Getest wordt of het verzwakte, levende virus in het vaccin niet terug muteert naar de virulente vorm, waardoor het post-vaccinaal syndroom ofwel vaccine associated paralytic poliomyelitis (VAPP) zou kunnen ontstaan. De test is gebaseerd op het scoren van klinische tekenen van polio bij deze transgene muizen. Per testvaccin en per verdunning worden 32 muizen (16 mannelijk en 16 vrouwelijk) intrasпинаal geïnjecteerd met een standaard referentievaccin van de WHO of het te testen vaccin. Vervolgens worden de muizen volgens een gestandaardiseerde methode 14 dagen lang gescoord op de mate van verlamming. Op basis van statistische berekening ten opzichte van de referentievaccins wordt de mate van verlamming ten gevolge van het test vaccin berekend.

Het bedrijf [REDACTED] is voornemens om het 3 serotypen bevattende orale polio vaccin te gaan produceren in opdracht van de WHO. Dit vaccin dient ondermeer getest te worden op veiligheidsaspecten waarbij het geproduceerde vaccin vergeleken wordt met referentievaccin van de WHO. Na toediening in de wervelkolom van muizen wordt gescoord op verlammingsverschijnselen. De verschillen tussen de groepen worden statistisch geanalyseerd en testvaccins welke significant meer neurovirulent zijn dan het WHO referentievaccin worden afgewezen. Een test met 1 vaccin zal worden uitgevoerd met in totaal 128 transgene muizen. Het ligt in de bedoeling dat [REDACTED] gaat uitvoeren met 128 muizen per test.

Om deze testen te mogen uitvoeren is een kwalificatie nodig welke wordt verstrekt door een daartoe gecertificeerd instituut onder toezicht van de WHO na een terdege training. Bij een dergelijke training is de nauwkeurigheid van toediening van het vaccin maar ook de nauwkeurigheid bij het aflezen en scoren van de typische klinische verschijnselen bij de ingespoten proefdieren van belang. Een dergelijk instituut waarbij dit getraind kan worden is het [REDACTED].

Het gehele traject van training bestaat uit 3 stappen:

Stap 1: training bij het [REDACTED] in randomisering van materialen en dieren, toediening van het vaccin aan de muizen en aflezen van klinische verschijnselen.

Stap 2: Het op het eigen instituut oefenen van toedieningen van een verdunning van Oost-Indische inkt bij wildtype muizen, zo mogelijk surplusdieren.

Stap 3: Het op een juiste wijze aflezen van de klinische verschijnselen na toediening van vaccins in het ruggenmerg van genoemde transgene muizen. Hiervoor wordt vaccinmateriaal door het [REDACTED] ter beschikking gesteld. De bedoeling is dat d.m.v. het scoren van de klinische verschijnselen de 3 serotypen poliovirus onderscheiden worden en per serotype 2 testen worden uitgevoerd.

Over de berekening voor training stap 3:

Per serotype zijn er 2 testen/vaccins per te trainen persoon nodig.

1 test:

Vaccin

32dieren (16 man/16vrouw) Upper Dose, 32 dieren Lower Dose

Referentie

32 Upper dose, 32 Lower dose

TOTAAL 128 dieren / type * 2 = 256 dieren per type

256 * 3 serotypen = 768 dieren nodig per persoon voor 3 serotypen polio.

N.B: stap 4, de implementatie. Na het succesvol completeren van het trainingsprogramma wil de WHO dat er een implementatieprogramma wordt uitgevoerd waarbij 3 geslaagde testen per serotype zullen moeten worden gedaan met referentievaccin en het commerciële vaccin.

Deze proefopzet beschrijft het gebruik van muizen benodigd voor de training van 3 biotechnici t.b.v. het aanleren van biotechnische vaardigheden voor het uitvoeren van veiligheidstesten in het kader van de productie van het orale polio vaccin door [REDACTED].

