



Dierexperimentencommissie Academisch Biomedisch Centrum

Het aanmeldingsformulier dient uiterlijk 12 dagen voor de eerstvolgende DEC vergadering van de juiste Kamer gemaild te worden naar:

dec-abc@umcutrecht.nl

Te behandelen in:

- ☒ Kamer I (Gedrag en Hersenen, Beeldvorming, GGO)
☐ Kamer II (Hart/longen, Vaten, Immunologie & Infectie)
☐ Kamer III (Anesthesie, Endocrinologie & Voortplanting, Epidemiologie, Experimentale oncologie, GDL- bedrijfsvoering, Heelkunde, Orthopedie, IRAS, Voeding, Onderwijsaanvragen Diergeneeskunde)

☐ Ter beoordeling aan de DEC

Aantal toegevoegde C-formulieren: 1

Voor toelichting zie website (www.dec.uu.nl).

Indien u te weinig ruimte heeft, kunt u een aparte bijlage meesturen.

Niet invullen door aanvrager

Behandeling op: 10.3.2010

Vergaderstuk: 3

DEC nr: 2010.I.03.046

Vervolg: _____

was:

2009.I.09.074

DEEL A: GEGEVENS ONDERZOEKSPROJECT:

1a. Titel van het onderzoeksprogramma: Onderzoek naar achtergronden, preventie, en behandelingsmogelijkheden voor verenplukken bij papegaaien (PhD)

1b. Titel van deze studie: Pharmacokinetics of paroxetine in parrots - determination of oral bioavailability (PILOTSTUDY)
(uniek, betreft uitsluitend de hieronder aangemelde dierproeven!)

1c. Code t.b.v. registratie dierproeven en proefdieren. 10

Zie www.dec.uu.nl voor de lijst met codes (bij formulieren)

1d. Faculteit (geldt voor UU aanvragen):

Divisie (geldt voor UMC aanvragen):

Externe vergunninghouders:

Anders:

Diergeneeskunde

**1e. Departement (UU)/
Afdeling (UMC Utrecht):**

1f. Nummer deelvergunninghouder
(niet van toepassing voor externe vergunninghouders)

☐ Betawetenschappen/U-Cytech:

Maak een keuze

☒ Diergeneeskunde:

☐ UMC (BMG/H&L/DHS):

Maak een keuze

☐ UMC (overige divisies)

Maak een keuze

ARCHIEF R.v.B. UMC

CORT.nr. 07493

**datum
ontv.** 22 MRT 2010

behandeling: Dec

afschrift:

1g. Projectleider (Eindverantwoordelijke)

**1g. Verantwoordelijk onderzoeker (art. 9
bevoegd):** (Direct verantwoordelijke)

1h. Adres (inclusief huispostnummer):

1i. Telefoonnr.:

E-mail adres:

1j. Aanvang studie (zie 1b): maart-april 2010 **Einde studie:** juli-augustus 2010



2a. Deze aanvraag betreft (zie zonodig website voor toelichting):

- ☐ een nieuwe aanvraag (voor indiening verplichte controle door artikel 14 functionaris!)
- ☐ een onderzoeksproject dat langer dan 5 jaren loopt en daarom als volledig nieuwe aanvraag wordt Ingediend (voor indiening verplichte controle door artikel 14 functionaris!) Graag tevens toevoegen:
- een korte samenvatting (half A4'tje) van behaalde resultaten met vermelding van gepubliceerde artikelen;
 - een argumentatie waarom u het onderzoek wil voortzetten.
- ☐ een vervolgaanvraag (nieuwe onderzoeksvraag voorbouwend op behaald resultaat)
- ☒ een herhaalde aanvraag: ☐ ongewijzigd ☒ gewijzigd

Indien bekend graag vermelden

DEC-nummer:

2009.1.09.074

Laatst bekende vervolnummer:

GDL reg.nr.:

2b. In geval van een herhaalde aanvraag MET wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan welke wijzigingen zijn aangebracht t.o.v. de eerdere aanvraag.

N.v.t.

2c. In geval van een herhaalde aanvraag ZONDER wijzigingen, geef hieronder duidelijk aan waarom u het onderzoek opnieuw aanvraagt.

N.v.t.

2d. In geval van een vervolgaanvraag, geef hieronder duidelijk aan op welke onderzoeksresultaten u deze vervolgaanvraag baseert en geef in zich in de nieuwe vervolgonderzoeksvraag.

In de voorgaande studie zijn - om de orale biologische beschikbaarheid (OBB) van paroxetine bij grijze roodstaart papegaaien te bepalen - concentraties van paroxetine in het bloed gemeten na eenmalige IV, eenmalige PO en langdurige (1 maand) PO toediening. De IV curves zijn geslaagd (met een variatie van < 10%). De bloedmonsters na PO toediening leverden bij de gegeven (aanbevolen) dosering van 2 mg/kg geen meetbare resultaten op. Dit suggereert dat de OBB van paroxetine laag is. Omdat geen toxiciteit en bijwerkingen gezien zijn (zowel na eenmalige als herhaaldelijke toediening) willen wij volgens eenzelfde opzet de studie herhalen (m.u.v. IV toediening) met hogere dosering (4 mg/kg eenmalig en 2dd gedurende 1 maand), waarbij tevens zorg gedragen wordt voor aanwezigheid van kropvulling met dwangvoeding om gelijkmatige kroplediging te garanderen.



