



Nationaal Comité
advies dierproevenbeleid

Code of Practice perioperatieve zorg



Voor proefdieren van nu en innovaties van morgen

Het NCad en haar werkwijze

Het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) is een onafhankelijk adviesorgaan dat het welzijn van proefdieren beschermt. Dit doet het comité door gevraagd en ongevraagd advies uit te brengen, innovatie en kennisontwikkeling te stimuleren en stakeholders aan elkaar te verbinden. Hiermee realiseert het NCad zichtbare verbeteringen voor het Vervangen, Verminderen en Verfijnen (3V's) van dierproeven en proefdiervrije innovatie.



Deze Code of Practice is tot stand gekomen door de volgende expertise:

Geconsulteerde experts

dr. Annemieke van Oosten (UMCG- IvD lid)
dr. Pascale van Loo (UU- IvD lid)
prof. dr. Oliver Stiedl (VU - IvD-Lid)
dr. Kees Fluiter (LUMC- Geen IvD-lid)

Auteurs:

drs. Manon van Hulzen
drs. Saskia Seeldrayers
drs. Mijke de Vreij-Kruidenier

Werkgroepleden:










ing. Susanne Veldhuis
Bianca Lemmers-van de Weem
dr. Ing. Cindy Kunne
prof. dr. René Remie
Michel Weij BSc.

In samenwerking met het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad):

dr. Monique Janssens (lid)
dr. ing. Bea Zoer (staf)

©IvD-platform en NCad, oktober 2022

Inhoudsopgave

	1. Doel		
	2. Verantwoordelijkheid		
	3. Werkwijze		
	4. Afkortingen		
	5. Definities		
	6. Algemene principes		
	6.1 Training en competentie		
	6.2 Aseptisch werken		
	6.3 Anesthesie		
	6.4 Analgesie		
	6.5 Minimaal trauma: weefselbehandeling		
	6.6 Hemostase		
6	 7. Preoperatieve fase		17
	7.1 Operatiefaciliteit		17
7	7.2 Voorbereiding van het dier		19
	7.3 Voorbereiding chirurg		22
8	 8. Peroperatieve zorg		23
	8.1 Monitoring van anesthesiediepte en vitale parameters		23
9	8.2 O ₂ -voorziening		24
	8.3 Thermoregulatie		24
10	8.4 Vochtbalans en bloedverlies		24
	8.5 Wondsluiting		25
12	8.6 Verwijderen van hechtingen, nietjes en krammetjes		26
	 9. Postoperatieve zorg		27
12	9.1 Fases in de recovery		27
	9.2 Antagoneren anesthesie		28
13	9.3 Postoperatieve analgesie		28
	9.4 Monitoren van de ademhaling		29
14	9.5 Monitoren van de lichaamstemperatuur		29
15			
16			

9.6 Voorkomen van verwondingen 29

9.7 Vochtbalans en nutritionele ondersteuning 29

9.8 Welzijnsmonitoring 30

 **10. Bijhouden van records 31**

 **11. Referenties 32**

Bijlage 1 34

Bijlage 2 37

Bijlage 3 39

Bijlage 4 42

Bijlage 5 45

Bijlage 6 47



1. Doel

Bij het uitvoeren van dierproeven is het soms essentieel om een dier te opereren. Dat kan een kleine ingreep zijn, maar ook een meervoudig complexe handeling. Hoewel elke instelling die met proefdieren werkt, zich aan de Wet op de dierproeven (Wod) moet houden, zijn er nog vele verschillen in het inrichten van perioperatieve zorg.

Deze Code of Practice (CoP) richt zich op een state-of-the-art proces van perioperatieve zorg. Ze dient als handreiking voor het correct inrichten van het operatieproces voor alle diersoorten (exclusief vissen, reptielen en amfibieën). Dit heeft als doel minder kans op acute en chronische pijn voor het dier, sneller herstel, minder ongewenste infecties, minder complicaties, minder spreiding in en kwalitatief betere onderzoeksdata. State-of-the-art peri-operatieve zorg is daarmee dus een vorm van verfijning. Bovendien is het aannemelijk dat bij gelijke opzet de reproduceerbaarheid van een experiment (internationaal) toeneemt, waardoor het aantal dierproeven mogelijk vermindert.

De handvatten omschreven in dit document zijn in lijn met de geldende wet- en regelgeving en gebaseerd op actuele onder deskundigen heersende opvattingen.



2.

Verantwoordelijkheid

Bij een dierexperiment waarbij een operatie vereist is om de doelstelling te behalen, zijn er diverse gradaties van verantwoordelijkheid. Allereerst is de instellingsvergunninghouder verantwoordelijk voor het beschikbaar stellen van de juiste materialen, middelen, instrumenten en apparatuur. Deze is tevens verantwoordelijk voor bevoegd en bekwaam personeel onder andere door het bijhouden van competenties zie de Wod [1] en het advies 'Handreiking voor een leven lang leren in het dierexperimenteel onderzoek' van het Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad) [2].

De verantwoordelijk onderzoeker dient een vergunning te hebben, gebaseerd op de wettelijke eisen en beste praktijken, waarin het doel van de dierproef duidelijk is beschreven. Na afgifte van de projectvergunning voor een projectvoorstel, wordt een werkprotocol geschreven en afgestemd met de Instantie voor Dierenwelzijn (IvD). Hierin staat de uitvoering van de dierexperimenten tot in detail beschreven.

Voor de uitvoerenden geldt dat ze bevoegd en bekwaam zijn om de handeling uit te voeren (of daartoe in opleiding zijn en dus onder toezicht werken). De IvD, of een afgevaardigde daarvan, dient toezicht te houden op de juiste training, op competenties van de uitvoerenden en of de uitvoering vergund is. De IvD is verantwoordelijk voor het toezicht op de dierproef zowel op papier als in de uitvoering (conform werkprotocol) en kan daarbij advies inwinnen van de aangewezen dierenarts.