In het verleden was het gebruikelijk om voor het orale polio vaccin veiligheidstesten uit te voeren in niet-humane primaten. In de tachtiger jaren is er een transgene muizenstam ontwikkeld met een polioreceptor (op dit moment is de enige muizenlijn die hiervoor in aanmerking komt, de TgPVR21 muis welke ontwikkeld is in Japan), en zijn testen uitgevoerd om dit model te valideren als vervanging van de apentest.

Sinds de late jaren negentig zijn de apentesten grotendeels vervangen door de zgn. transgene muizen neurovirulentietesten. (TgmNVT) en nu onderdeel van de aanbevelingen van de WHO voor productie en controle van het orale poliovaccin (OPV).

Deze proefopzet beschrijft alleen stap 2: Het op het eigen instituut oefenen van toedieningen van een verdunning van Oost-Indische inkt bij wildtype muizen, zo mogelijk surplusdieren.

Hierbij worden met Ketamine/Domitor geanestheseerde muizen met hun buikop een buisje van ca. 2 cm diameter. Hierna wordt een huidincisie gemaakt van 1 tot 2 cm. Een speciaal hiervoor geconstrueerde naald van 33 gauge wordt onder een bepaalde hoek tussen de laatste thoracale en eerste lumbale wervel geprikt. De Oost-Indische inkt kan nu in een volume van 5 microliter worden toegediend. Onmiddellijk hierna wordt de muis geëuthanaseerd waarna een stukje wervelkolom wordt uitgeprepareerd ter hoogte van de injectieplaats. Dit stukje wervelkolom wordt ingevroren en later worden enkele plakjes uitgesneden ter hoogte van de injectieplaats. Als de inkt op de juiste plek teruggevonden wordt en geen lekkage heeft plaatsgevonden, is de toediening geslaagd. De bevindingen worden naar [REDACTED] gestuurd en door hun beoordeeld.

Een toediener mag verder met de volgende stap in de training wanneer 90% of meer van de toegediende muizen in 3 opeenvolgende tests van elk 30 muizen als geslaagd kan worden beschouwd. Alle gegevens dienen te worden gearhiveerd zodat op elk moment de controleurs van het [REDACTED] zich op de hoogte kunnen stellen van de vorderingen. Het [REDACTED] hanteert een inschatting dat om competentie te bereiken ca. 1000 muizen per persoon nodig zullen zijn.

Welke concrete vraag / vragen wilt u met dit project beantwoorden?

De bedoeling van dit project is om kwalificatie te verkrijgen voor het [REDACTED] om de betreffende neurovirulentietesten te mogen uitvoeren.

Wat is het maatschappelijk belang van het project?

Polio, ook wel poliomyelitis, is een zeer besmettelijke virale infectieziekte welke een ontsteking veroorzaakt aan de grijze massa van het ruggenmerg. Hierdoor kunnen er verschillende verschijnselen ontstaan zoals spierzwaktes en verlammingen. Voor polio is op dit moment geen behandeling mogelijk, de verlammingen en spierzwaktes kunnen leiden tot misvormingen en in ernstige gevallen kan de ziekte tot de dood leiden indien de ademhalingsspieren zijn aangedaan. Vaccinatie geeft bescherming tegen een infectie met het poliovirus. Om te voldoen aan de wereldwijde vraag naar de beschikbaarheid van het OPV vaccin zal [REDACTED] dit vaccin gaan produceren.

Wat is het wetenschappelijk belang van het project?

Er is geen wetenschappelijk belang.

Dierproef

Welke concrete vraag / vragen wilt u met deze dierproef beantwoorden?

Deze test is bedoeld om 3 personen te trainen in het uitvoeren van een inoculatie van Oost-Indische inkt in het ruggenmerg van muizen. Iemand is pas gekwalificeerd als deze de vaardigheid heeft om in 3 opeenvolgende tests van elk 30 muizen een succesresultaat te behalen van 90 procent of meer.