3. Overige medewerkers betrokken bij handelingen aan proefdieren:

onderzoekers (art. 9 bevoegd) 

diervverzorgers/biotechnici (art. 12 bevoegd) 
Niet-GDL

analisten functie of bevoegdheid

stagiaires, studenten (zonder bevoegdheid)

anderen functie of bevoegdheid

4. Het betreft hier onderzoek uit de:

☐ 1e geldstroom;

☒ 2e geldstroom; via: LNV, Welzijnsprogramma gezelschapsdieren

☐ 3e geldstroom; via:

☐ 4e geldstroom; via:

Indien het een commercieel gesponsord onderzoek (4^e geldstroom) betreft, dat wordt uitgevoerd door een onderzoeker met een dienstverband met de UU of het UMC Utrecht, dient ook het formulier 'Interne doorbelasting' ingevuld en meegezonden te worden. U kunt dit formulier vinden op de website (www.dec.uu.nl) onder 'formulieren'. Zonder dit formulier wordt uw aanvraag niet in behandeling genomen.

5. Hoe heeft de beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoeksproject plaatsgevonden?

☒ Interne wetenschappelijke commissie(s), te weten: BCR - AVM

☒ Extern, te weten: Overheid

☐ Collectebusfondsen, namelijk:

☐ Industrie, namelijk:

☐ Anders, nl:



6. **Korte omschrijving van vraagstelling, doel en belang van het onderzoek, mede in het licht van het voorgestelde proefdiergebruik en resultaten tot op heden behaald in het onderzoekstraject:**

Achtergrond

Dit onderzoek is onderdeel van een welzijnsonderzoek naar verenplukken bij papegaaien. Er wordt aandacht besteed aan diverse factoren die van invloed kunnen zijn op het verenplukken, alsmede naar preventieve en therapeutische interventiemethoden. Omgevingsveranderingen zoals kooi- en voedselverrijking zijn effectief gebleken bij het verminderen van verenplukken door papegaaien. In de praktijk blijkt dit in een aantal gevallen echter niet afdoende en is gebruik van psychofarmaca als aanvullende behandeling gewenst. In case reports is het positieve effect van diverse psychofarmaca bij verenplukken beschreven. Wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt echter in veel gevallen omtrent de effectiviteit van dergelijke psychofarmaca. Dit heeft ertoe geleid dat in het onderzoek aandacht wordt besteed aan het gebruik van psychofarmaca bij verenplukkende papegaaien. Tevens kan het gebruik van psychofarmaca een inzicht geven in de achtergelegen mechanismen van verenplukken (d.w.z. de invloeden van diverse neurotransmitters op het uitvoeren van het gedrag). In eerste instantie is gekozen voor het onderzoeken van de bruikbaarheid van paroxetine, een selectieve serotonine reuptake inhibitor, die invloed heeft op het serotoninerge systeem. Diverse auteurs hebben een positief effect hiervan waargenomen bij individuele gevallen (o.a. Seibert, 2007, Kearns, 2004). Voorafgaand aan effectiviteitsstudies is het belangrijk om een beter inzicht te verkrijgen in de farmacokinetiek van dit psychofarmakon bij papegaaien. Voor paroxetine is geen farmacokinetische informatie beschikbaar bij vogels. Daarnaast speelt bij psychofarmaca een extra handicap vanwege de slechte correlatie tussen bloedspiegels en hersenniveau. Echter, het hebben van basale kennis over de farmacokinetiek is zeker belangrijk voor effectiviteitsstudies, omdat daarmee inzicht verkregen kan worden in bijv. doseringsfrequentie en interval en kan worden vastgesteld of het überhaupt mogelijk is om meetbare niveau's te bewerkstelligen in de hersenen waar de stof zijn werking doet. Het is daarom belangrijk om de orale biologische beschikbaarheid te bepalen en vast te stellen of er transport over de bloed-hersenbarriere mogelijk is voor wat betreft het verkrijgen van een werkzame dosis in de hersenen, waarbij deze laatste stap getest gaat worden met een in vitro en een in vivo model. In voorgaande studie zijn - om de orale biologische beschikbaarheid (OBB) van paroxetine bij grijze roodstaart papegaaien te bepalen - concentraties van paroxetine in het bloed gemeten na eenmalige IV, eenmalige PO en langdurige (1 maand) PO toediening. De IV curves hebben daarbij duidelijke resultaten opgeleverd (met een variatie van < 10%). De bloedmonsters na eenmalige en langdurige PO toediening leverden echter bij de gegeven dosering (2 mg/kg; de aanbevolen dosering volgens literatuur) geen meetbare resultaten op. Dit suggereert dat de OBB van paroxetine laag is. Omdat geen toxiciteit en bijwerkingen gezien zijn (zowel na eenmalige en herhaaldelijke toediening) willen wij volgens eenzelfde opzet de studie herhalen (m.u.v. IV toediening) met hogere dosering (4 mg/kg eenmalig en 2dd gedurende 1 maand), waarbij tevens zorg gedragen wordt voor aanwezigheid van kropvulling met dwangvoeding om op deze wijze gelijkmatige kroplediging te garanderen.

