

1 Algemene gegevens

1.1	Titel van het project	Rift Valley fever vaccin ontwikkeling
1.2	Looptijd van het project	1-1-2019-1-1-2024
1.3	Trefwoorden (maximaal 5)	Rift valley fever virus, vaccin, veilig, effectief

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)	De ziekte Rift Valley fever (RVF) is een door muggen overdraagbare ziekte die wordt veroorzaakt door het Rift Valley fever virus (RVFV). Herkauwers, met name schapen, geiten en koeien zijn zeer gevoelig voor een infectie. Schapen zijn het meest vatbaar. Infectie van pasgeboren schapenlammeren resulteert veelal in sterfte en infectie van drachtige ooien in abortus. Het virus infecteert ook mensen. Doorgaans resulteert een infectie in de mens in griepachtige verschijnselen (koorts, hoofdpijn, spierpijn, zwakte, misselijkheid), echter een klein deel van de patiënten (<1%) ontwikkelt complicaties die fataal kunnen aflopen. RVF komt momenteel voor in Afrika en een aantal omringende (ei)landen en de laatste epidemie (2018-2019) heeft wederom tientallen humane doden tot gevolg gehad. Risico's en bestrijding Bestrijding van RVF is lastig omdat muggen het virus overdragen en gevoelige muggen zeer wijdverspreid zijn. RVFV kan Europa mogelijk binnenkomen door introductie van geïnfecteerde muggen of door introductie van een geïnfecteerd dier of mens. Een van de weinige mogelijkheden om een epidemie vervolgens een halt toe te roepen is vaccinatie. Tot nog toe is er nog geen veterinair vaccin beschikbaar in Europa en zijn de vaccins die in Africa gebruikt worden onvoldoende veilig en/of effectief om toegelaten te worden in Europa. Tevens is er ondanks de dreiging voor mensen nog nergens in de wereld een humaan vaccin geregistreerd. Vaccinontwikkeling In de afgelopen jaren zijn grote sprongen vooruit gemaakt in de ontwikkeling van RVF vaccins die veiligheid en effectiviteit combineren en die in potentie geschikt zijn voor gebruik in Europa naast het gebruik in Afrika. Binnen dit project worden experimenten met kandidaat vaccins uitgevoerd om deze uiteindelijk te kunnen registreren voor gebruik in dieren in het veld en voor het mogen starten van klinische studies in mensen. In voorafgaande trajecten is met name gefocust op de keuze van de juiste vaccinkandidaten voor verdere ontwikkeling. De komende periode staat juist meer in het teken van vaccin registratie middels wettelijk vereiste procedures. Uit te voeren proeven In eerste instantie, wanneer deze gegevens nog niet beschikbaar zijn, zal de immunogeniciteit van een kandidaat vaccin worden getest in muizen. Immunogeniciteit van een RVFV vaccin in muizen heeft goede tot zeer goede voorspellende waarde voor de effectiviteit van hetzelfde vaccin in doeldieren. Vervolgens zullen er vaccinatie-infectie experimenten in de meest gevoelige doeldieren (schapen, geiten en runderen) worden uitgevoerd. Er zal gestart worden met jonge dieren maar wanneer volledige bescherming wordt gevonden zal ook worden onderzocht of de vaccins werkzaam zijn in drachtige dieren. Tevens zal worden uitgezocht of de vaccins bescherming bieden tegen infectie via de mug. Naast het bestuderen van effectiviteit zal er nadruk komen te liggen op de veiligheid van de vaccins. Er wordt onderzocht of de vaccins niet spreiden naar de omgeving en geen ongewenste effecten geven in de gevaccineerde dieren. Al deze studies zijn vereist door- en conform met de richtlijnen van de Europese Pharmacopeia en de World Organisation for Animal Health (Office International des Epizooties, OIE). Naast het ontwikkelen van vaccins voor dieren, zal ook een vaccin voor toepassing in de mens worden ontwikkeld. De veiligheid van dit vaccin moet volgens de vereisten van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de US Food and Drug Administration (FDA) worden onderzocht in toxiciteitsstudies. Deze studies moeten worden uitgevoerd met de rat. Hoewel toxiciteitsstudies worden uitgevoerd door gespecialiseerde laboratoria, zal in het huidige project de immunogeniciteit van een humaan vaccin worden bevestigd in de rattensoort die zal worden gebruikt voor de toxiciteitsstudies.
--	---