Geef aan waarom deze vraag dient te worden beantwoord met behulp van een dierproef en waarom middels het voorgestelde diermodel.

Omdat tijdens het aanprikken en toedienen van de inkt een reflexreactie van het dier essentieel is om zeker te zijn dat de aanpriklocatie juist is, kan dit niet geoefend worden op bijv. plastinaat dieren. Daarnaast is er geen andere in vitro mogelijkheid om de juiste toedieningslocatie te kunnen beoordelen en te kunnen evalueren.

Geef aan hoe de vraagstelling van de dierproef gerelateerd is aan de vraagstelling van het project.

Noem hierbij eventueel aannames die nodig zijn om het verband te leggen of relevante bevindingen van voorgaande proeven onder vermelding van bijbehorend proefopzetnummer.

Het uiteindelijke doel is dat het geproduceerde OPV poliovaccin veilig is en voldoet aan de eis welke omschreven staat in de SOP (versie 6, Neurovirulence test of types 1,2 or 3 Live Attenuated Poliomyelitis vaccines (Oral) in transgenic mice susceptible to polio) van de WHO.

Deze training vindt plaats onder toezicht van een gekwalificeerd trainingsinstituut [REDACTED]

PROEFOPZET

Uit de antwoorden op de hieronder geformuleerde vragen dient duidelijk te worden dat deze proef de potentie heeft om de eerder geformuleerde vraagstelling van de dierproef te beantwoorden. Om de leesbaarheid te bevorderen dienen minder algemeen gebruikte afkortingen verklaard te worden.

Beschrijf de experimentele- en controlegroep(en) en de (be)handelingen die zij ondergaan.

Alle dieren worden onder anesthesie ingespoten in het ruggenmerg met Oost-Indische inkt.

Geef aan hoe de resultaten statistisch worden geanalyseerd.

n.v.t.

Schets het 'experimental design' van de dierproef, zodat de essentie van de proefopzet duidelijk wordt.

Het op het eigen instituut oefenen van toedieningen van een verdunning van Oost-Indische inkt bij wildtype

muizen, zo mogelijk surplusdieren. Hierbij worden met Ketamine/Domitor geanesthetiseerde muizen op een buisje van ca. 2 cm diameter op de buik gelegd. Hierna wordt een huidincisie gemaakt van 1 tot 2 cm. Een speciaal hiervoor geconstrueerde naald van 33 gauge wordt onder een bepaalde hoek tussen de laatste thoracale en eerste lumbale wervel geprikt. De Oost-Indische inkt kan nu in een volume van 5 microliter worden toegediend. Onmiddellijk hierna wordt de muis geëuthanaseerd waarna een stukje wervelkolom wordt uitgerepareerd ter hoogte van de injectieplaats. Dit stukje wervelkolom wordt ingevroren en later worden van de wervelkolom plakjes gesneden ter inspectie op de juiste injectielocatie. Als de inkt op de juiste plek teruggevonden wordt en geen lekkage heeft plaatsgevonden, is de toediening geslaagd. De bevindingen worden naar het [REDACTED] gestuurd dat op deze manier controle houdt over de vorderingen van de trainees.

Ook zal nog in de loop der tijd een trainer van het [REDACTED] naar ons instituut komen om de oefeningen bij te wonen.

Een toediener mag verder met de volgende stap in de training wanneer 90% of meer van de toegediende muizen in 3 opeenvolgende tests van elk 30 muizen als geslaagd kan worden beschouwd. Alle gegevens dienen te worden gearchiveerd zodat op elk moment de controleurs van het [REDACTED] zich op de hoogte kunnen stellen van de vorderingen. Het [REDACTED] schat in dat voor het bereiken van de competentie ca. 1000 muizen per persoon nodig zullen zijn.

Is voor de opzet van de proef overleg gepleegd met een statisticus? Zo ja, met wie? Zo nee, waarom niet?

