

Proefopzet : [REDACTED]

10.2.g
10.2.e

onderzoeksplan 13

1

Proefopzet	[REDACTED]	Auteur:	[REDACTED]
Creatie:	09-11-2012	Laatste wijziging:	12-03-2013
Status proefopzet:	Goedgekeurd	Status experiment:	Afgesloten

ALGEMEEN

Project

Projectnummer: [REDACTED]
Project titel: [REDACTED]
Projectleider(s): [REDACTED]
Startdatum project: 01-01-2011

Dierproef

Titel dierproef: Antistof karakterisatie na Bordetella pertussis infectie en vaccinatie [REDACTED]

Aard van de dierproef: 2-Onderdeel van een lopend project.

Dierproef behoort tot het onderzoek van het: RIVM

Lab/Unit/Afd: VAC

Geplande inzetdatum: 06-03-2013

Dierproef behoort nu tot
het onderzoek van
Intravacc.

Diernummers: 1 t/m 50
Duur dierproef: 56 dagen
Doorlooptijd proefopzet: 1 jaar of minder
Art. 9
Art. 9 Vervanger: [REDACTED]
Art. 12: [REDACTED]
Medewerkers: [REDACTED]
Tijdschrijven op: [REDACTED]

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

De complexiteit van het immuunsysteem maakt de ontwikkeling van nieuwe vaccins, of het verbeteren van bestaande vaccins in veel gevallen lastig en ingewikkeld. Binnen dit project wordt gekeken of het mogelijk is [REDACTED] toe te passen bij vaccinontwikkeling. Volgens deze aanpak wordt het immuunsysteem op verschillende niveau's onderzocht, zoals genoom, transcriptoom, proteoom, en cel-cel interactie niveau. Daarnaast wordt gezocht naar de synergie tussen deze verschillende niveaus. Uitgebreide informatie van deze niveau's moet meer inzicht geven in de correlatie van de immunrespons na vaccinatie en de bescherming.

Het doel van dit project is dus het opzetten van een [REDACTED] aanpak bij de het onderzoek naar de werkzaamheid van een vaccin. In dit project is kinkhoest en de bijbehorende bestaande of concept kinkhoestvaccins gekozen als model om een geïntegreerde aanpak van [REDACTED] op te zetten. In eerder onderzoek binnen dit project zijn [REDACTED] uitgebreid in kaart gebracht [REDACTED]. Hierbij is onder andere gekeken naar genexpressie, cellulaire respons, cytokineproductie en antistofproductie in correlatie met bescherming tegen een kinkhoestinfectie.

Goed werkende [REDACTED] aanpak in vaccinontwikkeling zal het uiteindelijk mogelijk maken beschermende immunrespons te correleren aan vaccinformulering, adjuvantia, toedieningsroute en de verschillen tussen diersmodellen.

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

Het primaire doel van dit project is de introductie van de nieuwe aanpak van [REDACTED] als een methode die vaccinontwikkeling kan ondersteunen. Door de keuze voor kinkhoest als model willen wij (1) meer inzicht geven in de beschermende werking van kinkhoestvaccins; (2) het ontrafelen van van genen en netwerken die betrokken zijn bij een immunrespons tegen kinkhoest; en (3) de beschikking geven over functionele arrays met biomarkers om het effect van kinkhoestvaccinatie op het immuunsysteem te kunnen uitlezen.

Wat is het maatschappelijk belang van het project?

Ontwikkeling van de [REDACTED] aanpak binnen vaccinonderzoek moet het mogelijk maken in de toekomst sneller en gericht nieuwe vaccins te kunnen ontwikkelen. Daarnaast zal het gebruik van kinkhoest als model de kennis verbreden van zowel kinkhoestinfectie als kinkhoestvaccinatie.

Wat is het wetenschappelijk belang van het project?

Applicatie van de [REDACTED] aanpak in vaccinonderzoek moet inzicht geven of het mogelijk is in de toekomst sneller en specifiekere vaccins te ontwikkelen. Daarnaast zal het leiden tot een diepgaande kennis in de werking van kinkhoestvaccins.