3. Werkwijze

In 2018 is er vanuit het IvD Platform een inventarisatie gedaan naar de wensen voor CoPs in het proefdierkundig werkveld. Daaruit kwam naar voren dat er sterke behoefte was aan een richtlijn voor perioperatieve zorg (good surgical care). In samenwerking met het NCad heeft het IvD Platform leden gezocht om deel te nemen in de werkgroep. De samenstelling van de groep is gemêleerd. De deelnemers worden gezien als deskundig in het veld en hebben de volgende achtergrond: biotechnicus, aangewezen dierenarts, IvD-lid, opleider in de chirurgie, kwaliteitsfunctionaris en NCad-lid.

In de eindfase van het product heeft ook de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA)¹ input geleverd en is het document in het veld getoetst, door zowel IvDs, biotechnici en onderzoekers. Daarmee is dit document een onder deskundigen heersende mening en kan volgens de Wod als dusdanig worden gehandhaafd. Afwijken van de richtlijnen in dit document kan dus alleen onder bepaalde voorwaarden, voorafgaand aan het experiment door de IvD getoetst. Dit document zal elke 5 jaar herzien en getoetst worden door deze werkgroep en reviewers.

¹ NB! De NVWA geeft geen goedkeuring aan CoPs en is geen medeopsteller van CoPs. De NVWA handhaaft hetgeen in de wet staat vermeld. CoPs worden door de NVWA ter hand genomen en gebruikt als verdere invulling van in de wet vermelde open normen.

4.

Afkortingen

Wod: Wet op de dierproeven

IvD: Instantie voor dierenwelzijn

NVWA: Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit

NCad: Nationaal Comité advies dierproevenbeleid

CoP: Code of Practice



5.

Definities

Allodynia	Niet pijnlijke prikkels worden als pijnlijk ervaren.
Aseptisch	Vrij van ziektekiemen.
Asepsis:	Afwezigheid van pathogene micro-organismen in levend weefsel.
Aseptische techniek:	Methoden en handelswijzen die asepsis tijdens chirurgie bevorderen/bewerkstelligen.
Bevoegd en bekwaam:	Medewerker voldoet qua opleiding aan de eisen gesteld in de Wod en beschikt aantoonbaar over de praktische vaardigheden om de handelingen uit te kunnen voeren.
Chronische pijn:	Pijn die blijft bestaan na herstel van de oorspronkelijke weefselschade.
Coöperatief	Bereid tot meewerken.
Desinfectie	Thermisch of chemisch doden of inactiveren van micro-organismen en virussen waarbij het aantal sterk wordt teruggebracht.
Diathermie	Techniek waarbij hoogfrequente elektrische stroom wordt gebruikt om weefsels op te warmen, veelal met doel bloedvaten dicht te schroeien of elektrisch te snijden.
Dierproef	Elk al dan niet invasief gebruik van een dier voor experimentele of andere wetenschappelijke doeleinden, waarvan het resultaat bekend of onbekend is, of onderwijskundige doeleinden, die bij het dier evenveel of meer pijn, lijden, angst of blijvende schade kan veroorzaken als, dan het inbrengen van een naald volgens goed diergeneeskundig vakmanschap.
Gecontamineerd	Besmet met micro-organismen
Hemostase	Bloedstelping
Hypothermie	Onderkoeling
Hyperthermie	Oververhitting



Hyperalgesie	Een verhoogde gevoeligheid voor pijn
Invasieve ingrepen	Ingrepen waarbij de huid of slijmvliesbarrière wordt doorbroken.
Niet-steriele omloop (assistent)	Medewerker op een operatiekamer die niet steriel gekleed is en aan steriel geklede medewerker(s) ondersteuning biedt.
Pathogeen (=ziektekiem)	Ziekteverwekker van biologische oorsprong; organisme dat een ziekte verwekt.
Perioperatief	Periode rondom en tijdens de operatie.
Preoperatief	Vóór de operatie
Peroperatief	Tijdens de operatie
Postoperatief	Na de operatie
Reiniging	Ook wel schoonmaken. Het verwijderen van zichtbaar vuil en onzichtbaar organisch materiaal om te voorkomen dat micro-organismen zich kunnen handhaven, vermeerderen en verspreiden.
Steriel	Vrij van levensvatbare organismen, waarbij inbegrepen micro-organismen (bacteriën, gisten, schimmels en protozoën) en virussen.
Sterilisatie	Proces dat alle micro-organismen en virussen op of in een voorwerp doodt of zodanig inactieveert dat de kans op de aanwezigheid van levende organismen en virussen per gesteriliseerde eenheid kleiner is dan één op een miljoen.
Terminale experimenten	Experimenten op een dier onder volledige anesthesie, waarbij het dier aan het einde van het experiment wordt gedood, zonder tussendoor bij te komen uit anesthesie.
Capillaire vultijd	Tijd die nodig is om haarvaten (hele kleine bloedvaten) te vullen na afklemmen.



6.

Algemene principes

In de chirurgie worden een aantal basisprincipes gehanteerd die bijdragen aan een succesvol verloop van de ingreep. In de late 19e eeuw werden deze al vastgelegd door William Stewart Halsted (1852-1922) [3].

Dit houdt onder andere in dat:

- de ingreep wordt uitgevoerd door goed getrainde en competente proefdierchirurgen
- gebalanceerde anesthesie en adequate analgesie wordt toegepast
- de operatie aseptisch wordt uitgevoerd
- het principe van minimale weefselschade wordt gehanteerd
- hemostase wordt toegepast

6.1 Training en competentie

Volg training in chirurgische basisconcepten en -technieken, om zowel wetenschappelijke redenen als dierenwelzijnsredenen. Leg het resultaat van de training vast voordat er een operatie aan een proefdier wordt uitgevoerd. Proefdierchirurgen worden vaak on the job door een ervaren collega opgeleid. Het risico is dat de leerling fouten overneemt van de trainer, en dat bij iedere volgende overdracht belangrijke informatie verloren gaat. Voorkom dit en kies heel zorgvuldig een competente trainer. Wijs bij voorkeur ook een onafhankelijke examiner of beoordelaar aan [4].