Welke randomisatie maatregelen zijn er genomen t.a.v. groepsindeling en volgorde van experimentele handelingen? Indien geen maatregelen zijn genomen, geef aan waarom.

De groep muizen bestaat voor de helft uit mannelijke en voor de andere helft uit vrouwelijke muizen. Er wordt per persoon geoefend met steeds 30 muizen.

Zijn er nevenfactoren, zoals verschil in huisvesting of verschil in behandelingstijdstippen tussen experimentele- en controle groep(en), die de behandelingseffecten ongewild zouden kunnen verstoren?

n.v.t.

Welke maatregelen zijn genomen om de aanwezigheid van nevenfactoren te voorkomen? Indien geen maatregelen zijn genomen, geef aan waarom.

n.v.t.

Geef een motivatie voor het aantal dieren (bv. met behulp van een power-analyse).

Aantallen dieren zijn zoals aangegeven door het [REDACTED]

Vat samen hoe u de vraagstelling van de dierproef denkt te kunnen beantwoorden met de voorgestelde proefomschrijving. Speculeer daarbij over mogelijke uitkomsten (bijvoorbeeld verhogend dan wel verlagend effect van de behandeling) en hoe elk van deze mogelijke uitkomsten antwoord geeft op de vraagstelling(en) van de dierproef.

Als een inoculeur 90% of meer van de toegediende muizen in 3 opeenvolgende tests van elk 30 muizen op de juiste wijze kan inspuiten, is voor deze persoon de training klaar.

Geef tot slot een beknopte samenvatting van het doel van het project en de concrete vraag die met de dierproef beantwoord moet worden (maximaal 5 regels). Deze samenvatting wordt opgenomen in het DEC advies en in de jaarlijkse reportage van de DEC aan de Inspectie.

Het doel van dit project omvat een drietal doelen: 1) Waarborgen van de kwaliteit van het geproduceerde OPV vaccin. 2) Het verkrijgen van registratie voor de verkoop van het vaccin aan derden 3) Kostenbesparing doordat het uitvoeren van deze test dichtbij huis plaatsvindt, wat de efficiëntie bevordert.

Deze proefopzet beschrijft het gebruik van muizen i.v.m. de training van 3 biotechnici t.b.v. het aanleren van biotechnische vaardigheden voor het uitvoeren van veiligheidstesten in het kader van de productie van het orale poliovaccin. Om deze testen te mogen uitvoeren is een kwalificatie nodig welke wordt verstrekt door een daartoe gecertificeerd instituut onder toezicht van de WHO na een terdege training. Bij een dergelijke training is van

belang de nauwkeurigheid van toediening van het vaccin maar ook de nauwkeurigheid bij het aflezen en scoren van de typische klinische verschijnselen bij de ingespoten proefdieren.

Bijzonderheden t.b.v. de wetenschappelijke toetsingscommissie (WTC)
n.v.t.

Bijzonderheden t.b.v. de dierexperimentencommissie (DEC)

Het vervolg van de training in inoculatie van Oost-Indische inkt in wildtype muizen, is een training in scoren van transgene muizen na toediening van poliovaccin. Hiervoor zal een aparte proefopzet worden ingediend.

UITVOERING

Geef een overzicht van de experimentele handelingen ten behoeve van de uitvoering van de dierproef door biotechnici.

Beschrijving toediening Oost-Indische inkt

Neem 30 muizen van beide geslachten met een leeftijd van 6 tot 7 weken oud.

Weeg de muizen voor toediening van het anesthesiemiddel.

Maak een 10%-ige verdunning van de Oost-Indische inkt.

Scheer de rug van de muizen met een tondeuse.

Maak op dezelfde dag van toediening een mengsel van Domitor en Ketamine.

Injecteer voor anesthesie deze mix intraperitoneaal afhankelijk van lichaamsgewicht.