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

Deze dierproef is bedoeld om te karakteriseren tegen welke Bordetella pertussis eiwitten specifieke antilichamen aangemaakt worden na vaccinatie met verschillende kinkhoestvaccins. Dit zal uitgevoerd worden door middel van een combinatie van [REDACTED] identificatie.

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

Het opwekken van polyklonale antistoffen is alleen mogelijk in een diersmodel. In voorgaand onderzoek in een muizenmodel gebruikt om de immunrespons na kinkhoestvaccinatie te onderzoeken. Verwachting is dat de gekozen vaccins een antistofrespons opwekken tegen verschillende kinkhoesteiwitten. Het doel van dit experiment is te onderzoeken tegen welke eiwitten deze antistoffen gericht zijn. Deze kennis zal gekoppeld worden aan de data uit voorgaande experimenten en dient daarom ook in een muizenmodel uitgevoerd te worden.

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 doel van het project is om middels een [REDACTED] [REDACTED] een beter inzicht te krijgen in de beschermende werking van kinkhoestvaccins. In voorgaand onderzoek in dit project is gebleken dat muizen beschermd zijn na [REDACTED]. In ander onderzoek is [REDACTED].

gebleken dat ook vaccinatie met [REDACTED] [REDACTED] leidt tot bescherming. In alle voorgaande experimenten zijn specifieke antistoffen tegen kinkhoest gemeten in het serum maar alleen in het geval van het [REDACTED] is het mogelijk om dit toe te wijzen aan de specifieke antigenen. In het geval van [REDACTED] is het noodzakelijk een nieuwe analyse op te zetten om te onderzoeken tegen welke antigenen de specifieke antilichamen zijn opgewekt maar hier is extra polykloonaal serum voor nodig. Informatie hierover geeft meer inzicht in de beschermende werking van kinkhoestvaccins die we met de [REDACTED] aanpak willen realiseren.

Voor het detecteren van specifieke antilichamen wordt een [REDACTED] opgezet. Het serum van gevaccineerde muizen uit deze dierproef wordt gebruikt om de immunoreactiviteit van antistoffen te bepalen gericht tegen antigenen die met behulp [REDACTED]. Deze methode is reeds toegepast door [REDACTED] maar is nog niet toegepast voor het analyseren van verschillende kinkhoestvaccins.

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.

Naïve controle muizen:

Groep 1, wordt op dag 56 geofferd onder narcose.

Experimentele muizen:

Groep 2, wordt op dag 0 gevaccineerd met [REDACTED]

Groep 3, wordt op dag 0 gevaccineerd met [REDACTED]

Groep 4, wordt op dag 0 gevaccineerd met [REDACTED]

Primaire vaccinaties vinden plaats via een subcutane injectie in de rechter liesploo

Groep 2, wordt op dag 28 opnieuw gevaccineerd met [REDACTED]

Groep 3, wordt op dag 28 opnieuw gevaccineerd met [REDACTED]

Groep 4, wordt op dag 28 opnieuw gevaccineerd met [REDACTED]

Booster vaccinaties vinden plaats via een subcutane injectie in de linker liesploo

Groep 5, wordt op dag 0 geïnfecteerd met B. Pertussis [REDACTED]

Infectie zal, onder narcose, intranasaal (i.n.) plaatsvinden met B. pertussis [REDACTED]

Groep 2 t/m 5 worden op dag 56 geofferd onder narcose.

Geef aan hoe de resultaten statistisch worden geanalyseerd.

Voor het bepalen van de antistoftiter worden alle individuele muizen geanalyseerd en vergeleken ten opzichte van de controle groep met behulp van een ANOVA.

Afhankelijk van de gevoeligheid van de [REDACTED] worden muizen individueel gemeten of samengevoegd.

Bij individuele meting wordt gekeken naar de spreiding tussen de [REDACTED] in 1 groep.

