

# Begeleidingsformulier aanvraag dierproef DEC- UM

Versie 2006

Herziene versie

DECNR: 2011-096

Ontvangen: 15-11-2011

|                        |                             |
|------------------------|-----------------------------|
| DEC datum goedkeuring# | Type aanvraag 2             |
| 16-11-2011             | Nieuw / Herz.versie / Pilot |

VROM/GGONR<sup>3</sup>

LNV/CBDNR<sup>4</sup>

Hoofdproject Ander UM

Deelproject Niet van toepassing

Financieel beheerder I

Budgetnummer 30010002N

Titel van het onderzoek:

Microchirurgie cursus plastische chirurgie (jaarlijks terug kende cursus)

startdatum 01-12-2011

einddatum 9 31-12-2015

Duur van de proef<sup>10</sup>: 1 dag

|                                      | Naam | Tel (+ Tel privé enkel VO, VVO en VM) | E-mailadres | Bevoegdheid <sup>5</sup> | Cap. groep /afdeling |
|--------------------------------------|------|---------------------------------------|-------------|--------------------------|----------------------|
| 1. Vervanger VO (VVO)                |      |                                       |             | Art.9                    |                      |
| 2. Verantwoordelijk onderzoeker (VO) |      |                                       |             | Art.9                    |                      |
| 3. overige uitvoerenden              |      |                                       |             | Art.9                    |                      |
| 4. overige uitvoerenden              |      |                                       |             | Art.9                    |                      |
| 5. Medewerkers CPV                   |      |                                       |             | Art. 12                  |                      |

| Diergroep                 | 1                    | 2                    |                     |                     |                     |                     |                     |
|---------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ctrl/exp/sham             | Pre-cursus           | Cursus groep         |                     |                     |                     |                     |                     |
| Diersoort                 | Rat                  | Rat                  |                     |                     |                     |                     |                     |
| Stam                      | Wistar               | Wistar               |                     |                     |                     |                     |                     |
| Construct / mutatie ?     | nvt                  | nvt                  |                     |                     |                     |                     |                     |
| Herkomst (leverancier) *  | 02/06                | 02/06                |                     |                     |                     |                     |                     |
| Aantal                    | 15                   | 115                  |                     |                     |                     |                     |                     |
| Geslacht                  | m/v                  | m/v                  |                     |                     |                     |                     |                     |
| Dieren immuuncompetent ?  | ja                   | ja                   | ja/nee <sup>8</sup> | ja/nee <sup>8</sup> | ja/nee <sup>8</sup> | ja/nee <sup>8</sup> | ja/nee <sup>8</sup> |
| Leeftijd/gewicht          | >10 wk, ong 300 gram | >10 wk, ong 300 gram |                     |                     |                     |                     |                     |
| Doel van de proef *       | 29                   | 29                   |                     |                     |                     |                     |                     |
| Belang van de proef *     | 01                   | 01                   |                     |                     |                     |                     |                     |
| Toxicologisch onderzoek * | 01                   | 01                   |                     |                     |                     |                     |                     |
| Bijzondere technieken *   | 01                   | 01                   |                     |                     |                     |                     |                     |
| Anesthesie *              | 04                   | 04                   |                     |                     |                     |                     |                     |
| Pijnbestrijding *         | 01                   | 01                   |                     |                     |                     |                     |                     |
| Mate ongerief *           | 02                   | 02                   |                     |                     |                     |                     |                     |
| Toestand dier einde exp*  | 01                   | 01                   |                     |                     |                     |                     |                     |