De binnen de instelling aangewezen functionaris competenties toetst of iemand bevoegd en bekwaam is voor een bepaalde handeling. Deze functionaris keurt ook trainers goed (en toetst de trainer competenties op regelmatige basis).

Besteed tijdens de training aandacht aan de basisprincipes van de chirurgie, inclusief anesthesiologie en optimale perioperatieve zorg. Het accent moet niet enkel liggen op het aanleren van de technische handeling. Goede kennis en inzicht in de anatomische benadering en (patho)fysiologische gevolgen van de ingreep zijn essentieel om correct te anticiperen op mogelijke complicaties die kunnen optreden. Daarnaast kan toepassen van voortschrijdend inzicht in anesthesie en chirurgische benadering bijdragen tot een verfijning van de procedure en uiteindelijk het diermodel. Voor geoefende proefdierchirurgen is het up-to-date houden van de theoretische en praktische vaardigheden daarom van belang.



6.2 Aseptisch werken

Infecties kunnen tijdens de operatie en op elk moment erna optreden. Ze beïnvloeden het welzijn van de dieren en de betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid van experimenten. Neem daarom alle mogelijke maatregelen om infecties te voorkomen.

Aseptiek is een methode om tijdens de chirurgie of andere invasieve ingrepen de insleep van ziektekiemen (potentieel pathogene micro-organismen) tot een minimum te beperken. Dit houdt onder andere in dat instrumenten worden gesteriliseerd en het chirurgische werkoppervlak, het dier en de handen en onderarmen van de chirurg gedesinfecteerd worden. Zelfs met een uitstekende aseptische techniek kunnen ziektekiemen die afkomstig zijn van de chirurgische patiënt nog steeds in een chirurgisch gecreëerde wond terecht komen, maar een juiste aseptische techniek beperkt dit risico. Technieken om steriliteit te garanderen zijn met name van toepassing in de operatieruimte, maar principes van aseptiek zijn van toepassing op alle procedures in een dierexperiment. Dit geldt ook voor terminale experimenten.

De volgende figuur geeft schematisch de principes weer van een steriele tot een geïnfecteerde omgeving in relatie tot een oplopend aantal ziektekiemen.



Figuur 1. Van 0 pathogenen (steriel) tot 1.000.000 pathogenen (geïnfecteerd) [5].

De volledige afwezigheid van micro-organismen kan niet bereikt worden tijdens chirurgie. Er zullen altijd potentieel pathogene micro-organismen in het wondgebied en de omgeving voorkomen. Het is echter belangrijk de hoeveelheid micro-organismen zo veel mogelijk te beperken.

De algemene principes van aseptische technieken dienen bekend te zijn bij alle medewerkers die in een chirurgische omgeving werken. Tabel 4 (zie bijlage 1) geeft

een overzicht van algemene regels van aseptiek tijdens een chirurgische ingreep. Het is de verantwoordelijkheid van de technische staf (uitvoerenden op OK) om inbreuk op aseptische procedures tijdens voorbereidingen en uitvoering van een chirurgische ingreep te herkennen, deze te corrigeren en methoden te implementeren om fouten in aseptische procedures te voorkomen.

Deze principes beperken zich niet alleen tot het steriliseren van benodigde materialen en voorbereiding van de werkplek, chirurg en dier. De infrastructuur waarin gewerkt wordt, de operatiekamer en haar inrichting, locatie van de voorbereidingsruimte en recoveryruimte en de routing spelen eveneens een rol. Dit zal verder besproken worden onder punt 7.1.1.

6.3 Anesthesie

Anesthesie is het verlies van bewustzijn en verlies van gevoeligheid van het gehele of een deel van het lichaam. Algehele anesthesie bestaat uit 4 elementen, ook pijlers genoemd. Om een goede anesthesie met minimale bijwerkingen te garanderen moet tijdens een chirurgische ingreep rekening gehouden worden met deze vier pijlers:

- Mentaal blok: sedatie of hypnose (buiten bewustzijn)
- Sensibel blok: analgesie/adequate pijnstilling
- Motorisch blok: spierontspanning
- Autonoom blok: reflexonderdrukking

Anesthesie wordt vaak gebruikt bij proefdieren en kan op verschillende manieren worden geïnduceerd, afhankelijk van het type onderzoek en de diersoort. De anesthesieprotocollen hebben invloed op de overleving van proefdieren en kunnen ook grote invloed hebben op de resultaten van experimenten.

Over het algemeen kan anesthesie een aantal fysiologische parameters beïnvloeden, zoals bloeddruk, zuurstofverzadiging in het bloed, cerebrale bloedstroom en vele andere factoren die de postoperatieve follow-up kunnen beïnvloeden. De meeste anesthetica verminderen het cerebrale metabolisme en beïnvloeden vaak de



neurotransmissie van zenuwimpulsen, waardoor het essentieel is de lichaams-temperatuur en andere fysiologische parameters tijdens anesthesie te controleren.

Meerdere middelen kunnen in combinatie gebruikt worden voor een goed uitgebalanceerde anesthesie. Afhankelijk van de ingreep en het proefdier worden accenten op de verschillende pijlers gelegd. Bijvoorbeeld bij het met röntgenfoto's opvolgen van het herstel van een kunstmatige botbreuk volstaat vaak alleen een mentaal blok. Veel mentale blokkers hebben bovendien goede motorisch blokkerende eigenschappen. Zo kun je bij het slapende dier met voldoende spierontspanning een foto maken.