Wanneer het serum van muizen in 1 groep wordt samengevoegd, zal [REDACTED] minimaal 3x herhaald worden om een representatief resultaat te geven.

Voor de karakterisatie van eiwitten [REDACTED] toegekend op basis van 100% match van 3 peptiden van een eiwit in de eiwitdatabase van Bordetella pertussis.

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

Opwekken antistoffen:

In de literatuur is bekend dat vaccinatie met verschillende kinkhoestvaccins leidt tot bescherming tegen een kinkhoestinfectie. In voorgaand onderzoek in dit project is gebleken dat muizen beschermd zijn na natuurlijk [REDACTED]

Tevens is in ander onderzoek gebleken dat ook vaccinatie met [REDACTED] leidt tot bescherming. In alle experimenten werden na 56 dagen specifieke antistoffen tegen kinkhoest gemeten in het serum maar alleen in het geval van het [REDACTED] is het mogelijk om dit aan de specifieke antigenen toe te wijzen. Opvallend detail is dat een [REDACTED] 7 na 56 dagen beter beschermd dan een [REDACTED]

Analyseren antistoffen:

De totaal IgG titers van individuele muizen zullen 56 dagen na vaccinatie bepaald worden middels [REDACTED]

Analyseren immunoreactiviteit antistoffen:

Met behulp van [REDACTED]. Voor het detecteren van specifieke antilichamen wordt een combinatie van [REDACTED]. Het serum van gevaccineerde muizen wordt gebruikt om de immunoreactiviteit van antistoffen te bepalen gericht tegen antigenen die met [REDACTED]. Hierbij zijn verschillende combinaties mogelijk. Het serum van alle groepen kan getest worden op een [REDACTED] met een [REDACTED]. Daarnaast is het tevens mogelijk om de verschillende vaccins met [REDACTED] en te analyseren met het bijbehorende serum. Deze analyses zullen het mogelijk maken om antistoffen te karakteriseren die door kinkhoestvaccinatie of infectie worden opgewekt.

Karakteriseren immunoreactieve eiwitten:

De eiwitten op [REDACTED] die immunoreactiviteit vertonen met de antistoffen in het serum worden geanalyseerd met behulp van [REDACTED]. Immunogene eiwitten worden [REDACTED] geïdentificeerd mbv. [REDACTED]

Deze analyses zullen inzicht geven in de verschillen in antistofsamenstelling na vaccinatie met verschillende kinkhoestvaccins.

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.

Dieren worden op dag 0 random verdeeld over de groepen. Dieren binnen een groep worden random gevaccineerd en geofferd.

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

Geen

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

Geen

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

Bij het volledig verbloeden van muizen is de opbrengst aan serum ca. 300 µl (0,3ml). Aangezien de methode voor [REDACTED] nog niet is geoptimaliseerd is nog niet bekend hoeveel serum nodig is voor de analyse van een [REDACTED] zal een bepaalde hoeveelheid serum vereist zijn. Voor de opzet van methode, het herhalen van meerdere samples en het combineren van serum met verschillende [REDACTED] is gekozen om per groep 10 dieren te gebruiken.

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.

Uit voorgaand onderzoek is gebleken dat na vaccinatie met verschillende kinkhoestvaccins, maar ook na [REDACTED], bescherming optreedt tegen een kinkhoestinfectie. In alle gevallen is gebleken dat specifieke antistoffen zijn gevormd na 56 dagen. In het geval van [REDACTED] is het niet mogelijk om met de huidige analysemethoden aan te tonen tegen welke antigenen deze antistoffen gericht zijn. Met behulp van de [REDACTED] moet het mogelijk worden om voor elk vaccin specifiek de opwekte antistoffen te analyseren. Verwachting is dat het scala aan antistoffen tussen de vaccins zal verschillen mede door het verschil in samenstelling van de verschillende vaccins. Deze analyse zal uiteindelijk tot het opzetten van een nieuwe methode voor het analyseren van antistoffen in [REDACTED] maar ook bijdrage aan de [REDACTED]

aanpak voor het vergelijken van verschillende kinkhoestvaccins.