Hierna krijgen de dieren een onderhoudsanesthesie met isofluraan.

Wacht tot de dieren geen voetreflexen en mobiliteit meer vertonen.

Desinfecteer de huid met alcohol.

Trek nu de huid omhoog met een pincet en vorm op deze wijze een "tent". Maak nu een 1 tot 2 cm lange huidincisie over de lengterichting van de muis ter hoogte van het thoracale en lumbale deel van de wervelkolom.

Leg de muis met zijn buik over een buisje van ongeveer 2 cm doorsnede.

Gebruik een spuit met een volume van 25 microliter en een aangepaste naald van 33 gauge. Deze is 1,25 cm lang en heeft een schuine zijde van 15 graden. Spuiten en naalden zijn gesteriliseerd door autoclaving gedurende 20 minuten bij 121 graden celsius. Voor autoclaveren moeten de spuiten behandeld zijn met siliconenoplossing (1 deel medische silicone in 9 delen 1,1,1, trichloroethene om een gemakkelijk lopen van de zuiger te bewerkstelligen).

De naald wordt geprikt tussen de werveluitsteeksels van de laatste thoracale wervel en de eerste lumbale wervel richting kop met een hoek van 70 graden op de lange as van de wervelkolom en ingebracht in het weefsel van het ruggenmerg. Hierna wordt de naald voor de helft van de naaldlengte waarin deze in het ruggenmerg was gebracht teruggetrokken, de hoek wordt gedraaid naar 45 graden op de middellijn en opnieuw ingebracht in de voorzijde van het grijze weefsel.

Als de naald in de juiste positie is ingebracht, zullen een of twee achterpoten trekken. Als dit niet gezien wordt, moet de naald gedeeltelijk worden terug getrokken en opnieuw worden ingebracht met een iets gewijzigde hoek totdat het trekken van een achterpoot wordt gezien.

Als de tweede keer aanprikken geen reactie geeft, moet de naald geheel worden teruggetrokken en opnieuw worden geprikt op een volledig nieuwe inspuitplaats. Het aantal pogingen van aanprikken mag niet meer zijn dan drie keer. Als een trekken van een pootje wordt gezien, moet 5 microliter van de inkt langzaam worden toegediend over een periode

van 2 tot 5 seconden om druk te minimaliseren die veroorzaakt wordt door het inbrengen van het injectievolume terwijl trauma veroorzaakt door beweging van de naald moet worden voorkomen.

De injectie mag worden uitgevoerd door een of twee personen, afhankelijk of een persoon in staat is tegelijkertijd de naald te positioneren en op de zuiger van de spuit te drukken.

Als dit moeilijk blijkt te zijn of als het aantal dieren met mechanisch trauma hoog is, moet een tweede persoon de zuiger drukken terwijl de naald stevig op de plaats wordt gehouden door de eerste.

Gedurende de injectie van het materiaal moeten de muizen het trekken van de achterpoten laten zien en in sommige gevallen het draaien van de achterhelft van het lichaam.

Na injectie worden de muizen onmiddellijk gedood d.m.v. cervicale dislocatie en hierna wordt van elke muis de wervelkolom verwijderd en ingevroren.

Deze wervelkolommen worden later geïnspecteerd op juiste inspuitplek. Hiervoor worden de wervelkolommen uitgeknipt en 6 dunne plakjes van de wervelkolom gesneden aan beide zijden van de inspuitplek. De inspuitplek wordt genoteerd op een A4 en deze resultaten worden ter beoordeling naar het XXXXXXXXXX gestuurd.