Bij invasieve en/of pijnlijke ingrepen zullen meer pijlers aangesproken moeten worden. Het is dan noodzakelijk om de algehele anesthesie aan te vullen met (al dan niet lokale) pijnbestrijdingsmiddelen. Er mag uiteindelijk geen reactie zijn op aversieve prikkels, zoals het knijpen van de staart of tussenteenhuid. Ook bij terminale ingrepen is een gebalanceerde anesthesie nodig, waarbij aandacht moet zijn voor de bovengenoemde 4 pijlers.

Overleg met de dierenarts welke (combinatie van) middelen geschikt zijn voor de ingreep die je gaat uitvoeren. De juiste methode van anesthesie moet in het werkprotocol vastliggen, en door de aangewezen dierenarts beoordeeld zijn op deze 4 pijlers en toepasbaarheid bij de ingreep.

Meer informatie is te vinden in het handboek *Laboratory animal anaesthesia* van Paul Flecknell [6] en het handboek *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals* van Richard E. Fish [7].

6.4 Analgesie

Alles moet in het werk worden gesteld om eventuele pijn of angst die proefdieren ervaren tijdens wetenschappelijke procedures tot een minimum te beperken (art. 13 WoD) [1]. Naast het aantasten van dierenwelzijn, is pijn een bron van stress die ongewenste effecten kan hebben op de uitkomst van dierexperimenten.

De afgelopen jaren is er veel vooruitgang geboekt in het voorkomen of verlichten van pijn na chirurgische ingrepen. Er is een breed scala aan analgetica beschikbaar, wat het mogelijk maakt om postoperatieve pijn te voorkomen of te verlichten. Het NCad heeft hiervoor de Code of Practice “voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn bij proefdieren” opgesteld [8].

De moderne analgesie berust op een multimodale pijnbestrijding [9]. Bij deze aanpak worden meerdere analgetica gebruikt met verschillende farmacologische mechanismen, waardoor de analgetische effectiviteit wordt verhoogd en bijwerkingen worden verminderd. Bij gebruik van ontstekingsremmende analgetica, wordt ook de ontstekingsreactie die ontstaat door weefselbeschadiging onderdrukt.

In het geval van pijnlijke ingrepen of handelingen, wordt preventieve analgesie toegepast. Dit houdt in dat er gedurende de volgende fasen pijnstilling gegeven moet worden:

1. pre-emptieve analgesie: pijnstilling moet adequaat zijn bij de start van een pijnlijke procedure of op het moment van de eerste incisie bij een chirurgische ingreep. Dit voorkomt hyperalgesie en een verlaagde pijndrempel na de operatie (zie Figuur 2). Houd altijd rekening met de inwerktime van een pijnstiller die nodig is om voldoende pijnstilling te garanderen. Die verschilt per middel.
2. intra-operatieve pijnstilling: gedurende de ingreep moet de pijnstilling voldoende zijn. Tijdens een operatie zal het dier niet bewust pijn ervaren, maar er vindt wel prikkeloverdracht plaats in het pijnsysteem. Om sensitiviteit van het perifere en centrale zenuwstelsel te voorkomen, moet deze prikkeloverdracht onderdrukt worden. Daarmee vermindert het risico op ontwikkeling van hyperalgesie, allodynia en chronische pijn na een ingreep (zie Figuur 2). Voor de start van de operatie kan ook gebruik gemaakt worden van lokale anesthetica voor het verdoven van de incisieplaats of het creëren van een (lokaal) zenuwgeleidingsblok. Bij grotere diersoorten kan tijdens een operatie additionele pijnstilling toegepast worden, bijvoorbeeld door het aanleggen van een continu infuus met opiaten.



- post-operatieve analgesie: na de ingreep moet de pijnstilling voldoende lang voortgezet worden en moet het effect beoordeeld worden door klinische observatie. Het herkennen van pijnsignalen en gedrag is ook essentieel (zie ook 9.3, postoperatieve analgesie). Pas indien nodig het pijnbestrijdingsbeleid aan in overleg met de dierenarts.



Figuur 2. In deze grafiek wordt de pijnintensiteit uitgezet tegen de intensiteit van de stimulus. Bij een normale pijnrespons neemt de patiënt pas pijn waar wanneer een bepaalde pijndrempel overschreden wordt. Een traumatische verwonding kan de normale curve laten opschuiven naar links. Hierbij veroorzaken stimuli die normaal pijnloos zijn toch een pijnrespons (allodynie) of is de pijnrespons versterkt (hyperalgesie). Schadelijke stimuli kunnen dus de reactie van het centrale zenuwstelsel sensibiliseren op stimuli van de toekomst. Gottschalk en Smith [10]

Samenvattend; besteed bij het toepassen van de analgesie aandacht aan de volgende punten:

- Gebruik geschikte analgetica die de vereiste intensiteit en duur van pijnverlichting waarborgen;
- Dien de pijnstillers toe in een geschikte dosis;
- Start vroeg met toediening van de analgetica, indien dat mogelijk is (bv. niet bij acuut trauma);
- Herhaal de toediening met passende tussenpozen;
- Geef het analgeticum lang genoeg na de operatie om (postoperatieve) pijn te verlichten.

Overleg met de dierenarts, en waar nodig met de IvD, om te bepalen welke pijnstilling voor een specifieke ingreep passend is. Zorg dat je goed geïnformeerd bent en bespreek de mogelijkheden en de beste keuze daaruit. Een overzicht van te gebruiken pijntherapie bij proefdieren in verschillende diersoorten is beschikbaar op de website van de GV-SOLAS in het werkdokument van de expertworkgroup on analgesia en anesthesia [11].

6.5 Minimaal trauma: weefselbehandeling

Om onnodig trauma of uitdroging te voorkomen, moeten weefsels voorzichtig behandeld worden. Het gaat hier in feite over correcte weefselbehandeling. Het minimaliseren van chirurgisch trauma is een vorm van verfijning: het dier zal beter, voorspoediger en met minder pijn herstellen.