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.

In het project wordt voor het eerst een [REDACTED] toegepast om de werking van het immuunsysteem in een diermodel in kaart te brengen na infectie met *B. pertussis* of vaccinatie met bestaande kinkhoestvaccins.

Met behulp van deze dierpoef worden [REDACTED] gecombineerd om antistoffen te karakteriseren. Resultaten uit dit experiment zullen leiden tot gedetailleerde kennis van de verschillen in antistofproductie bij verschillende kinkhoestvaccins.

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

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

UITVOERING

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

- * Bij aanvang van de eerste handeling van de groep dienen alle dieren op de juiste leeftijd te zijn (8 weken). Bestelling 7 weken + 1 week acclimatiseren
- * De muizen worden onderverdeeld in 5 groepen van 10 muizen per groep (zie verdeling in onderstaande tabel)
- * Primaire vaccinaties vinden plaats via een subcutane injectie (300 µl / 0,3ml) in de rechter liesploo met:
 Groep 2; [REDACTED]
 Groep 3; [REDACTED]
 Groep 4; [REDACTED]
- * Booster vaccinaties vinden plaats via een subcutane injectie (300 µl / 0,3ml) in de linker liesploo met:
 Groep 2; [REDACTED]
 Groep 3; [REDACTED]
 Groep 4; [REDACTED]
- [REDACTED] vinden plaats onder narcose door intranasaal toedienen van een druppel [REDACTED]
 Groep 5; [REDACTED]

groep omschrijving

								Sectie	aantal dieren	diermrs
groep 1	-	-	-	-	-	-	-	dag 56	10	1 t/m 10
groep 2	-	dag 0	-	-	dag 28	-	-	dag 56	10	11 t/m 20
groep 3	-	-	dag 0	-	-	dag 28	-	dag 56	10	21 t/m 30
groep 4	-	-	-	dag 0	-	-	dag 28	dag 56	10	31 t/m 40
groep 5	dag 0	-	-	-	-	-	-	dag 56	10	41 t/m 50
totaal									50	

dag	groep	diermrs	handeling
-7	1 t/m 5	1 t/m 50	Acclimatiseren van muizen bij GPL
0	2	11 t/m 20	Vaccinatie met Pertussis [REDACTED] (10 muizen)
0	3	21 t/m 30	Vaccinatie met Pertussis [REDACTED] (10 muizen)
0	4	31 t/m 40	Vaccinatie met [REDACTED] (10 muizen)
0	5	41 t/m 50	[REDACTED] (10 muizen)
28	2	11 t/m 20	Booster met Pertussis [REDACTED] (10 muizen)
28	3	21 t/m 30	Booster met Pertussis [REDACTED] (10 muizen)
28	4	31 t/m 40	Booster met [REDACTED] (10 muizen)
56	1 t/m 5	1 t/m 50	Sectie (50 muizen)

Vaccinatie : Injectie 300 µl / 0,3ml (subcutaan) [REDACTED] in de liesploo (rechts)

Booster : Injectie 300 µl / 0,3ml (subcutaan) [REDACTED] in de liesploo (links)

Infectie : Anesthesie + Intranasaal [REDACTED]

Sectie : Anesthesie
 Verbloeden, opvangen als stolbloed

WTC (Wetenschappelijke Toetsing Commissie)

Discussie wetenschappelijke toetsing:

DIEREN**Diersoort:** muis

Stam	BALB/cOlaHsd	BALB/cOlaHsd		
Geslacht	Vrouwelijk	Vrouwelijk		
Aantal	40	10		
Leeftijdswaarde (weken)	7 weken bij aankomst [REDACTED] 8 weken bij start experiment	7 weken bij aankomst [REDACTED] 8 weken bij start experiment		
Gewichtswaarde (grammen)				
Microb. status	spf	spf		
Herkomst	Harlan-Nederland	Harlan-Nederland		
Locatie	[REDACTED]	[REDACTED]		
Kooitype	macrolon III	filtertop		

Geslacht**Wanneer u voor één geslacht kiest, graag motiveren waarom voor dit geslacht is gekozen?**

Bij voorgaande proeven [REDACTED] is in overleg met biotechnici van het [REDACTED] besloten te werken met vrouwelijke dieren ipv gemengde groepen in verband met het hanteren van dieren en het voorkomen van vechten.