Doel/Hypothese

Het vaststellen van de orale biologische beschikbaarheid van paroxetine bij grijze roodstaart papegaaien. In de eerste pilot is gebleken dat paroxetine - in tegenstelling tot mensen en andere dieren - slecht wordt geabsorbeerd in de darmen van een vogel en bij de gebruikte dosering (2 mg/kg) geen meetbare waarden oplevert in het bloed. Verwachting is dat met het verhogen/verdubbelen van de dosering wel meetbare waarden worden behaald, waarbij een bifasisch opnamepatroon aanwezig zal zijn vanwege aanwezigheid van de krop. Uit deze gegevens kan een adviesdosering worden afgeleid, die daarna middels een clinical trial getest kan worden op effectiviteit. Wetenschappelijk belang: Verenplukken bij papegaaien is een probleem waarvoor diverse behandelingen geop- perd worden in de literatuur. In veel gevallen betreft het case reports of case series. Er is behoefte aan 'evidence-based' gegevens. Een studie naar farmacokinetiek van specifieke psychofarmaca (paroxetine), welke opgevolgd wordt door een effectiviteitsstudie in verenplukkende papegaaien, kan leiden tot een op wetenschappelijk bewijs gebaseerd advies over de bruikbaarheid van dit middel bij verenplukkende papegaaien, welke tot dusverre uitsluitend op 'expert opinion' wordt gebruikt. Mogelijk nog belangrijker is dat dit onderzoek een bijdrage kan leveren in het verkrijgen van inzicht in de pathofysiologie van verenplukken en betrokkenheid van het serotoninerge systeem. Maatschappelijk belang: Verenplukken is een veelvoorkomend welzijnsprobleem bij papegaaien die in gevangenschap gehouden worden. Diverse behandelingen worden toegepast om hierop in te grijpen, zoals gedragsmodificaties, omgevingsveranderingen (verrijking) en toediening van psychofarmaca. Deze studie draagt bij door het vaststellen van de opname van een specifiek farmacon (paroxetine). Samen met effectiviteitsstudies van dit farmacon kan een effectieve farmacologische therapie worden opgesteld die kan bijdragen in het verminderen van verenplukken bij papegaaien.



Lekensamenvatting:

Deze tekst (in het Nederlands!) wordt opgenomen in het openbaar Nederlandstalige jaarverslag van de DEC en dient begrijpelijk te zijn voor de geïnteresseerde leek zonder medische kennis.

Nederlandse titel: Bepalingen van de mate van opname van paroxetine, een serotonine-heropnameremmer, in het bloed van de papegaai na toediening via de bek

Achtergrond: In het kader van welzijnsonderzoek naar verenplukken bij papegaaien wordt aandacht besteed aan diverse factoren die van invloed zijn op verenplukken, alsmede methoden om plukken te voorkomen of behandelen. Paroxetine is een medicijn dat hierbij bruikbaar kan zijn. Na toediening geeft het stemmingsverbetering en/of angstvermindering bij mensen en dieren. Er is echter weinig bekend over het gebruik van deze stof bij papegaaien of andere vogels. Om het middel veilig en juist te kunnen toepassen is het belangrijk om vast te stellen hoe dit medicijn wordt opgenomen en verwerkt in het lichaam. Als volgende stap kan het effect en nut van deze stof bij verenplukkende papegaaien worden vastgesteld.

Doel/hypothese: Het vaststellen van de mate van beschikbaarheid van de serotonine-heropname remmer paroxetine in het bloedplasma na opname vanuit de darmen en verwerking door het lichaam. In een eerdere studie is gebleken dat - in tegenstelling tot andere dieren en mensen - geen goede opname vanuit de darmen optreedt. Dit onderzoek stelt vast of een hogere dosering wel leidt tot meetbare spiegels in het bloed.

Opzet van onderzoek: Bij 4 gezonde grijze roodstaartpapegaaien wordt paroxetine eenmalig en langdurig (1 maand) toegediend via de bek. Vervolgens wordt in beide situatie op gezette tijdstippen een kleine hoeveelheid bloed afgenomen om de concentratie van de stof in het bloed te bepalen. Hiermee kan een verloop van de bloedspiegel over de tijd worden vastgesteld. Deze spiegel is het resultaat van verwerking van het medicijn door het lichaam, wat een complex samenspel van verschillende organen (o.a. darm, lever, nieren). Het is als zodanig niet (goed) na te bootsen met bijv. computermodellen. Omdat de stofwisseling sterk kan verschillen per diersoort is het belangrijk om het doeldier, de papegaai, te gebruiken.

7. Gezien door de proefdierdeskundige:

(N.B. Per 1 januari 2008 verplicht voor nieuwe aanvragen!)

- ☐ Ja, door maak een keuze
☐ Nee

8. Hierbij verklaart indieners dat de projectleider kennis heeft genomen van en akkoord gaat met de inhoud van deze aanvraag.

Projectleider:

Datum:
26.02.2010

Onderzoeker/art.9. functionaris:

Datum:
26.02.2010



DEEL B: GEGEVENS PROEFDIEREN

1. In geval van herhaalde aanvraag: hoeveel dieren heeft u voor deze studie (zie 1b) in de afgelopen twaalf maanden toegewezen gekregen (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?
4

Hoeveel dieren heeft u daadwerkelijk in de afgelopen twaalf maanden gebruikt (s.v.p. gebruik per diersoort aangeven)?

Verklaar een afwijking tussen aantal aangevraagd en aantal gebruikt.

4

2. Aantal te gebruiken dieren per soort/stam in de komende twaalf maanden.

Diersoort/stam	Aantal	Herkomst
1. Grijs-roodstaart papegaai	4	5 (andere herkomst)
2.		maak een keuze
3.		maak een keuze
4.		maak een keuze
5.		maak een keuze
6.		maak een keuze

3. Worden surplusdieren gebruikt of dieren die al eerder als proefdier zijn ingezet?

Diersoort/stam

1 2 3 4 5 6 (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Ja, tenzij -

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Nee, omdat

- 4a. Waar worden de dieren gehuust?

Diersoort/stam	Locatie	Indien elders, waar? (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)
1. Grijs-roodstaartpapegaai		
2.	maak een keuze	
3.	maak een keuze	
4.	maak een keuze	
5.	maak een keuze	
6.	maak een keuze	



4b. Hoe worden de dieren gehuisvest?