Er moet slechts een minimale dissectie met geschikte instrumenten worden gedaan. Scherpe dissectie (met een scalpel of (micro-)schaar) veroorzaakt minder trauma dan stompe dissectie, waarbij het weefsel uit elkaar getrokken wordt en er meer cellen beschadigd raken. Veel chirurgen kiezen toch voor stompe dissectie omdat het vaak veiliger is vergeleken met scherpe dissectie. Diathermie, een vorm van elektrochirurgie, kan ook gebruikt worden voor het maken van een incisie (zie ook 6.6, hemostase). De volgende benadering werkt goed: “Scherp als het kan, stomp als het moet”. Bij kleine knaagdieren wordt de schaar vaker gebruikt dan een scalpel omdat de bloedvaten dan efficiënt dichtgedrukt worden waardoor er veel minder bloedverlies optreedt.



Ook de keuze van het meest geschikte instrumentarium en het hanteren ervan is belangrijk. Zo is een chirurgisch pincet (met haakjes, traumatisch) niet geschikt voor het hanteren van zachte weefsels en organen omdat het deze beschadigt. Voor muizen en ratten worden meestal veneuze microvaatklemmen gebruikt; normale arterieklemmen zijn te traumatisch.

Bloedvaten die waarschijnlijk gaan bloeden, moeten worden afgebonden met een ligatuur. Bij kleinere bloedvaten wordt coagulatie toegepast in plaats van het aanleggen van een ligatuur (zie paragraaf hemostase). Daarnaast moeten alle omstandigheden vermeden worden die de groei van bacteriën kunnen bevorderen zoals de aanwezigheid van dood weefsel, onnodig lichaamsvreemd materiaal, bloed- en serumresten. Ook de aanwezigheid van holle ruimtes tussen de weefsels vergroot de kans op infecties, hematomen en seroma-vorming. Dit laatste wordt vaak veroorzaakt door lymfepooping na uitgebreide weefselbeschadiging.

Het is belangrijk om het operatiegebied goed te kunnen overzien. Het gebied moet goed verlicht en eenvoudig bereikbaar zijn. De operatiewond moet groot genoeg zijn om de onderliggende structuren goed te kunnen benaderen. Een goede wondspreading is dus essentieel om goed zicht op het operatiegebied te krijgen. Het loont om wat extra tijd te nemen voor de juiste wondspreading, omdat dat vaak tijdswinst oplevert tijdens de ingreep zelf. Voor de wondgenezing is de grootte van de wond minder belangrijk dan het goed tegen elkaar aanbrengen van de wondranden en het vermijden van holle ruimten.

Daarnaast voorkomen goede chirurgische technieken het ontstaan van (postoperatieve) complicaties zoals infectie, bloeding of zelfs de dood. Uiteraard veroorzaken niet alleen instrumenten weefselschade. Het weefsel moet ook altijd vochtig gehouden worden. Dit kan door het af te dekken met een steriel vochtig gaasje en regelmatig (met steriel, warm fysiologisch zout) te spoelen. Uitgedroogd weefsel wordt vaak necrotisch en vormt dan een voedingsbron voor bacteriën en zorgt voor slechte wondgenezing.

6.6 Hemostase

Tijdens chirurgie kunnen bloedingen ontstaan. Zeker bij kleine diersoorten kan dit voor ernstige problemen of zelfs sterfte zorgen.

Bloedingen kunnen gestopt worden door:

- Lichte druk op het bloedvat uit te oefenen (met een vinger of een steriel wattenstaafje);
- Een klemmetje te plaatsen;
- Coagulatie (mono- of bipolair), waarbij het weefsel lokaal door een hoogfrequente stroom verhit wordt tot rond de 80-100°C (afhankelijk van de stroomsterkte);
- Cauterisatie, waarbij een hoge temperatuur batterij-cauter (700-1200°C) gebruikt wordt. Wees je ervan bewust dat deze gloeiende tip zijn hitte aan een groter weefseloppervlak afgeeft dan een (bipolaire) coagulator. Raak daarbij het weefsel niet direct aan met de gloeiende tip, maar laat de stralingswarmte het werk doen. Kijk goed vlak voor de tip van de cauter of de bloeding al gestopt is. Bij stereotaxische chirurgie kan de cauter gebruikt worden om kleine bloedinkjes op het schedeldak te stoppen. In dit geval mag je het bloedvatje kort aanraken en dichtschroeien;
- Een ligatuur aan te brengen;
- Chemisch in te grijpen met collageen en/of adenosinedifosfaat (ADP) bevattende bloedstelpende materialen zoals b.v. Spongostan®, of fibrinogeen en trombine bevattende preparaten als Tachosil® en Fibrillar™ [12].



7.

Preoperatieve fase

7.1 Operatiefaciliteit

7.1.1 Operatiefaciliteit en voorbereiding operatieruimte

De ideale structuur van een operatiefaciliteit is een operatiekamer met een separate voorbereidingsruimte (voor chirurg en dier apart) en een aparte recoveryruimte. Wanneer de faciliteit de mogelijkheid heeft, wordt een luchtdrukregime toegepast, waarbij de operatiekamer zelf onder de hoogste druk staat en dus schoon blijft. Uiteraard geldt dit niet voor DMI, II, III en IV-ruimten.

Een voorbereidingsruimte is essentieel omdat de operatiekamer zo schoon mogelijk moet blijven. Onder anesthesie brengen, scheren, injecties geven en desinfecteren zijn handelingen die in een voorbereidingsruimte moeten plaatsvinden. Bij het scheren van het dier komen er veel haar- en stofdeeltjes vrij, die tijdens de ingreep in het wondgebied terecht kunnen komen. Daarom mogen dieren niet in de operatiekamer voorbehandeld worden. Wanneer een goede voorbereidingsruimte niet aanwezig is, kan de voorbereiding gebeuren in een flowkast of in een aparte, op de centrale afzuiging aangesloten box. Let hierbij extra goed op de lichaamstemperatuur van het dier. Deze kan namelijk snel te laag worden door de extra luchtstroom over het dier heen.