\* VHI-coderingen zie bijlage

# 1 Verantwoording

*Aanvraag dierproef DEC-UM 2011-096*

**Titel:** Microchirurgie cursus plastische chirurgie

## 1. Doel van de proef.

Groot weefsel defecten, ontstaan ten gevolge van brandwonden, tumor resecties of traumatische verwondingen, worden tegenwoordig routinematig gereconstrueerd met microchirurgische vrije lappen. Hierbij wordt gezond weefsel naar het defect verplaatst ter reconstructie van het defect waarbij de vorm/functie wordt hersteld. Andere voorbeelden van microchirurgie is bij replantaties van traumatisch geamputeerde vingers/ledematen, herstel van zenuwletsels of bij maken van lymfeveneuze shunts in het kader van lymfeedeem behandeling. Om deze vaten met een diameter van 0.2 tot 2 mm te kunnen anastomoseran is er een goede training vereist. Daarom is het volgen van een microchirurgiecursus een verplicht onderdeel van de opleiding tot plastisch chirurg. Momenteel is er in Nederland enkel een beperkte mogelijkheid om in Rotterdam deze cursus te doen. Hiertoe zijn plastisch chirurgen in opleiding genoodzaakt om deze opleiding in het buitenland te volgen. In het verleden is deze zeer gewaardeerde cursus jaren onder begeleiding met veel succes georganiseerd. Gezien de uitgebreide ervaring van onze staf in wensan wij deze cursus weer jaarlijks te gaan organiseren. De aanvraag bestaat uit twee groepen. Eerste groep is om de assistenten op te leiden met het model die tijdens de cursus behulpzaam zullen zijn als ondersteuning naar de cursisten. Het plan is om deze cursus dan jaarlijks te gaan organiseren.

## 2. Maatschappelijke relevantie en/of wetenschappelijk belang

Het microchirurgie cursus is een onmisbaar onderdeel van de basisontwikkeling in microchirurgische technieken. Een goede basis ontwikkeling is een juiste opstap naar de kliniek. Zonder deze technieken is het niet mogelijk om reconstructieve chirurgie uit te oefenen.

## 3. Alternatieven

**Vervanging:** Bij aanvang van de cursus wordt de basis hechttechnieken (forehand/ backhand/ knopen met micro-instrumentarium) eerst geoefend in kunststof model. De cursisten zullen hierbij beoordeeld worden, pas als de cursisten de basis technieken in het kunststofmodel voldoende beheersen zal gestart worden met de proefdieren. Oefen met slacht huis materiaal is niet gewenst gezien de stolling die optreedt en het kwaliteit van de vaten in het slachthuis materiaal.

In een later stadium is het echter belangrijk om een echte anastomose te maken in vivo. Het maken van een anastomose en deze controleren op lekkage, evt lekkages verhelpen middels extra hechtingen is alleen in vivo mogelijk. Verder is 'tissue handling' en trombose vorming wat optreedt bij een inadequate anastomose alleen mogelijk in diermodellen. De rest van de cursus zal worden besteed door het oefenen van verschillende technieken (end-2-end anastomose, end-2-side anastomose, aanleggen loop, aanleggen interponaat, en de laatste dag zal besteed worden aan het verrichten van een vrije lieslap)

**Vermindering:** Door bij aanvang van de cursus te starten met een kunststof model hebben we minder dieren nodig voor het aanleren van de basisvaardigheden. Door het individuele dier maximaal te gebruiken (carotis/ aorta/ en femoralis vaten) bij de verschillende technieken wordt het benodigde aantal dieren ook gereduceerd.

**Verfijning:** De volwassen mannelijke rat heeft een aorta met een vergelijkbaar diameter van een

humaan digitale arterie (0.8-1.2mm). Door de deze randvoorwaarden is het model ideaal voor het aanleren van de technieken waardoor er ook minder dieren nodig zijn.

#### 4. Ethische afweging

Tissue handling, controle anastomose op lekkage, behandelen van anastomose lekkages, anastomose oefenen met diameter verschil, verschillende anastomose aansluittechnieken, trombogene complicaties bij technisch slechte anastomosis alleen mogelijk in vivo. Deze training is van cruciaal belang als opstap naar de kliniek. De training zal gebeuren onder anesthesie en de proefdieren zullen bij beëindigen van de training direct onder dezelfde anesthesie worden opgeofferd. Gezien het verwachte matige ongerief voor het proefdier zijn de aanvragers overtuigd dat de maatschappelijke en patiënten belang opweegt tegen het ongerief. Het falen van een reconstructie heeft desastreuze gevolgen voor patiënt en daarom is medisch en ethisch niet te verantwoorden om te starten met de training in een klinische setting. Het volgen van een microchirurgische cursus is een van de voorwaarden voor het starten van microanastomoses training in de kliniek.