Diersoort/ stam	Alleen/ groeps verband	Bedding	Kooi verrijking	Specificeer kooiverrijking (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!):
1.	alleen	nee	ja	Touwen, div. kunststof/houten speeltjes, zitstokken
2.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
3.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
4.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
5.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	
6.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	

4c. Indien van toepassing, motiveer waarom dieren solitair en/of zonder bedding en/of zonder kooiverrijking worden gehuisvest. (LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

De vogels zitten buiten de proef om, gezamenlijk met z'n zessen in een voliere. Voor deze proef moeten ze individueel gehuisvest worden. De vogels verblijven het grootste deel van de tijd niet op de grond maar op zitstokken en takken. Hierdoor is bedding niet nodig. De dieren zijn voor het onderzoek individueel gehuisvest ivm het afnemen van bloed op gezette tijdstippen, waarbij belangrijk is om stress van het continu vangen te voorkomen en te zorgen dat het bloed bij de juiste vogel op het juiste moment wordt afgenomen. Ook voor het medicineren is individuele huisvesting noodzakelijk, om te zorgen dat elke vogel 2 x per dag op het juiste moment gedoseerd wordt en onnodige stress van vangen in de voliere voorkomen wordt. De vogels zullen max. 30 dagen solitair gehuisvest worden. Visueel en vocaal contact is daarbij wel mogelijk (gehuisvest in dezelfde ruimte).

5. Wat is de bestemming van de dieren na afloop van het experiment?

Diersoort/stam	Bestemming	Euthanasiemethode:	Anderszins:
1. Grijze roodstaart papegaaien	Anderszins	maak een keuze	Kliniekdieren, gebruikt t.b.v. onderwijs
2.	maak een keuze	maak een keuze	
3.	maak een keuze	maak een keuze	
4.	maak een keuze	maak een keuze	
5.	maak een keuze	maak een keuze	
6.	maak een keuze	maak een keuze	

6. Geef een korte argumentatie waarom de vraagstelling niet met minder dieren of anders dan d.m.v. dierproeven (bijvoorbeeld m.b.v. celkweek, computermodellen, etc.) beantwoord kan worden. Waar heeft u advies hierover ingewonnen?

Omdat sprake is van een farmacokinetische studie is contact opgenomen met afdeling veterinaire farmacologie en toxicologie () over het opzetten van een proef. Voor orale biologische beschikbaarheidsstudies zijn in vivo gegevens nodig teneinde opnamepercentage na absorptie in darm, first pass effect van de lever, omzettingen in (inactieve) metabolieten en excretie te kunnen bepalen. Omdat hierbij een complex geheel van processen gaat is het niet goed mogelijk dit na te bootsen met computermodellen.

Het aantal dieren dat gebruikt wordt is beperkt tot vier dieren op basis van vergelijkbare studies bij andere dieren. Daarbij is een minimum van 4 dieren benodigd in verband met vaststellen van verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke dieren. Er is niet bekend hoe groot de variantie is van de orale biologische beschikbaarheid binnen de populatie. Deze studie dient daarmee ook als een pilotstudie ter bepaling van de variantie. Op basis van deze gegevens kan een poweranalyse worden uitgevoerd en het daadwerkelijk benodigde aantal dieren worden bepaald, waarvoor in dat geval een vervolgvraag gedaan kan worden, waarmee het gebruik van grotere aantallen dieren te verantwoorden is.



7. Geef een motivering van de keuze van de diersoorten en stammen.

Het betreft een studie met grijze roodstaart papegaaien die gekozen zijn omdat dit ook het doeldier is waarbinnen de medicijnen uiteindelijk hun toepassing zullen vinden (waarbij verenplukken relatief vaak gezien wordt). Omdat de farmacokinetiek zeer verschillend kan zijn tussen vogels en zoogdieren, maar ook binnen de diverse vogelsoorten sterk kan verschillen is belangrijk om de soort te gebruiken die ook als doeldier zal fungeren in vervolgonderzoek naar effectiviteitsstudies.

- 8. Welke methodologische aspecten zijn meegenomen om het aantal dieren (hoeveel per groep en hoeveel groepen) te berekenen? Indien van toepassing, motiveer uw antwoord (zodanig per C-deel) met**
- 1) het benoemen van de belangrijkste uitkomstvariabele;
 - 2) de aard van deze uitkomstvariabele (dichotoom, continue, ...);
 - 3) de door u gekozen power (minimaal 80% - maximaal 90%, afwijkingen beargumenteren), de mate van onbetrouwbaarheid of type I fout, de grootte van het gewenste effect en een maat voor de spreiding (denkt u bij een pilotstudie aan Cohen's effect size*);
 - 4) (eventueel) een gedetailleerde methodologische opzet inclusief groepsgrootte (n) en specificatie van groepen (tabel).

*Voor informatie over bovenstaande verwijst de DEC u graag naar het interne rapport Sample Size Determination van dr. I. van der Tweel van het Centrum voor Biostatistiek op te vragen via SecretariaatBiostatistiek@umcutrecht.nl.

Voor het toedienen van medicijnen en bepalen van farmacokinetiek zijn vanwege kleine individuele verschillen op zijn minst twee proefdieren nodig per geslacht vanwege eventueel aanwezige individu-verschillen. In vergelijkbare studies bij mensen en dieren worden 4-6 individuen vaak als minimum gehanteerd (bijv. Lund et al., 1982). Daarbij is het belangrijk dat in ieder geval 2 dieren van beide sexen aanwezig zijn om op deze wijze verschillen tussen geslachten vast te stellen, en dat met het aantal dieren op ieder te meten tijdstip minimaal 2 monsters kunnen worden afgenomen (bij maximum van 14 afnames per vogel betekent dit 2 vogels van elk geslacht). Met het aantal van 4 dieren kan in een pilotstudie een variantie worden bepaald, op basis waarvan een poweranalyse kan worden uitgevoerd waarmee het daadwerkelijke benodigde aantal dieren kan worden bepaald, waarvoor aansluitend een vervolgaanvraag gedaan kan worden.