De operatieruimte moet schoon en opgeruimd zijn, en ingericht voor het uitvoeren van aseptische chirurgie. Alleen aangewezen medewerkers mogen de ruimte betreden, om luchtstroming zoveel mogelijk te voorkomen. Alleen apparatuur en materialen die nodig zijn voor de ingreep mogen aanwezig zijn. Stofdeeltjes kunnen pathogenen bevatten, daarom dient de ruimte vooraf goed schoongemaakt te worden en dient de ingeblazen lucht liefst HEPA-gefilterd (H13 of H14) te zijn en zo mogelijk laminair uitgeblazen.

De recovery ruimte is een speciaal ingerichte ruimte om het herstel van het dier te bevorderen. Dit kan plaatsvinden op kamer-, rek-, kooi- of hok-niveau. In principe moet de huisvesting van proefdieren voldoen aan de wettelijk richtlijnen [1] [13]. Tijdens het herstel zijn er bijzondere aandachtspunten:



- **Lichtintensiteit**

Zet knaagdieren niet direct onder tl-licht. De lichtintensiteit is daar vaak te hoog (>350 lux). Albinoknaagdieren zijn gevoelig voor retinaschade. Voor deze dieren gelden andere normen voor de lichtintensiteit. Albinoratten hebben bijvoorbeeld een voorkeur voor lagere lichtintensiteit <25 lux t.o.v. gepigmenteerde soortgenoten <60 lux [14] [15]. Zorg altijd voor indirecte verlichting.

- **Temperatuur**

Dieren die (nog) niet wakker zijn, hebben problemen met hun temperatuurregulatie. Dit geldt voor zowel vóór, tijdens en na de operatie. Tijdens het herstel wordt daarom aanbevolen om knaagdieren bij een warmere omgevingstemperatuur te huisvesten (zie ook 7.2.7, temperatuurregulatie en 9.5, monitoren van de lichaamstemperatuur). Dit kan betekenen dat er afgeweken dient te worden van de wettelijke richtlijnen voor huisvesting [1] [13] tijdens de recoveryfase.

7.1.2 Voorbereiding instrumenten en materialen

Een goede voorbereiding is essentieel. Zet alles vooraf klaar. Denk daarbij ook aan medicatie. Steriliseer alle instrumenten, vloeistoffen en andere materialen die tijdens de ingreep gebruikt worden. Instrumenten en materialen dienen voor de sterilisatie uiteraard eerst gereinigd te worden [16]. Denk hierbij bijvoorbeeld aan hechtmateriaal, swabs, afdekdoeken en katheters. Check de houdbaarheidsdata en controleer of apparatuur werkt. Denk aan periodiek onderhoud en calibratie van meetapparatuur. Gebruik een checklist om niets te vergeten.

In experimenten met kleine knaagdieren is het soms nodig om op één dag bij meerdere dieren een ingreep uit te voeren, vaak kort na elkaar (batch-chirurgie). De gouden standaard is om dan bij elk dier een nieuwe set steriele instrumenten te gebruiken. Gecontamineerde materialen verhogen het risico op wondinfecties en op een eventuele sepsis. Onder bepaalde omstandigheden kan het acceptabel zijn om gebruik te maken van een droge-warmte-sterilisator (ook wel *dry glass bead sterilizer* of *hot bead sterilizer*, zie Figuur 3). Doe dit altijd in samenspraak met de aangewezen dierenarts en IvD. In dit geval reinig je vooraf de instrumenten en steriliseer je ze met

een autoclaaf (meestal 15 minuten bij 134°C, en reinig je ze na elke operatie (dus na elk dier) opnieuw grondig, bijvoorbeeld met een steriele borstel en steriel water. Daarna breng je ze gesloten in de droge-warmte-sterilisator en opent ze vervolgens. De tot 250°C verwarmde glaspareltjes zorgen er in 15-20 seconden voor dat alle micro-organismen en sporen gedood worden. Zo zijn de punten van de instrumenten weer steriel. De handgrepen blijven steriel zolang die met steriele handschoenen gehanteerd worden en ze niet in contact zijn geweest met niet-steriele oppervlakten of materialen. Instrumenten kun je op deze manier maximaal voor 4-5 dieren achter elkaar gebruiken [16]. Daarna moet een nieuwe set steriele instrumenten gebruikt worden. Deze manier van werken geldt alleen voor operaties waarbij enkel de tip van het instrument in contact komt met het operatieveld (bekijk het instructiefilmpje *Procedures with care: aseptic technique in rodent surgery* bij het NC3Rs [16]).



Figuur 3. Voorbeeld van een Hot-Bead sterilisator. Glaspareltjes van maximaal 1 mm doorsnede worden tot 250 ° C verwarmd en doden in 15-20 seconden alle micro-organismen en sporen.



7.1.3 Verslaglegging

Leg bij elke operatie relevante informatie vast in een document, ook over het verloop van de operatie. Zo heb je achteraf een goede indruk van het verloop van de ingreep en is het mogelijk om een betrouwbare analyse te maken, bijvoorbeeld als er vragen zijn of problemen ontstaan.

Noteer minimaal datum, starttijd, eindtijd, gegevens van het dier, gebruikte medicatie (zoals anesthetica, analgetica), gegevens over de chirurg en eventuele complicaties. Aanvullend kun je denken aan een gedetailleerde verslaglegging van de anesthesie, waarbij fysiologische parameters (zoals temperatuur, SpO₂, hartslag, ademhalingsfrequentie, CO₂ en vochtverlies) op gezette tijden worden vastgelegd. Voorbeelden van operatie- en/of anesthesieverlagen zijn terug te vinden in bijlage 3.