### Wetenschap

#### 5. Wetenschappelijke onderbouwing

Verschillende studie hebben bewezen dat ervaring van chirurg een belangrijke factor is in de succes ratio van een microvasculaire anastomose. Ervaren chirurgen hebben een learning curve ondergaan en in ervaren handen is het succes ratio (96-97 %) in vergelijking met onervaren chirurgen (72-91%). Studie heeft uitgewezen dat goed opgeleide junior chirurgen een vergelijkbaar succes ratio kunnen bereiken als ervaren chirurgen. Hierbij is basale microchirurgische training onontbeerlijk.

#### Referentie

1. Training program and learning curve in experimental microsurgery during the residency in plastic surgery. Microsurgery [0738-1085] Lascar yr:2007 vol:27 iss:4 pg:263 -7
2. Microsurgical training course for clinicians and scientists at a german university hospital: A 10-year experience. Klein I, Steger U, Timmermann W, Thiede A, Gassel HJ. Microsurgery. 2003;23(5):461-5.
3. Training in microsurgical skills: Does course-based learning deliver? Atkins JL, Kalu PU, Lannon DA, Green CJ, Butler PE. Microsurgery. 2005;25(6):481-5.

#### 6. Wetenschappelijke beoordeling

deskundige het project beoordeeld en goed bevonden

als onafhankelijke

### 3 Proefdier

#### 7. Proefdier keuze

##### 7a. Soort, stam / herkomst / eindbestemming

Rat (Stam maakt niet uit): geregistreerd fokbedrijf of dieren die overblijven uit andere experimenten kunnen dus voor deze proef worden gebruikt mits aan de onderstaande wordt voldaan.

Jong volwassen (>10 wk, 300 gr). Een jong volwassen rat heeft de aorta een diameter vergelijkbaar met de digitale arterie bij de mens. Derhalve is de rat model klinisch zeer relevant omdat dit overeen komt met de diameter van de vaten die ook in de kliniek worden gebruikt.

Het proefdier wordt eenmalig gedurende de cursus gebruikt. Bij het einde van de training wordt het proefdier onder anesthesie opgeofferd. Duur proef per dier: <1dag

Indien mogelijk zal er gebruik worden gemaakt van dieren die beschikbaar komen/ overblijven van andere experimenten.

##### 7b. Sexe

Sexe maakt voor de dierproef niet uit.

##### 7c. Aantallen

Het totale aantal wordt bepaald door het aantal cursisten. De verwachting is dat er 15 cursisten per jaar zullen zijn. Een kopie van het programma is toegevoegd en van hieruit is het aantal herleid. In totaal zijn er 7 sessies, over 4 dagen, daarom zijn er  $7 \times 15 = 105$  dieren nodig. Door peroperatieve complicaties: narcose problemen, operatieve problemen met niet controleerbare bloedingen (dit is voor een deel te verwachten gezien de cursisten in opleiding zijn en tissue handling nog niet optimaal is). De verwachte uitval is rond de 5-10%. Daarom worden er 10 dieren extra gevraagd voor de cursus periode. Voor de cursus zelf met 15 deelnemers is er dus een totaal van 115 dieren nodig.

Tijdens de cursus zullen de assistenten en staf de cursisten assisteren en bijstaan bij problemen. Complicaties zoals bloedingen moeten door de ondersteunende personen snel en adequaat worden verholpen om te veel uitval van de dieren gedurende de microchirurgische oefeningen. De laatste dag wordt het vrije weefsel transplantatie gepland en is het van belang dat de ondersteunende mensen al enige vaardigheid hierin hebben. Om de vaardigheden van de organisatoren te optimaliseren wordt in de drie maanden voor de cursus 15 dieren gevraagd in totaal (3 per persoon).