Behandelschema:

1 behandeling - PO toediening van paroxetine eenmalig, gevolgd door langdurige PO toediening (1 maand)
x
2 dieren per geslacht (in ieder geval 2 man en 2 vrouw) volgens minimum eisen aan farmacokinetische studies
=
4 dieren in totaal

9. Betreft de aanvraag onderzoek met genetisch gemodificeerde dieren?

☐ ja ☒ nee



DEEL C: OMSCHRIJVING DIERPROEF

Per diersoort en per procedure DEEL C apart beantwoorden en doornummeren. Dit is exemplaar 1.

DEC nr (Indien bekend): DEC.2009.1.09.074

Naam onderzoeker

Afdeling

Titel van deze studie

Farmacokinetiek van paroxetine in papegaaien

Doel van dit

deelexperiment

Vaststellen van de orale biologische beschikbaarheid van paroxetine, teneinde vast te stellen in welke mate opname plaatsvindt, zodanig dat hierna effectiviteitsstudies kunnen plaatsvinden bij verenplukkende papegaaien (als therapeutische interventie)

1. Diersoort: *Psittacus erithacus erithacus*
Aantal dieren: 4

- 2a. Geef puntsgewijze omschrijving van de experimentele procedures (nummers) waaraan de dieren achtereenvolgens worden onderworpen. Vermeld hierbij tevens frequentie, klinische effecten etc. aard, duur ingreep en, indien van toepassing, lengte van het interval tussen de ingrepen.
Graag protocol/werkplan/behandelschema bijvoegen!

NB: Gezien de resultaten uit de vorige studie is besloten om het onderzoek te beginnen met één vogel en de resultaten van de bloedsuitslagen af te wachten. Als een curve op te stellen is, dan wordt de studie met nog 3 vogels vervolgd. Indien geen curve op te stellen is, dan zal de dosering wederom verhoogd moeten worden.

1. Toediening van paroxetine in een eenmalige dosering van 4 mg/kg PO bij alle 4 vogels (2 man, 2 vrouw), direct gevolgd door toediening van 5 ml Harrison juvenile (dwangvoeding) in de krop om gelijkmatige lediging te bevorderen.

2. Lege artis bloedafname (0,3 ml bloed per keer) uit rechter vena jugularis tot max. 1 % LG op de volgende tijdstippen: t= -10min / 15 min / 30 min / 45 min / 1h / 1½ h / 2h / 2½ h / 3h / 4h / 6h / 8h / 12h / 24h

N.B. Bloedafname op 48h na toediening blijkt uit de vorige studie geen meetbaar resultaat meer op te leveren en is derhalve geschrapt

3. Gedurende 4 weken toedienen van paroxetine oraal in een dosering van 2dd 4 mg/kg PO (met behulp van een spuitje) bij alle 4 papegaaien

4. Herhalen stap 1-2 bij alle papegaaien

- 2b. Worden er binnen de procedure farmaca (anders dan pijnstillers) of biologicals gebruikt? Ja ☒ / ☐ Nee
Zo ja, vermeld aard, wijze, concentratie, volume, frequentie en plaats van toediening en dosering alsmede mogelijke bijwerkingen.

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

Paroxetine - selectieve serotonine reuptake inhibitor (SSRI).

Paroxetine wordt toegediend aan alle vogels toegediend eenmalig in een dosering van 2 mg/kg op twee verschillende toedieningswijzen. Tussen de twee toedieningen zit 1 maand tussentijd.

De stof wordt steriel aangemaakt in fysiologisch zoutoplossing in een concentratie van 2 mg/ml en daarna langzaam IV gegeven aan de papegaai (weegt ca. 500 gram, wat overeenkomt met een volume van 0,5 ml).

Voor de orale toediening wordt een commerciële suspensie van de stof gebruikt (concentratie 2 mg/ml). De vogel krijgt hiervan 0,5 ml (bij een gewicht van 500 gram) met een kropsonde ingegeven (PO)

Bij de papegaaien zijn tot op heden - ook na langdurige toediening - geen toxiciteit of schadelijke bijwerkingen van paroxetine vastgesteld. Mogelijke bijwerkingen op basis van vergelijkbare stoffen bij dieren en bijwerkingen die bij mensen zijn gerapporteerd zijn: maagdarmklachten (diarree, misselijkheid), tijdelijke anorexie, sufheid/slaperigheid/verminderd reactievermogen of juist slapeloosheid/hyperactiviteit/hijgen.



3a. Schatting van het ongerief dat als gevolg van het experiment bij de dieren optreedt per handeling en per bijbehorend interval.

Gebruik uw opsomming uit vraag 2a als basis maar beschrijf niet alleen ongerief dat wordt veroorzaakt door de handeling zelf maar ook ongerief dat op termijn kan ontstaan als gevolg van die handeling. Neem ook de euthanasie op in de tabel inclusief bijbehorend ongerief.