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?: Ja

Volledige naam micro-organisme?: Bordetella pertussis [REDACTED]

Levend of gedood micro-organisme?: Levend

Klasse biologische agentia volgens ARBO besluit 2005: Klasse 2

Is er sprake van een Genetisch Gemodificeerd Micro-Organisme?: Nee

Biologisch materiaal:

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

Wat voor een materiaal (+ event. code)?:

[REDACTED]

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

Stofnaam	Chemisch/Biologisch materiaal?	Klassificatie
[REDACTED]	Biologisch	risico klasse 2
[REDACTED]	Biologisch	biologisch materiaal
[REDACTED]	Biologisch	biologisch materiaal
[REDACTED]		
[REDACTED]		

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

Infectie in biohazardkast / beschermende kleding en mondkapje

2. Vindt er uitscheiding plaats via urine, faeces, longen, bloed of haar? Ja

Zo ja, via wat en hoelang?(dagen) na challenge: longen, 14 dagen

3. Welke maatregelen moeten er genomen worden bij besmetting huid, ogen of prikaccident?

Huid: desinfectie met ethanol. Ogen/prikaccident: Ogen spoelen, verder geen actie (B. Pertussis leidt niet tot sepsis)

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

Desinfectie met 80% ethanol

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

B. Pertussis suspensie + bedding + kadavers eerst autoclaveren, daarna afvoeren in WIVA vaten

Huisvestingsmaterialen eerst autoclaveren, daarna spoelen

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
- Primaire vaccinatie dag 0 (subcutaan)	- Subcutane injectie in de liesplooi	gering/matig	5 min	100%
- Booster vaccinatie dag 28 (subcutaan)	- Subcutane injectie in de liesplooi	gering/matig	5 min	100%
- intranasale infectie dag 0	- Intranasaal toedienen van B. Pertussis suspensie onder anesthesie	gering/matig	5 min	100%
- Euthanasie dag 56	- Verbloeden onder anesthesie	gering	5 min	100%

Ongerief door andere omstandigheden dan strikt de experimentele handelingen

Omstandigheid	Aard van het ongerief	Mate ongerief	Duur ongerief	Kans ongerief
intranasale infectie naieve muizen	Gevolgen infectie	Matig	1 dag	100%

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

Groep 1: XXXXXXXXXX	Gering
Groep 2: XXXXXXXXXX	Gering/matig
Groep 3: XXXXXXXXXX	Gering/matig
Groep 4: XXXXXXXXXX	Gering/matig
Groep 5: XXXXXXXXXX	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	isofluraan in O2	voor	Intranasale challenge
2	isofluraan in O2	voor	Sectie
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.):

Dieren die [REDACTED] ontvangen (groep 5) kunnen 7 dagen [REDACTED] mogelijk malaise ervaren. Uit voorgaande proef ([REDACTED]) is echter gebleken dat dit minimaal is, rond dag 7 op het hoogtepunt en de klinische effecten afnemen naarmate de bacterie door het immuunsysteem wordt verwijderd.

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 + verbloeden

Gebeurt euthanasie onder anesthesie?: Ja

Geef een specificatie van de anesthesiemethode : isofluraan in O2

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.