WTC (Wetenschappelijke Toetsing Commissie)

Discussie wetenschappelijke toetsing:

DIEREN

Diersoort: muis

Stam	RivmN:NIH			
Geslacht	50-50			
Aantal	3000			
Leeftijdswaam (weken)	5 tot 6 weken			
Gewichtswaam (grammen)				
Microb. status	spf			
Herkomst	XXXXXXXXXX			
Locatie	XXXX			
Kooitype	macrolon II			

Speciale wensen t.a.v. de proefdieren:

MKB (Microbiologisch kwaliteitsbeheer)**Herkomst:**

Zijn de dieren herkomstig uit een ander dierproef?: Nee

Verplaatsing:

Worden de dieren tijdens de dierproef verplaatst naar een andere locatie?: Nee

Micro-organismen:

Worden in het kader van de dierproef micro-organismen ingebracht?: Nee

Biologisch materiaal:

Wordt er in het kader van de dierproef biologisch materiaal ingebracht?: Nee

Bijzonderheden t.b.v.MKB:**AGENTIA**

Stofnaam	Chemisch/Biologisch materiaal?	Klassificatie
Oost-Indische inkt	Chemisch	geen

1. Welke maatregelen zijn er te nemen ter bescherming persoon en omgeving?

n.v.t.

2. Vindt er uitscheiding plaats via urine, faeces, longen, bloed of haar?Nee**3. Welke maatregelen moeten er genomen worden bij besmetting huid, ogen of prikaccident?**

n.v.t.

4. Welke maatregelen moeten er genomen worden bij morsen op kleding, vloer, tafel, etc. ?

n.v.t.

5. Hoe moet de stof zelf, gecontamineerde bedding en kadavers afgevoerd worden?

n.v.t.

WELZIJN**Beschrijf en kwantificeer de aard van het ongerief**

Wanneer men het ongerief niet goed kan inschatten, raadpleeg de proefdierdeskundige

Ongerief per (bio)technische handeling incl. de gevolgen daar van

Handeling	Aard van het ongerief	Mate ongerief	Duur ongerief	Kans ongerief
anesthesie	i.p. toediening	gering/matig	1 uur	100 %
inoculatie	inoculatie in ruggenmerg onder anesthesie	gering/matig	1 min	100 %

Ongerief door andere omstandigheden dan strikt de experimentele handelingen

Omstandigheid	Aard van het ongerief	Mate ongerief	Duur ongerief	Kans ongerief

Gecumuleerd risico op ongerief voor het hele experiment / per experimentele groep

inoculatie onder anesthesie	gering/matig
-----------------------------	--------------

Anesthesie:

Worden de dieren tijdens de dierproef onder anesthesie gebracht?

Ja

Geef een specificatie van de anesthesie die wordt gebruikt per dierexperimentele handeling.

	Anesthesie keuze		Handeling(en)
1	ketamine + medetomidine	voor	inoculatie
2	isofluraan in O ₂	voor	inoculatie
3		voor	
4		voor	
5		voor	

Analgesie:

Zullen dieren als gevolg van de dierproef pijn ondervinden?: Nee

Gebruikt u een analgeticum?: Nee

Kooiverrijking:

Kooiverrijking wordt standaard toegepast! Is er bezwaar tegen toepassing van kooiverrijking? Nee

Individuele huisvesting:

Moeten de dieren individueel gehuisvest worden? Nee

Klinische Effecten:

Verwachte klinische effecten (gedetailleerd beschrijven a.u.b.):

Klinische effecten zullen niet optreden omdat na de inoculatie welke onder anesthesie wordt uitgevoerd, de dieren direct worden geëthanaseerd.

In geval van meer dan matig ongerief, wat zijn de humane eindpunten?

Euthanasie:

Worden de dieren gedurende of aan het eind van de dierproef gedood? Ja

Geef een specificatie van de euthanasiemethode: Cervicale dislocatie

Gebeurt euthanasie onder anesthesie?: Ja

Geef een specificatie van de anesthesiemethode: ketamine + medetomidine

Bijzonderheden:

Bijzonderheden t.b.v. art. 14

3 V'S

Geef aan waarom deze vraag dient te worden beantwoord met behulp van een dierproef en een dierproef-vrije aanpak niet mogelijk is.