Dit brengt het totaal op 130 dieren per cursus jaar. Uiteraard zullen er bij minder cursisten het aantal dieren in mindering op het totaal worden gebracht (per cursist minder zal er 8 dieren in mindering worden gebracht op het totaal van de cursus periode). Uiteraard kan het DEC desgewenst jaarlijks worden ingelicht over het aantal cursisten, aantal gebruikte dieren etc.

## 4 Dierproef

### 8. Experiment

In alle experimenten worden ratten gebruikt. Dieren worden in anesthesie gebracht en onderhouden. Het betreft een cursus waarbij de focus op ontwikkeling van microchirurgische vaardigheden. Daarom bevat de experimenten geen groepen. Aan het einde microchirurgische practica worden de dieren ge-euthaniseerd onder zelfde anesthesie.

Gedurende het experiment zullen er verschillende vaardigheden worden geoefend (zie bijgevoegde programma).

### 9. Experimentele condities

#### 9a. Anesthesie

Inductie anesthesie (richtdosering wordt evt aangepast bij stamverschillen): 75mg/kg LG Ketamine + 0.5 mg/kg LG medetomidine + atropine 0.05 mg/kg/LG Ref Paul Flecknel intraperitoneaal. Onderhoud: 25-30 min na inductie start van onderhoudsanesthesie waarbij de helft van de inductiemedicatie intraperitoneaal per uur zal worden gegeven gedurende de rest van de proef. Indien nodig zal de onderhoudsmedicatie worden verhoogd.

#### 9b. Pijnbestrijding

Niet van toepassing, experiment onder anesthesie en geen overleving na experiment

#### 9c. Euthanasie en Humane eindpunten

- Middels overdosis pentobarbital 1/10 IP of verdund IV.
- Er wordt geen ongerief verwacht voor inductie van anesthesie. Mochten de dieren een slechte algemene indruk vertonen worden ze niet in het experiment opgenomen. Tijdens de operatie zijn humane eindpunten verbloedingen door niet te controleren bloeding of complicaties door anesthesie.

## Zorg

### 10a. Ongerief

Voor de proef : 01

Bij inductie anesthesie 02

Gedurende de operatie (dieren onder anesthesie): 01

Euthanasie (onder anesthesie): 01

Frequentie: elk dier wordt eenmalig gebruikt en gedurende de experiment onder anesthesie ge-euthaniseerd. Duur van de proef <1 dag

Tijdsduur: afhankelijk van oefening (3-4 uur bij vrij weefsel transplantatie)

### 10b. Welzijnsevaluatie

Behouden de matige ongerief bij inductie van de anesthesie wordt er in de rest van de proef lichte ongerief verwacht. De rest van de proef gebeurt namelijk onder narcose waarbij de dieren direct na het einde worden ge-euthaniseerd.

### 11. Verzorging en huisvesting

Huisvesting sociaal, water en voer ad libitum. Kooiverrijking toegestaan en aanwezig. Voorafgaand aan de experimenten worden de dieren medeverzorgd door de CPV-medewerkers van de UM en de VO/VVO en gehuisvest in de ruimtes van het CPV.

### 12. Deskundigheid

Het onder anesthesie brengen en onderhouden en controleren van het welzijn van de proefdieren worden door CPV medewerkers verricht. Verder zullen ook de ondersteuners van de cursus ook het welzijn van de dieren controleren gedurende de proef. Deze zijn allen in bezit van artikel 9.

De cursisten zullen de dissecties en verschillende anastomose technieken oefenen. Hierbij zullen er gedurende de cursus steeds moeilijkere technieken aan de orde komen. Zij worden bijgestaan door de ondersteuners en staf van afdeling plastische chirurgie. De medewerkers van de CPV hebben een controlerende functie op het welzijn van de dieren en kunnen desgewenst ingrijpen indien nodig.