Het opwekken van polyklonale antistoffen is alleen mogelijk in een diermodel. In voorgaand onderzoek in een muizenmodel gebruikt om de immuunrespons na kinkhoestvaccinatie te onderzoeken. Verwachting is dat de gekozen vaccins een antistofrespons opwekken tegen verschillende kinkhoesteiwitten. Het doel van dit experiment is te onderzoeken tegen welke eiwitten deze antistoffen gericht zijn. Deze kennis zal gekoppeld worden aan de data uit voorgaande experimenten en dient daarom ook in een muizenmodel uitgevoerd te worden.

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?

Voor de ontwikkeling en de optimalisatie van de XXXXXXXXXX zal sera gebruikt worden verkregen/overgebleven uit voorgaande soortgelijke dierproeven. Uiteindelijk willen we echter sera gebruiken van hoge kwaliteit met dezelfde eigenschappen van onze voorgaande experimenten (dosis, tijdsreeks etc.) waardoor deze dierproef nodig is in dit diermodel.

CODERING

Bijzonderheid dier: 1. Gewoon dier
Herkomst en hergebruik dieren: 1. Gereg. fok/toelevering in Nederland
Doel van de proef: 1. Mens-ontw. sera vacc./biol. product
Belang van de proef: 1. Gezondheid/Voed. Ja
Wettelijke bepalingen: 1. Geen wettelijke bepalingen
Toxicologisch onderzoek, incl. veiligheidsonderzoek: 1. Geen toxicologisch onderzoek
Bijzondere technieken: 12. Opwekk. van ontstekingen (anders dan 3 t/m10)
Anesthesie: 4. Is wel toegepast
Pijnbestrijding, postoperatief of op ander tijdstip: 1. Is niet toegepast (geen aanleiding)
Mate van ongerief:

Aantal Dieren:	Mate van ongerief:
30	2. Gering/ matig
10	3. Matig
10	1. Gering

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

BIJLAGEN

ADDENDUM

AUTORISATIE HISTORIE

(18-1-2013 18:02:50) Goedgekeurd door Artikel 12 functionaris [REDACTED]

(1/21/2013 8:37:59 AM) Goedgekeurd door Artikel 9 functionaris [REDACTED]

(20-2-2013 16:03:31) Goedgekeurd door WTC functionaris [REDACTED]

(21-2-2013 9:14:13) Goedgekeurd door BVF functionaris [REDACTED]

(27-2-2013 8:15:16) Goedgekeurd door MKB functionaris [REDACTED]

(3/6/2013 4:34:16 PM) Goedgekeurd door A14 functionaris [REDACTED]

(12-3-2013 15:39:55) Positief advies gegeven door DEC functionaris [REDACTED]

(15-3-2013 12:30:20) Goedgekeurd door Offerte functionaris [REDACTED]

AUTORISATIE**Verantwoordelijke Art 12 functionaris:**

(18-1-2013 18:02:50) Goedgekeurd door Artikel 12 functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:**Verantwoordelijke onderzoeker (Art. 9)**

Naam: [REDACTED]

Vervanger: [REDACTED]

(1/21/2013 8:37:59 AM) Goedgekeurd door Artikel 9 functionaris [REDACTED]

WTC Autorisatoren:

(20-2-2013 16:03:31) Goedgekeurd door WTC functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:**Offerte Autorisatoren:**

(15-3-2013 12:30:20) Goedgekeurd door Offerte functionaris [REDACTED]

Bestelnummer: [REDACTED]

Opmerkingen:**MKB Autorisatoren:**

(27-2-2013 8:15:16) Goedgekeurd door MKB functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:**BVF Autorisatoren:**

(21-2-2013 9:14:13) Goedgekeurd door BVF functionaris [REDACTED]

Opmerkingen:**Art. 14 Autorisatoren:**

(3/6/2013 4:34:16 PM) Goedgekeurd door A14 functionaris [REDACTED]
Opmerkingen:

DEC Autorisatoren:

(12-3-2013 15:39:55) Positief advies gegeven door DEC functionaris [REDACTED]
Opmerkingen:

©Intravacc 2014 Alle rechten voorbehouden