Procedure			Ongerief	
Nr.	Duur procedure/ duur gevolg	Frequentie	Beschrijving van het ongerief tijdens en ten gevolge van de procedure	Inschatting
1 / 4	1 minuut/max. 1-2 dagen	2 x met 1 maand tussentijd	Toedienen van de medicijnen + voeding PO wordt uitgevoerd mbv een sonde en zou bij foute toedieningswijze kunnen leiden tot krop- of slokdarmperforatie met fistelvorming/bloeding. Medicatie: zie 2b	gering
2 / 4	1 minuut/10 sec	12 x	Bloedafname in grote hoeveelheden kan leiden tot hypovolemie, shock en/of bloedarmoede. Door plaatsing jugulaircatheter + teruggeven vocht worden risico's beperkt en is afname veel minder stressvol.	matig
3	1 maand/-	2 x daags ged 1 maand	Uit de vorige studie is gebleken dat de vogels paroxetine lekker vinden en het uit de spuit (zonder hanteren) opnemen. Dit is dus geen ongerief voor de vogels (eerder beloning)	gering
	/-			maak een keuze
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze
	/			maak een keuze

3b. Duur gehele experiment maximaal 3 maanden

Inschatting ongerief gehele experiment (minimaal gelijk aan hoogste ongerief in tabel 3a!) matig



4a. Wordt anesthesie toegepast?

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

☐ ja, nl.:

in welke vorm en
dosering:
hoe lang:

met welke
intervallen:

☒ nee, omdat:

Niet nodig i.v.m. niet pijnlijke en minimaal invasieve periode.

4b. Wordt pijnbestrijding toegepast?

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

☐ pre-operatief

☐ peri-operatief

☐ post-operatief

☐ peri- en postoperatief

nl.:

in welke vorm en
dosering:
hoe lang:

met welke
intervallen:

☒ nee, omdat:

Niet nodig voor de procedure; ingrepen worden als minimaal invasief en niet-pijnlijk geclassificeerd. Daarnaast mogelijk interferentie met studie paroxetine

4c. Worden andere methoden gebruikt om het ongerief voor de proefdieren zo veel mogelijk te beperken?

(N.B. Groepshuisvesting en kooiverrijking zijn bij de wet verplicht en kunt u hier dus niet noemen)

(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

☒ ja, nl.:

Indien onverwacht bloedverlies optreedt door de afname zal extra vocht worden toediend (subcutaan of intraveneus) en wordt de proef gestaakt

☐ nee, omdat:

4d. Wanneer acht u het noodzakelijk om het dier te euthanaseren (humaan eindpunt)?

Wilt u deze duidelijk beschrijven? Zie ook www.dec.uu.nl, lijstjes humane eindpunten.

Humane eindpunten in hoofdlijnen vergelijkbaar met kippen

1. Uiterlijk:

0 = normaal; 1 = onverzorgde veren; 2 = oedeem en zwelling van de kop, het ooglid of de schenkel;
3 = abnormale houding;

2. Gedrag:

0 = normaal; 1 = kleine veranderingen; 2 = verminderde activiteit; 3 = immobiliteit; niet reageren op prikkels/comateus, ernstig benauwd

3. Lichaamsgewicht:

0 = normaal; 1 = mager (~10% gewichtsverlies); 2 = zeer mager (~20% gewichtsverlies);
3 = broedmager (>20% gewichtsverlies);

Het humane eindpunt wordt bereikt als een of meer kritische parameters gelijk of hoger is dan 3.

N.B. Geen dermate ongerief en/of afwijkingen in uiterlijk, gedrag en/of lichaamsgewicht te verwachten dat euthanasie noodzaakt vanuit de proefopzet.



5a. **Zijn er proefdieren bij die reeds eerder gebruikt zijn in andere experimenten?**
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

- ☒ **ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: Onderwijs aan co-assistenten diergeneeskunde - Spoedopvang en hanteren vogels, Bouw en functie vogels - gering ongerief.
Koepelaanvraag Nr. 2009.III.07.062;
Studie naar farmacokinetiek van paroxetine (DEC 2009.I.09.074)
- matig/ernstig ongerief
- ☐ **nee**

5b. **Worden dezelfde dieren ook nog aan andere experimentele procedures onderworpen?**
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

- ☒ **ja** Zo ja, bij welk project (DEC nr.) en met welk ongerief: Onderwijs aan co-assistenten diergeneeskunde - Spoedopvang en hanteren vogels, Bouw en functie vogels - gering ongerief
Koepelaanvraag Nr. 2009.III.07.062;
- ☐ **nee**

UITSLUITEND VOOR GENETISCH GEMODIFICEERDE DIEREN:

6a. **Specificeer het fenotype en beschrijf eventueel gerelateerd ongerief.**
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

N.v.t.

6b. **Hoe wordt dit ongerief ingeschat?**
Maak een keuze

7. **Opmerkingen:**
(LET OP, tekst die buiten de box valt kan NIET geprint worden en is dus onzichtbaar voor de DEC!)

Werkprotocol: Farmacokinetische studie van eenmalige orale en intraveneuze dosering met paroxetine bij papegaaien – bepaling van de orale biologische beschikbaarheid.

Doel:

- Vaststellen van orale biologische beschikbaarheid van paroxetine in de grijze roodstaart papegaai

Materialen and methoden:

- Grijze roodstaartpapegaaien (*Psittacus erithacus erithacus*); 2 vrouwelijke en 2 mannelijke individuen, gehuisvest in groepshuisvesting op de campus Diergeneeskunde
- Maken van dagcurve na eenmalige orale toediening van paroxetine in een dosering van 4 mg/kg. Omdat onbekend is hoe de verwerking van paroxetine in het lichaam verloopt zijn een groot aantal meetpunten nodig, vergelijkbaar met een studie bij mensen¹ (Lund, 1982).
N.B. De dagcurve na intraveneuze toediening van 2 mg/kg paroxetine is in een vorige studie bepaald en hoeft niet te worden herhaald (gebruik van dezelfde vogels).
- In eerste instantie zal 1 vogel gebruikt worden om de dagcurve na orale toediening van 4 mg/kg te bepalen. Indien hiermee een curve op te stellen is zal aansluitend bij de andere drie vogels de dagcurve opgesteld worden, waarna bij alle 4 de vogels de dagcurve wordt opgesteld na toediening van paroxetine gedurende 1 maand.

