

**JAARVERSLAG OVER HET JAAR 2010 VAN DE DIEREXPERIMENTENCOMMISSIE VAN
INTERVET INTERNATIONAL BV**

This report is the property of Intervet International BV. All rights strictly reserved. Reproduction, issue, loan or disclosure of the contents to third parties in any form whatsoever is not permitted without written authorisation of the proprietor.

JAARVERSLAG 2010 VAN DE DEC VAN INTERVET INTERNATIONAL BV

1. INLEIDING

Intervet International BV, een onderdeel van MSD, heeft zijn hoofdkantoor in Boxmeer, Nederland en is een internationaal opererend bedrijf dat zich richt op onderzoek en ontwikkeling, productie en verkoop van diergeneesmiddelen. Intervet heeft productie- en onderzoeksfaciliteiten in diverse plaatsen in de wereld waaronder in Boxmeer. Naast productie vindt in Boxmeer research naar vaccins plaats. Hiertoe worden proefdieren, zowel laboratorium- als doeldieren, gebruikt. Voor de kwaliteitscontrole van de geproduceerde producten worden veelal ook proefdieren gebruikt. Tot de sluiting in september 2010 was in Boxmeer een zusteronderneming van Intervet gevestigd namelijk Nobilon. Nobilon ontwikkelde humane vaccins en gebruikte hiertoe evenals Intervet proefdieren, waarbij gebruik werd gemaakt van de faciliteiten van Intervet International BV.

De DEC van Intervet International BV heeft als taak de vergunninghouder te adviseren over de ethische toelaatbaarheid van alle dierproeven die in Boxmeer worden uitgevoerd.

2. ALGEMEEN

De DEC van Intervet International BV te Boxmeer is ingesteld door de vergunninghouder van Intervet International BV.

Per schrijven van 16 april 1998 van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is de DEC erkend. De DEC kent geen kleine commissie.

Het is de taak van de DEC de vergunninghouder te adviseren omtrent ethische toelaatbaarheid van dierproeven, in het bijzonder het afwegen van het ongerief van de proefdieren in relatie tot het wetenschappelijk en maatschappelijk belang.

De werkwijze van de DEC is als volgt: Eens per jaar vindt er een discussie plaats met het Research Management waarin nieuwe projecten worden gepresenteerd en waarin wordt gediscussieerd over de maatschappelijke/wetenschappelijke relevantie van deze projecten. Artikel 9 functionarissen (projectleiders) schrijven een Animal Experimentation Plan (AEP) met een maximale geldigheidsduur van 1 jaar, waarin alle te verwachten dierexperimenten binnen het project waarvoor zij verantwoordelijk zijn worden beschreven. De AEP bevat ook een rationale waarin het project in een maatschappelijk/wetenschappelijk kader wordt geplaatst. Voorts dient de projectleider aan te geven of alternatieven mogelijk zijn. Na wetenschappelijke toetsing door het verantwoordelijke afdelingshoofd wordt de AEP naar de Artikel 14 functionaris gestuurd. Deze toetst de AEP op proefdierkundige aspecten. Vervolgens wordt de AEP naar de DEC-leden gestuurd en in de eerst volgende plenaire DEC-vergadering besproken. In geval van urgentie wordt er telefonisch vergaderd of worden de DEC-leden per e-mail geconsulteerd. Bij de ethische afweging die de DEC maakt, maakt ze met betrekking tot het maatschappelijk/wetenschappelijk belang gebruik van de kennis opgedaan in de discussie met het Research Management over nieuwe projecten, de rationale welke in de AEP wordt gepresenteerd en discussies die ze met projectleiders voert. Het ongerief voor het proefdier wordt afgeleid uit de gegevens die in de AEP worden verstrekt over het uit te voeren experiment. De DEC kent 4 soorten adviezen: positief advies, positief advies onder voorbehoud, aanhouden van de AEP en negatief advies. Positief advies onder voorbehoud betekent dat de DEC vragen heeft die echter niet van dien aard zijn dat de AEP aangehouden dient te worden. De antwoorden worden per e-mail aan de secretaris gestuurd die deze weer doorstuurt naar de DEC-leden. Ontvangt de secretaris binnen een week geen negatieve reacties van de DEC-leden dan wordt de AEP alsnog van een positief advies voorzien. In geval van een aanhouding wordt de AEP opnieuw besproken in een plenaire vergadering wanneer de door de DEC gestelde vragen zijn beantwoord. In geval van een negatief advies is de AEP in de ogen van de DEC niet acceptabel. Volgens artikel 7.4 van het huishoudelijk reglement van de DEC van Intervet kunnen kleine wijzigingen die geen wezenlijke verandering van het onderzoeksplan betreffen (bijvoorbeeld een wijziging in het behandelingsschema) door de proefdierdeskundige worden afgehandeld. Deze meldt de wijziging aan de

secretaris van de DEC. Wijzigingen die een toename van het aantal dieren betreffen en/of gepaard gaan met verhoging van het ongerief, moeten te allen tijde door de DEC behandeld worden.