### 13. Standard Operation Procedures (SOP)

Anesthesie: 75mg/kg LG Ketamine + 0.5 mg/kgLG medetomidine intraperitoneaal. (zie 9.a.)

Aorta: mediane laparotomie, darmpakket in vochtig gaasje plaatsen en bijgelegd. Vesicula seminalis (mannelijke geslacht) opzij houden middels wattenstok. De cursisten nemen het hierna over en zullen de aorta vrijleggen. Dit gebeurt vanaf de renaal arteriën tot aan de bifurcatie van de aorta. Met de aorta zullen er gedurende de proef verschillende technieken worden geoefend (end-2end, carotis\femoralis loop, interponaat van kleiner kaliber vat, anastomose met koppler systeem)

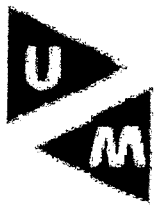
Vene\ Arterie femoralis: Door de cursisten onder begeleiding. Incisie huid tpv de lies. Arterie en vene femoralis vrijprepareren over een lengte van 1,5 cm. oefenen van verschillende technieken (end 2 end, AV fistel, vrijleggen als vat voor gebruik als interponaat of als loop).

Carotis: incisie midtracheale lijn, spieren aan weerszijde van trachea opzij schuiven. Evt de spieren met een hechting opzij houden. Carotis kan dan worden gebruikt voor oefenen van anastomose of als gebruik voor interponaat of als loop.

Vrij weefsel transplantatie: verwijzing naar referentie nr 5

### **Relevante literatuur**

1. Cursus programma 2011
2. Training program and learning curve in experimental microsurgery during the residency in plastic surgery. Microsurgery [0738-1085] Lascar yr:2007 vol:27 iss:4 pg:263 -7
3. Microsurgical training course for clinicians and scientists at a german university hospital: A 10-year experience. Klein I, Steger U, Timmermann W, Thiede A, Gassel HJ. Microsurgery. 2003;23(5):461-5.
4. Training in microsurgical skills: Does course-based learning deliver? Atkins JL, Kalu PU, Lannon DA, Green CJ, Butler PE. Microsurgery. 2005;25(6):481-5.
5. Free Flap Transfer to the Dorsum of the Rat: A New Technique to Avoid Autocannibalization in Free Flap Studies. Mustafa Akyürek et al. Annals of Plastic Surgery Volume 48 / Number 6 / June 2002



University Maastricht

Faculty of Health, Medicine

and Life Sciences

Dierexperimenten Commissie

*DEC*

Aan:

, voorzitter  
p/a Secretariaat DEC-UM  
Postbus 616  
NL-6200 MD Maastricht  
Telefoon: 0

Uw referentie:

Onze referentie :

Maastricht, 26-10-2011

Geachte Onderzoeker,

Uw projectaanvraag: "*Microchirurgie cursus plastische chirurgie*", is op de DEC vergadering van 21 oktober 2011 besproken.

De DEC heeft een aantal vragen en opmerkingen:

- De aantallen op het voorblad en punt 7c stemmen niet overeen. De DEC verzoekt dit in overeenstemming te brengen.
- Punt 9a- De DEC merkt op dat de gekozen anesthesie een half uur chirurgische anesthesie geeft. U hebt beschreven dat de geplande oefening 3-4 uur duurt. Hoe borgt u de anesthesie gedurende de duur van de het gehele experiment?

Gelieve eventuele vragen te beantwoorden in **een brief en indien noodzakelijk Uw project aan te passen en duidelijk de aanpassingen grijs te markeren.**

Uw project staat bij de DEC geregistreerd onder nummer **2011-096**, gelieve dit nummer in verdere correspondentie te vermelden.