Vogels zijn, in het algemeen, beter in staat om te gaan met acuut of chronisch bloedverlies dan zoogdieren. Bij kippen is vastgesteld dat binnen 72 uur na het verwijderen van 30% van hun bloedvolume de Ht weer herstelde. Bij duiven werd ruim 60% van het bloedvolume verwijderd waarna de hematocriet weer normaliseerde binnen een week zonder enige bijverschijnselen^{2,3} (zie Ploucha et al., 1981; Finnegan et al., 1997). Bij vogels kan veilig tussen de 1-2% van het lichaamsgewicht aan bloedvolume afgenomen worden⁴ (zie proefschrift Lumeij, 1987, p. 9). Grijze roodstaart papegaaien wegen gemiddeld 500 gram (minimaal gewicht van 470 gram). Indien per keer 0,3 ml afgenomen wordt, dan is na 14 bloed afnamen 4,2 ml bloed afgenomen en blijf je binnen de aangegeven maximum van 1% bloedafname.

Op basis van deze informatie wordt het verantwoord geacht dat:

- 1) bij deze grijze roodstaarten per dag op 14 meetpunten bloed wordt afgenomen; en
- 2) deze veilig herhaald kan worden na 1 maand tussentijd voor herstel.

¹ Lund. (1982). Paroxetine: pharmacokinetics and cardiovascular effects after oral and intravenous single doses in man. Acta pharmacol. et toxicol. 51, 351-357.

² Ploucha JM et al. (1981). Vascular and hematologic effects of hemorrhage in the chicken. Am. J. Physiol. 240, H9-H17.

³ Finnegan V. et al. (1997). Evaluation of whole blood transfusions in domestic pigeons. J. Avian Med. Surg. 11, 7-14.

⁴ Lumeij, J.T. (1987). A contribution to clinical investigative methods in birds, with special reference to the racing pigeon (*Columba livia domestica*). PhD thesis, Utrecht, p. 9

⁵ Kovach A.G.B. et al (1969). Mortality of various avian and mammalian species following blood loss. Acta Physiol. Acad Sci. Hung. 35, 109-116.

⁶ Martinho F. (2009). Indications and techniques for blood transfusion in birds. J. Exot. Pet Med 18, 112-116.

Onderdeel a – PO toediening:

- Eén bloedmonster voorafgaand aan paroxetinetoeediening ($t = -10$ min)
- Paroxetine (1 ml; 4 mg/kg) PO in de krop met behulp van een kropsonde (lege artis), gevolgd door toediening van 5 ml Harrison juvenile (dwangvoeding) in de krop met een kropsonde, waardoor gelijkmatige kroplediging gestimuleerd wordt.
- Lege artis bloedafname uit rechter vena jugularis op gezette tijdstippen (terwijl de vogel lege artis gefixeerd wordt in de hand). Bij elke bloedafname dient 0,3 ml bloed afgenomen te worden met behulp van een 1 ml PICO-spuit (gebalanceerde heparine spuit).
- Bloed na afname direct op ijs bewaren en afdraaien (3000 RPM, 3-5 minuten, 4 °C). Plasma afpipetteren en bewaren in -20°C tot nadere analyse paroxetine spiegels (UMC, LC-MS/MS)
Bloedafname vindt plaats op de volgende tijdstippen:
15 min – 30 min – 45 min – 1 h – 1½ h – 2 h – 2½ h – 3 h – 4 h – 6 h – 8 h – 12 h – 24 h
- Dagelijkse controle en monitoring van de vogel qua gedrag, uiterlijk en gezondheid.

Onderdeel b – langdurige PO toediening:

- Gedurende 4 weken orale toediening van paroxetine (Seroxat, suspensie 2 mg/ml) in een dosering van 2 x daags 4 mg/kg PO, toegediend middels een 1 ml spuit
- Daarna uitvoeren van bloedafnames bij de vogels volgens onderstaand protocol:
 - Eén bloedmonster voorafgaand aan paroxetinetoeediening ($t = -10$ min)
 - Paroxetine (1 ml; 4 mg/kg) PO in de krop met behulp van een kropsonde (lege artis), gevolgd door toediening van 5 ml Harrison juvenile (dwangvoeding) in de krop met een kropsonde, waardoor gelijkmatige kroplediging gestimuleerd wordt.
 - Lege artis bloedafname uit rechter vena jugularis op gezette tijdstippen. Bij elke bloedafname dient 0,3 ml bloed afgenomen te worden met behulp van een 1 ml PICO-spuit (gebalanceerde heparine spuit) en bruine naald (26 G), terwijl de vogel lege artis gefixeerd wordt.
 - Bloed na afname direct op ijs bewaren en afdraaien (3000 RPM, 3-5 minuten, 4 °C). Plasma afpipetteren en bewaren in -20°C tot nadere analyse paroxetine spiegels (UMC, LC-MS/MS)
Bloedafname vindt plaats op de volgende tijdstippen:
15 min – 30 min – 45 min – 1 h – 1½ h – 2 h – 2½ h – 3 h – 4 h – 6 h – 8 h – 12 h – 24 h
 - Dagelijkse controle en monitoring van de vogel qua gedrag, uiterlijk en gezondheid.
- Wanneer de laatste bloedafname is voltooid wordt de vogel weer terug in de groep geplaatst.