3. SAMENSTELLING DEC

De samenstelling van de DEC van Intervet International BV, onderscheiden naar deskundigheid, was in 2010 als volgt:

Voorzitter - deskundigheid: ethiek/proefdieren; geen arbeidsverhouding met Intervet; niet betrokken bij dierproeven

Secretaris – deskundigheid: dierproeven; geen arbeidsverhouding met Intervet; niet betrokken bij dierproeven

Lid 1 (vice-voorzitter) - deskundigheid: alternatieven; arbeidsverhouding met Intervet; wel betrokken bij dierproeven

Lid 2 - deskundigheid: ethiek; proefdieren; geen arbeidsverhouding met Intervet; niet betrokken bij dierproeven

Lid 3 - deskundigheid: ethiek, proefdieren en dierproeven; geen arbeidsverhouding met Intervet; niet betrokken bij dierproeven

Lid 4 - deskundigheid: dierproeven; arbeidsverhouding met Nobilon/Intervet; niet betrokken bij dierproeven

Lid 5 - deskundigheid: proefdieren; arbeidsverhouding met Intervet; wel betrokken bij dierproeven

Lid 6 - deskundigheid: dierproeven en alternatieven; arbeidsverhouding met Intervet; wel betrokken bij dierproeven

Lid 7 - deskundigheid: proefdieren; arbeidsverhouding met Intervet; wel betrokken bij dierproeven

4. AANTAL VERGADERINGEN

Gedurende het verslagjaar zijn er 6 plenaire DEC-vergaderingen gehouden. Verder is er 4 keer telefonisch vergaderd en is er éénmaal een e-mailconsultatie gehouden.

Vijf keer werd een projectleider uitgenodigd om een overzicht te geven van zijn/haar project en hierover met de DEC-leden in discussie te gaan.

Eénmaal heeft de DEC met de vergunninghouder gediscussieerd over actuele zaken de DEC aangaande. Ook is het hoofd van de registratieafdeling uitgenodigd om iets te vertellen over registratieproblemen in relatie tot dierproeven.

In één van de vergaderingen heeft het hoofd van de Quality Control Biologicals een overzicht gegeven van de binnen deze afdeling uitgevoerde dierproeven.

Twee DEC-leden hebben de nascholingsdag van de NVDEC bijgewoond en de cursus voor nieuwe DEC-leden werd bezocht door 2 leden. Voorts werd de jaarvergadering van de NVDEC en een vergadering over het concept DEC-regelement bezocht. Ook werden vergaderingen van de NVP en van de NIABA over de nieuwe EU richtlijn voor dierproeven (2010/63/EU) bezocht.

5. OVERZICHT VAN ONDERZOEKSPLANNEN WAARVOOR ADVIES IS UITGEBRACHT

De beoordeling van de dierexperimenten door de DEC gebeurt op basis van Animal Experimentation Plans (AEPs), die een geldigheidsduur hebben van maximaal één jaar. In een AEP worden door de onderzoeker alle te verwachten dierexperimenten voor de komende periode in tabelvorm samengevat. In deze tabellen wordt ook een verwachting van het ongerief gegeven. Daarnaast dient de onderzoeker een rationale van zijn project te geven en een overzicht van de experimenten die zijn gedaan in de voorafgaande periode. Tevens wordt hij gevraagd aan te geven of het mogelijk is alternatieve methoden te gebruiken. Indien dit niet het geval is, dient hij aan te geven waarom niet.

In het verslagjaar werden 54 nieuwe AEPs door de DEC van een advies voorzien. Van de beoordeelde AEPs kregen er 47 een positief advies, terwijl er 4 van een positief advies onder voorbehoud werden

voorzien en er 3 werden aangehouden. De AEPs met een positief advies onder voorbehoud en één van de drie aangehouden AEPs kregen in tweede instantie, nadat nadere informatie was verstrekt door de onderzoeker, een positief advies. Twee van de aangehouden AEPs werden ook na de tweede behandeling aangehouden. Na discussie met de projectleiders werd alsnog een positief advies gegeven. Naast de 54 nieuwe AEPs werden er ook 22 amendementen op reeds bestaande AEPs beoordeeld. Eén amendement werd tijdens de beoordelingsprocedure teruggetrokken, de overige werden alle van een positief advies voorzien.