Omdat tijdens het aanprikken en toedienen van de inkt een reflexreactie van het dier essentieel is om zeker te zijn dat de aanpriklocatie juist is, kan dit niet geoefend worden op bijv. plastinaat dieren. Daarnaast is er geen andere in vitro mogelijkheid om de juiste toedieningslocatie te kunnen beoordelen en te kunnen evalueren.

Vindt er momenteel door u of door andere groepen onderzoek plaats naar mogelijkheden voor vervanging van proefdieren ter beantwoording van uw onderzoeksvraag?. (Voor zover dit elders gebeurt geef literatuurreferenties)

Welke maatregelen zijn genomen ter vermindering en verfijning van het proefdiergebruik?

Alle handelingen vinden plaats onder anesthesie. Direct na inoculatie en nog tijdens de anesthesie, worden de dieren gedood.

CODERING

- Bijzonderheid dier:** 1. Gewoon dier
Herkomst en hergebruik dieren: 1. Gereg.fok/toelevering in Nederland
Doel van de proef: 29. Onderwijs/training
Belang van de proef: 1. Gezondheid/Voed. Ja
Wettelijke bepalingen: 1. Geen wettelijke bepalingen
Toxicologisch onderzoek, incl. veiligheidsonderzoek: 1. Geen toxicologisch onderzoek
Bijzondere technieken: 1. Geen van deze technieken
Anesthesie: 4. Is wel toegepast
Pijnbestrijding, postoperatief of op ander tijdstip: 1. Is niet toegepast (geen aanleiding)
Mate van ongerief: 2. Gering/matig

Aantal Dieren:	Mate van ongerief:

- Toestand dier na eind proef:** 1. Dood in de proef/dood na de proef

BIJLAGEN

ADDENDUM

AUTORISATIE HISTORIE

(13-12-2013 13:29:59) Goedgekeurd door Artikel 12 functionaris [REDACTED]
(17-12-2013 12:50:10) Goedgekeurd door Artikel 9 functionaris [REDACTED]
(19-12-2013 8:24:53) Goedgekeurd door MKB functionaris [REDACTED]
(19-12-2013 18:11:30) Positief advies gegeven door DEC functionaris [REDACTED]
(12/20/2013 10:03:40 AM) Goedgekeurd door A14 functionaris [REDACTED]
(2-1-2014 15:56:40) Goedgekeurd door Offerte functionaris [REDACTED]
(10-10-2014 2:01:04) Mail gestuurd door de serveragent DPA-DEC advies validatie, wegens komende verstrijken van het DEC advies.

AUTORISATIE**Verantwoordelijke Art 12 functionaris:**

[REDACTED]
(13-12-2013 13:29:59) Goedgekeurd door Artikel 12 functionaris [REDACTED]
Opmerkingen:

Verantwoordelijke onderzoeker (Art. 9)

Naam: [REDACTED]
Vervanger: [REDACTED]
(17-12-2013 12:50:10) Goedgekeurd door Artikel 9 functionaris [REDACTED]

WTC Autorisatoren:**Opmerkingen:****Offerte Autorisatoren:**

[REDACTED]
(2-1-2014 15:56:40) Goedgekeurd door Offerte functionaris [REDACTED]

Bestelnummer: ITV

Opmerkingen:**MKB Autorisatoren:**

(19-12-2013 8:24:53) Goedgekeurd door MKB functionaris [REDACTED]
Opmerkingen:

BVF Autorisatoren:

[REDACTED]

Opmerkingen:**Art. 14 Autorisatoren:**

(12/20/2013 10:03:40 AM) Goedgekeurd door A14 functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:

DEC Autorisatoren:

(19-12-2013 18:11:30) Positief advies gegeven door DEC functionaris [REDACTED]
Opmerkingen:

©Intravacc 2014 Alle rechten voorbehouden