Hoogachtend,

Voorzitter DEC-UM

**From:** E  
**Sent:** dinsdag 15 november 2011 13:28  
**To:**  
**Subject:** RE: Project 2011-096-w  
**Attachments:** DEC-UM 2011-096.doc; Voorblad aanvraag dierproef DEC-UM 20-4-11.doc

Geachte DEC leden,

Het protocol is aangepast naar aanleiding van uw vragen en of opmerkingen.

- De aantallen op het voorblad zijn gecorrigeerd. Dit was over het hoofd gezien bij het nakijken van het protocol. De aantallen in het protocol (7c) komt nu overeen met de aantallen op het voorblad
- Punt 9a: het onderhoudsanesthesie is toegevoegd aan de desbetreffende alinea

De wijzigingen zijn zowel op het voorblad als in het protocol met grijs gemarkeerd zoals door u aangevraagd. Bijgesloten vind u de bijhorende documenten. Mocht u nog vragen en/of opmerkingen hebben dan hoor ik dat graag!

mvg,

**Van:** "  
**Verzonden:** woensdag 26 oktober 2011 14:42  
**Aan:** I  
**Onderwerp:** Project 2011-096-w

Geachte onderzoeker,

Uw projectaanvraag is in de DEC-UM – vergadering van **21 oktober 2011** besproken.

De uitslag treft u aan in bijgaand attachment.

Voortaan zult u uit efficiency overweging geen schriftelijke bevestiging meer ontvangen per post wanneer het een wijzigingsbrief betreft.

**De DEC verzoekt U in een brief de vragen van de DEC te beantwoorden en de wijzigingen in het protocol duidelijk grijs te markeren, zodat het bij het kopiëren ook zichtbaar is.**

**Aanvragen die zonder brief of niet compleet worden aangeleverd, zullen niet in behandeling worden genomen door de DEC-UM.**

**Wanneer uw aanvraag is aangehouden, staat dit in de brief en moet de herziene versie terug naar gehele DEC.**

Met vriendelijke groet namens DEC-UM:

*Ambtelijk Secretaris Dierexperimentencommissie*  
 Postbus 616- 6200 MD Maastricht

Werktijden: Ma-Di-Wo-Don van 08.00 uur tot 16.00 uur

\*\*\* AZM Antivirus software scanned this email for malicious content \*\*\*  
 \*\*\* IMPORTANT: Do not open attachments from unrecognized senders \*\*\*

\*\*\*\*\* This email and any attachments may contain confidential or privileged information and is intended for the addressee only. If you are not the intended recipient, please immediately notify us by email or telephone and delete the original email and attachments without using, disseminating or reproducing its contents to anyone other than the intended recipient. The azM shall not be liable for the incorrect or incomplete transmission of this email or any attachments, nor for unauthorized use by its employees. \*\*\*\*\*

16-11-2011

Aan:

Ons kenmerk

Doorkiesnummer  
043-5120000Maastricht  
16-11-2011**Project:** *Microchirurgie cursus plastische chirurgie.*DEC-UM  
Voorzitter DEC-UM**Verantwoordelijk onderzoeker (VO):** *r*

p/a secretariaat DEC-UM

Namens de Vergunninghouder van de DEC-UM, delen wij u mede dat voornoemd project aan de ethische toetsingscriteria voor proefdiergebruik voldoet.

*Secretariaat DEC-UM*  
T i

De DEC maakt geen bezwaar tegen uitvoering van dit project zoals aangevraagd en geeft een **positief advies**.

**Bezoekadres**  
i

**Projectnummer:** 2011-096  
**Diersoort:** rat  
**Aantal dieren:** 130  
**Einddatum:** 16-11-2015

**Postadres**  
Postbus 616  
6200 MD Maastricht

Uw project staat bij de DEC en CPV geregistreerd onder bovenstaand nummer. Gelieve dieren, die voor dit project bestemd zijn, ook onder dit nummer aan te vragen.

Voorzitter DEC-UM

Vicevoorzitter DEC-UM 