Intervet kent 4 overkoepelende AEPs (Testing Field Isolates, Production Immune Sera, Collection of Biological Materials en Training Biotechnical Procedures). Binnen deze AEPs worden spoedeisende experimenten uitgevoerd.

De DEC heeft een algemene goedkeuring voor deze AEPs gegeven en rapportage aan de DEC vindt na uitvoering van het experiment plaats in het geval van Testing Field Isolates en bij de aanvraag van de nieuwe AEP in het geval van de andere 3 AEPs.

Ook werden er door de artikel 14 functionaris 93 kleine wijzigingen gesanctioneerd en aan de secretaris van de DEC gerapporteerd.

De toetsing vond plaats op experiment-niveau.

Vrijwel alle experimenten vallen onder de categorie "Ontwikkeling vaccins voor dieren". Het betreft dan de ontwikkeling en uitvoering van potency testen, safety testen, duration of immunity testen, efficacy testen, ontwikkeling challenge modellen of het opwekken van antilichamen. De basis voor de ontwikkeling en uitvoering van deze testen ligt meestal verankerd in Europese regelgeving of in de Europese Farmacopee. Enkele AEPs vallen buiten de categorie "Ontwikkeling vaccins voor dieren". Het betreft 3 Nobilon AEPs (2 nieuwe AEPs en 1 amendement) die binnen de categorie "Ontwikkeling vaccins voor mensen" vallen.

Naast de experimenten weergegeven in de AEPs worden er ten behoeve van de kwaliteitscontrole van vaccins experimenten uitgevoerd volgens vaststaande onderzoeksplannen, welke in Standard Operating Procedures (SOPs) zijn vastgelegd.

Deze experimenten zijn in zijn algemeenheid opgelegd door overheden en veelal beschreven in de Europese Farmacopee. Deze SOPs worden als collectief eens per jaar door de DEC besproken en van een advies voorzien.

In bijlage 1 zijn alle AEPs waarover advies is uitgebracht weergegeven.

Per AEP is de geldigheidsduur aangegeven en het DEC-advies vermeld.

6. SIGNALERING, REFLECTIE EN EVALUATIE

AEP 10007:

Verscheidene belangrijke pluimveeziekten zijn ernstig van aard, en niet te genezen. Het zijn aandoeningen met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Vaak moeten stallen die besmet zijn geruimd worden. Zowel uit het oogpunt van dierenwelzijn als uit economisch oogpunt dienen zulke situaties waar mogelijk voorkomen te worden. Een van de belangrijkste hulpmiddelen is preventief vaccineren.

Het project dat hier behandeld wordt, betreft de ontwikkeling van een vaccin tegen een ernstige virale aandoening bij kippen met een hogere effectiviteit en minder bijwerkingen dan de bestaande vaccins. Eén van de voorgestelde experimenten gaat als volgt: Eéndagskuikens worden gevaccineerd en vergeleken met niet gevaccineerde dieren. Na enkele weken worden de dieren *gechallenged*, dwz. dat het ziekmakende virus wordt toegediend. Dieren die beschermd zijn door de vaccinatie hebben een laag ongerief (score 2), terwijl bij onbeschermden dieren een ongeriefscore van 4 kan voorkomen. Zodra dit stadium bereikt wordt, worden de dieren geëuthanaseerd.

De DEC heeft het ongerief van de dieren in het experiment afgewogen tegen het ongerief van de dieren in het veld door mindere effectiviteit en bijwerkingen van bestaande vaccins (het betreft hier miljoenen dieren) en de economische schade die hierdoor ontstaat. De conclusie van de DEC was dat het experiment geoorloofd is mits uiterste zorgvuldigheid wordt betracht bij het toepassen van euthanasie wanneer dieren het ongeriefstadium 4 bereiken.

In het zelfde experiment werd de groepsgrootte gevarieerd van 30 tot 100 dieren per groep, zonder dat hier een onderbouwing voor werd gegeven. Voor de DEC was dit een reden om de AEP aan te houden en de projectleider om nadere uitleg te vragen. Uit de discussie met de projectleider bleek dat de oorzaak hiervan was gelegen in het feit dat er eerst één of meer pilot experimenten werden gedaan met kleinere groepen waarna een experiment wordt gedaan met grotere groepen zoals door bijvoorbeeld registratie autoriteiten wordt verlangd. Na deze verklaring werd het project alsnog van een positief advies voorzien.

