

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Werkzaamheid van het RVFV-4s vaccin
1.2	Looptijd van het project	2-1-2017 - 31-12-2019
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Rift valley fever virus, vaccin, levend-verzwakt

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- ☐ Fundamenteel onderzoek
- ☒ Translationeel of toegepast onderzoek
- ☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
- ☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier
- ☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
- ☐ Hoger onderwijs of opleiding
- ☐ Forensisch onderzoek
- ☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1	Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Rift Valley fever (RVF) is een door muggen overdraagbare ziekte die wordt veroorzaakt door het Rift Valley fever virus (RVFV). Schapen, met name lammeren en drachtige dieren zijn het meest gevoelig voor een infectie resulterend in hoge sterfte en abortus percentages. Ziekte verschijnselen in andere herkauwers zoals runderen en geiten zijn minder ernstig, hoewel sterfte en abortus ook voorkomen in kuddes van deze diersoorten. De belangrijkste klinische verschijnselen in volwassen dieren zijn: reductie van melkproductie, koorts, diarree en anorexia (verminderde eetlust). RVF is tevens een ziekte die van dier op mens kan overgaan. Infecties van de mens manifesteren zich doorgaans als "griepachtige" verschijnselen (koorts, hoofdpijn, spierpijn, last van zwakte, misselijkheid), echter een klein deel van de geïnfecteerde individuen ontwikkelt blindheid, hersenontsteking of inwendige bloedingen. Ongeveer 1 tot 2% van de geïnfecteerde mensen overleeft de infectie niet. RVF komt momenteel voor in Afrika, vooral in landen ten zuiden van de Sahara, inclusief het eiland Madagaskar. De grootste epidemieën komen voor in Oost-Afrika. Bestrijding van RVF is lastig omdat muggen het natuurlijke reservoir zijn van het virus. RVFV kan Europa mogelijk binnenkomen door introductie van geïnfecteerde muggen of door introductie van een geïnfecteerd dier of mens. Het is daarom belangrijk dat een vaccin beschikbaar komt dat gebruikt kan worden voor de bestrijding van het virus tijdens een mogelijk toekomstige uitbraak in Europa. In dit project willen we de effectiviteit van een levend-verzwakt Rift Valley fever virus vaccin (RVFV) onderzoeken door vaccinatie-infectie experimenten uit te voeren met de meest gevoelige dieren (schapen, geiten en runderen). Allereerst willen we een aantal varianten van het vaccin testen. De meest effectieve/veelbelovende variant zal vervolgens verder worden ontwikkeld. Er zal onderzocht worden of een eenmalige vaccinatie volstaat of dat er een tweede vaccinatie (boost) nodig is om goede en langdurige bescherming te verkrijgen. Daarnaast willen we nadat de effectiviteit van kleinschalig geproduceerd vaccin is aangetoond, ook de effectiviteit van grootschalig, door de industrie geproduceerd, vaccin bevestigen. Tevens zal de effectiviteit van het levend-verzwakt vaccin in een aantal experimenten worden vergeleken met de effectiviteit van een vector vaccin. In de uit te voeren proeven zal eveneens worden onderzocht of vaccinatie niet alleen beschermt tegen ziekte, maar ook tegen verspreiding van het virus door de mug. Om dit te onderzoeken zullen muggen de gelegenheid krijgen om op de dieren te voeden na vaccinatie en infectie. De resultaten van de experimenten zullen worden gepubliceerd in internationale vakbladen.
-----	---	--

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Omdat er in Europa momenteel nog geen markt is voor een RVF vaccin, zal de farmaceutische industrie mogelijk geen RVF vaccin registreren in Europa. Indien het virus in Europa geïntroduceerd wordt is vaccinatie echter nagenoeg het meest effectieve controlemiddel. In geval van nood kan de Nederlandse overheid na afstemming met de Europese Commissie besluiten een experimenteel vaccin in te zetten. De autoriteiten zullen dit echter alleen overwegen als het niet-geregistreerde vaccin effectief en veilig is gebleken in dieren waarin het vaccin toegepast moet worden. Naast eventueel gebruik van het vaccin in Europa wordt beoogd het vaccin te ontwikkelen voor endomische gebieden in o.a. Africa. Aangezien lammeren van schapen en geiten, jonge runderen, drachtige ooien en drachtige geiten het meest gevoelig zijn voor een RVFV infectie worden de vaccins in dit project in deze diersoorten getest.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In totaal omvat dit project het gebruik van de volgende dieren: - 144 schapen lammeren - 68 drachtige ooien tesamen met 136 foeten in het derde trimester van de dracht - 24 drachtige geiten tesamen met 48 foeten in het derde trimester van de dracht - 64 geiten lammeren - 40 kalveren
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	De verwachting is dat >80% van de gevaccineerde dieren volledige beschermd zullen zijn tegen een RVFV infectie. In de controle groep kunnen de dieren een leverontsteking ontwikkelen die in zo'n 20-40% fataal kan aflopen. In de controle groep van de drachtige ooien en geiten zal naar alle waarschijnlijkheid abortus optreden. De dieren zullen naast ongerief als gevolg van de RVFV infectie, licht ongerief ervaren als gevolg van de uit te voeren handelingen; temperaturen, vaccineren, infecteren met virus, meerdere malen prikken van een buisje bloed en het voeden van muggen.

3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief van de dieren, als gevolg van de biotechnische handelingen en de eventuele infectie, wordt als matig ingeschaald met uitzondering van de feuten van gevaccineerde dieren. De ongerief classificatie van deze dieren is mild. Het schema hieronder geeft de indeling op het niveau van ongerief weer van de verschillende dieren die in dit project worden gebruikt. Schapen lammeren (n=144): 144 matig Geiten lammeren (n=64): 64 matig Kalveren (n=40): 40 matig Drachtige oaien (n=68): 68 matig Foetussen (schaap) in het derde trimester van de dracht (n=136): 48 matig, 88 mild Drachtige geiten (n=24): 24 matig Foetussen (geit) in het derde trimester van de dracht (n=48): 16 matig, 32 mild
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen aan het einde van de proef worden geeuthanaseerd.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Om te bepalen of de geproduceerde vaccins ook beschermen tegen een RVFV infectie moeten proefdieren gebruikt worden. Dit kan namelijk op geen enkele andere manier vastgesteld worden.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	In dit project worden diverse variabelen getest zoals, vaccin type, vaccinatie regime en dosis. Waar mogelijk worden controle groepen gecombineerd om het totaal aan dieren en ongerief te verminderen.

4.3	Verfijning Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	Aan de hand van eerdere ervaringen met RVFV infecties is het aantal bloedtapmomenten tot een minimum beperkt.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	De dieren worden tijdens de studie dagelijks onderzocht en de bevindingen worden systematisch met behulp van gezondheidsscores vastgelegd, zodat voortdurend een inschatting van ongerief kan worden gemaakt. Ernstig lijden wordt voorkomen door de dieren op humane wijze te euthanaseren wanneer tekenen van toekomstig ernstig lijden zichtbaar worden.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	13 juni 2018
Beoordeling achteraf	Nee
Andere Opmerkingen	Dit betreft een wijziging. Er worden drachtige geiten toegevoegd aan de vergunning.