7.2 Voorbereiding van het dier

7.2.1 Acclimatisatie en habituatie

Voor het welzijn van het dier zijn voorspelbaarheid en controleerbaarheid van de omgeving van groot belang, ook rondom operaties. Het transport van dieren geeft stress, ook over kleine afstanden en onder optimale condities (bijvoorbeeld naar de voorbereidingsruimte voor de operatie of naar een andere afdeling). Behalve invloed op het dierenwelzijn, heeft stress ook invloed op fysiologische processen, en dus op uitkomsten. Geef het dier daarom tijd om te wennen aan zijn nieuwe omgeving. Monitor het gedrag en de gezondheid van het dier tijdens de periode van acclimatisatie.

Hoeveel tijd een dier nodig heeft om te wennen, hangt af van factoren als diersoort, duur van het transport, verschil in huisvestigingscondities en leeftijd van het dier. Aanbevolen wordt om voor knaagdieren een acclimatisatieperiode aan te houden van minstens 7, maar bij voorkeur 14 dagen [17] na binnenkomst in de instelling of verandering van huisvestigingscondities. Voor andere diersoorten worden vaak langere periodes aangehouden.

Maak de planning zodanig dat onnodig transport vermeden wordt. Voorkom dat dieren vlak voor of vlak na de operatie in een nieuwe schone kooi terecht komen; zet ze 1 á 2 dagen vóór de operatie in een schone kooi.

7.2.2 Voeding en vasten

Rondom een operatieve ingreep verandert de energiebehoefte van een dier. Als ondersteuning wordt vaak extra of aangepaste voeding in de vorm van energie- of eiwitrijke diëten gegeven. Muizen en ratten kunnen neofoob (het nieuwe mijdend) zijn. Als ze het recoveryvoer pas na de operatie krijgen aangeboden is het mogelijk dat ze er de eerste dagen nauwelijks van eten, terwijl ze het dan het hardst nodig hebben. Start liever eerder, vóór de operatie, zodat de dieren aan het nieuwe voer kunnen wennen, en controleer of de dieren het voer goed opnemen, onder andere door ze te wegen. Verwacht je dat dieren na een ingreep veel zullen afvallen, dan is dat een extra reden om ze vooraf een boost te geven in de vorm van fokvoer of recoveryvoer. Ze gaan dan met een grotere reserve de operatie in en herstellen vaak beter.

Dieren die kunnen braken, moeten voorafgaand aan de operatie vasten. Bij knaagdieren (hoog metabolisme en kunnen niet braken) en konijnen (kunnen niet braken) is dit niet aan de orde. Raadpleeg de dierenarts of het vasten voor andere diersoorten wel nodig is.

7.2.3 Pre-anesthetisch onderzoek

Pre-anesthetisch lichamelijk onderzoek van het dier (zie bijlage 2, Het pre-anesthetisch lichamelijk onderzoek – richtlijnen) wordt gedaan om:

- Eventuele onderliggende ziekte te kunnen vaststellen;
- Een risico-inschatting en keuze in anesthetica te maken;
- De algemene indruk, alertheid van het dier, hydratatiestatus en gewicht vast te leggen.

Indien er afwijkingen worden gevonden tijdens het pre-anesthetisch lichamelijk onderzoek, moet er overlegd worden met dierenarts.



7.2.4 Pre-emptieve en preventieve analgesie

Pijnstillers moeten tijdig voor de start van de operatie toegediend worden (zie ook paragraaf 6.4, Analgesie). Bij orale toediening van pijnstilling (bv. via het drinkwater [18]) dient deze 12-24 uur (afhankelijk van de werkzame stof) preoperatief [18] gestart te worden. Overleg met de lokale dierenarts bij twijfels of de pijnstilling adequaat is en evalueer het effect van de pijnstilling. Pas de dosering of frequentie van de pijnstilling aan waar dat nodig is, in overleg met de dierenarts en IvD.

7.2.5 Antibiotica

Wanneer kortdurende schone ingrepen (<90 minuten) bij gezonde immunocompetente dieren worden uitgevoerd, is het meestal niet nodig om perioperatief antibacteriële middelen te gebruiken. Het profylactisch gebruik van antibacteriële middelen kan geïndiceerd zijn bij:

- Langdurige operaties;
- Operaties waarbij vreemde voorwerpen worden geïmplant;
- Ingrepen waar de kans op contaminatie groot is (bv. bij breuken in aseptische of geïnfecteerde wonden);
- Operaties waarbij holle organen worden geopend (zoals maag of darm);
- Operaties waarbij de gevolgen van een infectie catastrofaal kunnen zijn [19].

Om een goede plasmaspiegel te verkrijgen moeten de antibacteriële middelen op tijd (bv. 1 uur voor de eerste incisie intraveneus) toegediend worden. Tijdens langdurige ingrepen kan het nodig zijn om de dosis te herhalen om de concentratie van het antibioticum op peil te houden. Of dit nodig is hangt af van de halfwaardetijd van het gebruikte antibioticum.

Voortzetten van de behandeling na de operatie is alleen nodig bij een therapeutische indicatie. Als het antibioticum relevant is voor het experiment, kies het dan zorgvuldig en selectief, in overleg met de dierenarts. Meer informatie over antibioticumbeleid en formularia voor verschillende diersoorten vind je op de website van de KNMVD, dossier diergeneesmiddelen/antibiotica en bij de werkgroep veterinaire antibioticumbeleid [20] [21].