3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Dit project, wanneer succesvol verlopen, zal resulteren in de registratie van een RVF vaccin in Europa dat ook gebruikt kan worden in endemische gebieden zoals Afrika. Een geregistreerd RVF vaccin is het meest effectieve controlemiddel voor de Nederlandse en Europese overheid om te reageren op een introductie van het RVFV in Europa. Het vaccin heeft primair als doel het beschermen van dieren maar heeft als bijkomend voordeel dat de kans op transmissie van het virus naar de mens sterk worden gereduceert. Het project draagt overigens ook bij in de ontwikkeling van een RVF vaccin voor gebruik in mensen.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	In totaal omvat dit project het gebruik van de volgende dieren: - 320 muizen (100% matig ongerief) - 80 ratten (100% matig ongerief) - 64 kalveren (100% matig ongerief) - 302 lammeren (100% matig ongerief) - 64 geiten lammeren (100% matig ongerief) - 64 drachtige geiten (100% matig ongerief) + max. 128 feuten/lammeren jonger dan 2 weken (100% matig ongerief)) - 160 drachtige ooien (100% matig ongerief) + max. 320 feuten/lammeren jonger dan 2 weken (100% matig ongerief)
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 zal zijn tegen een RVFV infectie. In controlegroepen kunnen de dieren een leverontsteking ontwikkelen en in drachtige dieren kan abortus optreden. De dieren zullen naast ongerief als gevolg van de RVFV infectie, licht ongerief ervaren als gevolg van de uit te voeren handelingen; temperatuur, vaccineren, infecteren met virus, meerdere malen prikken van een buisje bloed en het voeden van muggen. Aangezien muizen/ratten niet worden geïnfecteerd met wild-type RVFV zullen zij hier geen ongerief van ondervinden.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Het ongerief van alle dieren, als gevolg van de biotechnische handelingen en de eventuele infectie, wordt als matig ingeschaald.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	De dieren zullen aan het einde van de proef worden geëuthanaseerd.

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 vaccins veilig zijn en beschermen tegen een RVFV infectie is het gebruik van proefdieren de enige optie. De effectiviteit en veiligheid van vaccins kan 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. Tevens wordt er heel kritisch gekeken naar de afzonderlijke kandidaten of vervolgprouven gerechtvaardigd zijn. Alleen bij voldoende effectiviteit en veiligheid zullen vervolgprouven ten behoeve van een registratie uitgevoerd worden. Wanneer er eerdere ervaring is met een bepaald challenge model wordt er gekeken of de studie met minder controle dieren uitgevoerd kan worden. Het uitgangspunt hierbij is wel dat de statistische validiteit niet onder druk mag komen te staan.
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.	Aangezien vaccin geïnduceerde neutraliserende antilichamen in muizen en ratten sterk correleren met bescherming in doeldieren is het niet meer nodig om muizen of ratten te challengen met wild-type virus. Hierdoor wordt acute sterfte van dieren alsgevolg van de challenge infectie voorkomen. Tevens is door de hoge voorspelbaarheid van de infectie in niet gevaccineerde jonge lammeren het afdoende om de dieren rond dag 4 na challenge te euthanaseren. Hierdoor wordt de kans op acute sterfte grotendeels weggenomen is is het cumulatieve ongerief lager. Tevens wordt op basis van eerdere ervaringen met RVFV infecties het aantal bloedtapmomenten tot een minimum beperkt en is door het optimaliseren van assays het bloedvolume per tapmoment gereduceerd. Als laatste wordt er extra gemonitord omtrent kritische momenten om het welzijn van de dieren te waarborgen.
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	12-03-2020
Beoordeling achteraf	Nee