Postadres:
Huispost D01.343, Heidelberglaan 100, 3584 CX UTRECHT



Academic Biomedical Centre Utrecht

DEC ABC

Vergunninghouder Universiteit van Utrecht
Heidelberglaan 8
De Uithof, Utrecht

Ons kenmerk
V10/06563

Telefoon
(088) 755 9247

Faxnummer
(088) 755 5022

E-mail
dec-abc@umcutrecht.nl

Internet
www.dec.uu.nl

Contactpersoon

[Redacted], ambtelijk secretaris

Datum
12 maart 2010
Bijlagen

Onderzoeksplan : Pharmacokinetics of paroxetine in parrots - determination of oral bioavailability
(Pilot study)
DEC-nummer : 2010.I.03.046 was: 2009.I.09.074
Deelvergunningsnr. : 10813
Advies d.d. 10-03-10 : Positief advies tot 1 april 2011 met opmerking.
Aantal en soort : 4 grijze roodstaart papegaaien.
Geldstroom : Intern
Status : vervolg

Behandeling:

- ☒ in DEC-vergadering d.d. 10 maart 2010
☐ na advies proefdierdeskundige
☐ ambtelijke afhandeling
☐ anders:

Maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang:

De commissie onderschrijft het maatschappelijk en/of wetenschappelijk belang zoals door de onderzoeker is verwoord in het onderzoeksplan.

Doel:

Meer inzicht verkrijgen in het mechanisme waarmee individuen leren en informatie van soortgenoten gebruiken.

Aantal en soort dieren en verantwoording daarvan (inclusief herkomst en hergebruik):

De DEC onderschrijft de onderbouwing van het aantal en soort dieren voor bovengenoemd project.

Maximaal verwacht cumulatieve mate van ongerief (uitgesplitst per C-deel):

Deel C1: matig.

Ethische afweging:

In haar afweging heeft de commissie de volgende aspecten betrokken:

1. het al dan niet aanwezig zijn van reële alternatieven;
2. het belang van het experiment;
3. het verwachte ongerief voor de dieren (als gevolg van zowel de experimentele handelingen, als huisvesting, eventuele genetische aanleg, duur van de proef, de toestand van het dier na afloop van de proef en alle andere factoren die het ongerief van het dier kunnen beïnvloeden);
4. eventuele andere ethische aspecten ten aanzien van het gebruik van de dieren.

De commissie is ervan overtuigd dat voor het bereiken van de doelstelling van dit onderzoeksplan het gebruik van de aanvraagde dieren onvermijdelijk is en dat die doelstelling niet te realiseren is met minder dieren en/of met minder ongerief voor de dieren. Voorts is de commissie van oordeel dat het wetenschappelijk en/of maatschappelijk belang van deze dierproeven opweegt tegen het ongerief voor het betrokken dier.

De commissie heeft kennis genomen van de wijze waarop de toetsing van de wetenschappelijke kwaliteit heeft plaatsgevonden en heeft geen twijfel over de deugdelijke opzet van het onderzoek.

Advies en voorwaarde(n):

Op grond van bovenstaande komt de commissie tot het oordeel dat de haar voorgelegde dierexperimenten ethisch toelaatbaar zijn en formuleert zij het volgende advies:

- ☒ Positief
- ☐ Intentie tot positief advies *(eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk)*
- ☐ Aangehouden *(eventueel met opmerking erbij, ambtelijke afhandeling mogelijk)*
- ☐ Negatief

Opmerking: De DEC is benieuwd naar uw resultaten en ziet graag een terugrapportage tegemoet.

De onderzoeker dient iedere wijziging van het onderzoeksplan ten opzichte van dit advies, alsmede onverwachte gebeurtenissen, onverwijld te melden aan de DEC en de proefdierdeskundige.

Met vriendelijke groet,

ambtelijk secretaris DEC-ABC



Heidelberglaan 8, Utrecht

College van Bestuur

CvB, Postbus 80125, 3508 TC Utrecht

[Redacted]		ARCHIEF N.V.B. UMC	
corr.nr.	07561	Ons kenmerk	CvB [Redacted]
datum ontv.	22 MRT 2010	Faxnummer	088 755 5022
behandeling:	Dec	Telefoon	088 755 9247
afschrift:		E-mail	dec-abc@umcutrecht.nl
Datum 12 maart 2010		Blad	
Onderwerp Toestemming dierproef 2010.I.03.046		Blad 1 van 1	

Geachte mevrouw [Redacted]

Op 10 maart 2010 heeft de dierexperimentencommissie (DEC) aan het college van bestuur advies uitgebracht over uw onderzoeksproject *Pharmacokinetics of paroxetine in parrots - determination of oral bioavailability (Pilot study)*, DEC nummer 2010.I.03.046. De DEC is tot de conclusie gekomen dat het belang van het onderzoek opweegt tegen het ongerief voor de dieren en geeft een positief advies. Een afschrift daarvan treft u bijgevoegd aan.

Het college van bestuur is van mening dat de DEC op zorgvuldige wijze tot haar standpunt is gekomen. Conform het advies van de DEC verleen ik u daarom bij deze toestemming voor het verrichten van dierproeven in het kader van bovengenoemd onderzoeksproject. Ik wijs u erop, dat u bij eventuele wijzigingen in de aard van het onderzoek - met name als het gaat om de gebruikte experimentele technieken, aantal dieren, soort dieren en dergelijke - onmiddellijk opnieuw een oordeel van de DEC dient te vragen.

Hoogachtend,
het college van bestuur,

[Redacted]
rector magnificus

c.c.: Secretariaat DEC, proefdierdeskundigen, GDL
bijlage: Brief met het advies van de DEC-ABC