AEP 10032

Dit project betreft de ontwikkeling van een vaccin voor varkens voor een wereldwijd voorkomende ziekte met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Naast het dierenwelzijn dat hier in het geding is lijdt de varkenshouderij ernstige economische schade.

Er bestaan diverse vaccins, ook Intervet heeft een vaccin. Echter de bestaande vaccins geven nogal wat bijwerkingen die behandelde dieren enige tijd ziek kunnen maken.

Het onderhavige project heeft tot doel een vaccin te ontwikkelen dat minder bijwerkingen heeft met behoud van effectiviteit.

Eén van de experimenten die hiervoor gedaan moet worden, is een *efficacy* experiment in biggen waarin *gechallenged* wordt, dwz dat het ziekmakende micro-organisme na vaccinatie worden toegediend. De dieren kunnen hiervan ernstig ongerief ondervinden. Hoewel er, zodra ongeriefscore 4 wordt bereikt, euthanasie wordt toegepast, kan het gebeuren dat er door de snelheid waarmee de ziekte om zich heen grijpt dieren dood gaan.

De afweging van de DEC was de volgende: Niet behandelen was geen optie: Veel ernstig zieke en dode dieren en grote economische schade. De bestaande behandeling neemt nogal wat ongerief met zich mee en dit leidt ook tot economische schade, want zieke dieren groeien minder goed dan gezonde dieren. Een nieuw vaccin zou dit bezwaar op kunnen heffen, maar de ontwikkeling hiervan brengt voor een beperkt aantal proefdieren ernstig ongerief met zich mee. De conclusie van de afweging van de DEC was dat de voordelen van een verbeterd vaccin dat wereldwijd ingezet zal worden opweegt tegen het ongerief van de proefdieren.

Wel werd benadrukt dat er uiterste zorgvuldigheid moet worden betracht bij het toepassen van euthanasie bij het bereiken van ongeriefscore 4.

Boxmeer, 31 maart 2011,

Secretaris DEC
Intervet International BV

Voorzitter DEC
Intervet International BV

Bijlage 1: Lijst van door de DEC in 2010 behandelde AEPs met de adviezen van de DEC
Bijlage 2: Format Animal Experimentation Plan (AEP)

Bijlage 1: Lijst van door de DEC in 2010 behandelde AEPs met de adviezen van de DEC

Nummer onderzoeksplan	Doel	Bespreking	Advies	Voorwaarden	Reden	Vragen	Looptijd advies
09055A2	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
09065 A1	08	1	positief	geen	nvt	26	1 jaar
09068 A1	08	1	teruggetrokken				
09070 A2	01	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
09071 A1	08	1	positief	geen	nvt	18	1 jaar
09073 A1	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
09079 A1	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
09079 A2	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
09079 A3	08	1	positief	geen	nvt	1	1 jaar
10002 A2	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10002 A3	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10002 A4	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10003	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10004	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10005	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10006	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10007	08	1	aangehouden	geen	nvt	24	1 jaar
10007	08	2	aangehouden	geen	nvt	24	1 jaar
10007	08	3	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10007 A1	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10008	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10008 A1	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10009	08	1	positief	geen	nvt	25	1 jaar
10010	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10011	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10012	01	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10013	08	1	positief	geen	nvt	26	1 jaar
10014	08	1	positief	geen	nvt	37	1 jaar
10015	08	1	positief	geen	nvt	37	1 jaar
10016	08	1	aangehouden	geen	nvt	8	1 jaar
10016	08	2	aangehouden	geen	nvt	8	1 jaar
10016	08	3	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10017	08	1	voorbehoud	geen	nvt	14	1 jaar
10017	08	2	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10018	08	1	positief	geen	nvt	14, 16, 17	1 jaar
10019	08	1	positief	geen	nvt	33	1 jaar
10019 A1	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10019 A2	08	1	positief	geen	nvt	1	1 jaar
10019 A3	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10021	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10022	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10023	08	1	aangehouden	geen	nvt	14	1 jaar
10023	08	2	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10024	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar

10024 A1	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10024 A2	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10025	08	1	positief	geen	nvt	14, 26	1 jaar
10026	08	1	positief	geen	nvt	14, 33	1 jaar
10027	08	1	positief	geen	nvt	15	1 jaar
10028 A1	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10031	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10032	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10033	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10034	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10034 A1	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10035	01	1	positief	geen	nvt	37	1 jaar
10036	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10037	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10038	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10039	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10040	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10041	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10042	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10043	08	1	positief	geen	nvt	7, 8	1 jaar
10044	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10045	08	1	positief	geen	nvt	geen	14 maanden
10047	08	1	voorbehoud	geen	nvt	14, 33	1 jaar
10047	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10048	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10048 A1	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10049	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10050	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10053	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10054	08	1	voorbehoud	geen	nvt	14, 33	1 jaar
10054	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10055	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10056	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10057	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10058	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10059	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10059-2	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10060	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
10061	08	1	positief	geen	nvt	14	1 jaar
10063	08	1	voorbehoud	geen	nvt	14	1 jaar
10063	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar
11001	08	1	positief	geen	nvt	geen	1 jaar

Legenda

De hoofdletter “A” achter het nummer onderzoeksplan (eerste kolom) duidt aan dat het een amendement betreft. Het cijfer achter de “A” geeft het volgnummer van de amendementen aan.

De codes in de tweede kolom hebben de volgende betekenis:

01 = Onderzoek t.b.v. de toepassing in de mens met betrekking tot de ontwikkeling van immuunsera, vaccins of andere biologische producten

08 = Onderzoek t.b.v. de toepassing in het dier met betrekking tot de ontwikkeling van immuunsera, vaccins of andere biologische producten

Codes voorwaarden, redenen en vragen gesteld door de DEC aan de verantwoordelijke onderzoeker(s), voorafgaand aan het advies aan de vergunninghouder:

I Wettelijke bevoegdheden en regelgeving:

- 1 Verantwoordelijk onderzoeker
- 2 Andere regelgeving
- 3 Bevoegdheid/deskundigheid
- 4 Toezicht tijdens experiment

II Doel, belang, (externe) wetenschappelijke beoordeling

- 7 Doel onderzoek/vraagstelling
- 8 Belang onderzoek: wetenschappelijk en/of maatschappelijk
- 9 Wetenschappelijke beoordeling
- 10 Ethische afweging

III Het experiment

- 14 Proefopzet
- 15 Biotechnische handelingen
- 16 Anesthesie/analgesie
- 17 Euthanasie
- 18 Humane eindpunten
- 19 Eerst pilot uitvoeren
- 20 Looptijd
- 21 Fasering

IV 3 V's

- 24 Vermindering (biostatistische onderbouwing aantal dieren)
- 25 Verfijning
- 26 Vervanging

V Gegevens proefdieren

- 27 Diersoort
- 28 Herkomst dieren
- 29 (Schatting) omvang fokoverschotten
- 30 Bestemming overtollige dieren/hergebruik

VI Ongerief

- 33 Inschatting ongerief
- 34 Aangetast fenotype

VII Diversen

- 37 (Tussentijdse) rapportage
- 38 Huisvesting

Bijlage 2: Format Animal Experimentation Plan (AEP)

DEC (Dierexperimentencommissie) Animal Experimentation Plan

1. *Research plan*

Name of project :

Title of research plan :

2. *Organization*

Project leader :

Investigator (art. 9) :

R&D department :

Departmental head :

Project starting report: available / not available*

Enclosed / not enclosed*

3. *Research period(s)*

4. *Rationale*

5. *Project phase relevant for animal experimentation and historical progress*

Project phase:

Historical progress:

6. *Alternatives*

7. Information relevant for the animals / animal experimentation

7.1 Justification group size

7.2 For further information relevant for the animals / animal experimentation, see attached table

8. Amendments

Amendment:

Table x/y is added

Change:

Rationale:

9. Signatures

Name

Signature

Date

Project leader:

Investigator (art. 9):

Departmental head:

Laboratory animal scientist (art. 14):

Annex: xx tables

Table: Further information animals / animal experimentation

Name of project :
 Title of research plan :
 Research period :

Table no.	Name / objective experiments		Length exp. (ex. accl. period)	Species + number	Ag
1 /				(species) per group groups per exp. experiments Max total:	
	Humane endpoint (yes/no)	Housing (standard / not standard: ...)	Individual / group housing	Treatments / treatment effects, relevant	
				1. Control: max. x bl.s., challenge 2. Vaccine: max x bl.s., max	
				Vaccine type: (oil based, water based) Vaccine adm.: Challenge incl. method:	
	Discomfort score (1 – 6) *	Duration of discomfort*	Analgesia**	Orientating study / EU Regulations / F	
1: 2:	1: (e.g. hours) 2: (e.g. days)	1: 2:			

* specify per group applied ** 1 = not applied (no indication), 2 = not applied (interferes with exp.), 3 = not applied (not possible), 4 = applied