7.2.6 Anesthesie

Algehele anesthesie bij dieren kan verdeeld worden in 4 fasen:

1. Premedicatie;
2. Inductie (=inleiding);
3. Onderhoud;
4. Recovery (= uitleiding).

Premedicatie is de toediening van anesthetica voorafgaand aan de algehele anesthesie. Dit heeft één of meerdere van de volgende doelen:

- Het dier coöperatief gedrag laten vertonen;
- Stress en pijn zoveel mogelijk beperken;
- De dosering van potentieel gevaarlijke farmaca verminderen;
- Voorwaarden scheppen voor een veilige algehele anesthesie;

Naast premedicatie wordt in het veterinaire werkveld ook het begrip sedatie gebruikt. Sedatie betekent echter alleen dat een dier coöperatief gemaakt wordt en dat stress, angst, agressie en pijn zoveel mogelijk vermeden worden. Voor bepaalde metingen is het voldoende dat een dier gesedeerd is en hoeft het niet onder volledige anesthesie. Sedatie wordt dus niet logischerwijze gevolgd door een algehele anesthesie, premedicatie wel.

Anesthesie kan op drie manieren worden toegediend: via een injectie, via een continu intraveneus infuus met anesthetica (CRI- Continuous Rate Infusion) en via inhalatie. Nadelen van de injectieanesthesie zijn de vaak langere recoverytijd en de beperkte mogelijkheid om de diepte van de anesthesie aan te passen. Er kan ook voor een combinatie tussen injectie- en inhalatie anesthesie gekozen worden [6]. De keuze voor het juiste anesthesieprotocol dient te worden afgestemd met de dierenarts en IvD.



7.2.7 Temperatuurregulatie

De temperatuur regel je vanaf het moment van inductie totdat het dier weer actief is en in staat is om zelf te eten en te drinken. Voorkom hypothermie en gebruik warme-lucht-dekens (bv. Bear Huggers), folie, warmteplaten of couveuses. Zorg dat er geen direct contact is met de warmtebron om oververhitting of brandwonden te voorkomen. Controleer regelmatig met de hand de geproduceerde warmteafgifte. Warmtelampen kunnen problemen geven als ze te dicht bij het dier worden geplaatst. Gebruik daarom liever geen warmtelampen bij dieren buiten bewustzijn.

7.2.8 Vochtbalans

Dien rondom de operatie vocht toe om het herstel na de operatie en anesthesie te bevorderen en om te compenseren voor vocht- en bloedverlies tijdens de ingreep. Voor meer gedetailleerde informatie over het toedienen van vocht rondom de operatie, zie 8.4, Vochtbalans en bloedverlies.

7.2.9 Bescherming van de ogen

Bescherm de ogen van het dier met steriele niet-gemedicineerde oogzalf of oogdruppels. Herhaal de toediening elke 20-30 minuten. Bij bepaalde diersoorten kan het dichtplakken van de ogen ook een optie zijn.

7.2.10 Verwijderen van vacht of haren

Verwijder vacht en haren altijd vooraf in de voorbereidingsruimte! Verwijder de haren van een huidoppervlak van minstens 15% groter dan de incisie. De losse haren verwijder je samen met ander organisch materiaal (bv. huidschilfers) van het te opereren gebied. Werk altijd van binnen naar buiten toe.

Een kleine hoeveelheid haren kun je wegnippen. Scheren is vaak handiger. Gebruik daarvoor een scheerapparaat of een tondeuse. Voor een klein huidoppervlak kun je ook ontharingscrème gebruiken. Beperk dan wel de contacttijd en spoel de huid goed af om irritatie te voorkomen. Ontharingscrème kun je niet gebruiken voor grote oppervlaktes omdat het warmteverlies dan te groot is.

7.2.11 Reinigen en desinfecteren van de huid

Bij grote dieren: reinig de huid eerst met een oplossing van desinfecterende zeepoplossing. Desinfecteer vervolgens de huid met drie rondes desinfecterend middel (scrub) (zie tabel 3). Tussendoor spoel je met steriel water, steriele zoutoplossing of 70% alcohol. Breng als laatste een desinfecterende oplossing aan: alcoholische oplossing van chloorhexidine of povidonjodium. Desinfectie begint bij de beoogde plek van de incisie. Vervolgens ga je in concentrische cirkels naar buiten toe. Bij kleine knaagdieren: gezien de relatief schone huid van laboratoriummuizen, ratten en hamsters en de huisvestiging van tegenwoordig, hoeven deze niet van tevoren gereinigd te worden [22][23]. Dit vermindert de kans op hypothermie. Als gouden standaard desinfecteer je de huid van de knaagdieren in 2-3 rondes met desinfectiemiddel (bv. povidon jodium of chloorhexidine) (zie tabel 3) en tussendoor spoel je met alcohol (pas op voor hypothermie) of steriele 0.9% NaCl-oplossing. Dit kun je doen door een steriele wattenstaaf in concentrische cirkels te bewegen vanaf de beoogde plek van incisie naar buiten toe.

Om de kans op hypothermie bij kleine knaagdieren te verkleinen, kan ook de volgende methode worden toegepast: desinfecteer de geschoren huid door deze met een gaasje of wattenstaafje met desinfecterend middel (zie tabel 3 in bijlage 1) drie keer schoon te vegen. Begin steeds centraal, in het midden van het geschoren gebied naar perifeer, richting de niet geschoren huid, dus van schoon naar vuil. Bijvoorbeeld bij een beoogde incisie in de middellijn op de geschoren huid, één keer van rostraal naar caudaal, één keer van caudaal naar rostraal, en nog één keer van rostraal naar caudaal of in een circulaire beweging van binnen naar buiten. Wissel tussendoor van gaasje of wattenstaafje [24].

Gebruik een steriele afdekdoek om een steriel operatieveld te waarborgen en om een infectie van de hechtdraad te voorkomen. Zorg dat de afdekdoek niet nat wordt, want dan is de steriliteit niet meer gewaarborgd en vergroot de kans op hypothermie. Knaagdieren kunnen naast een steriele afdekdoek ook afgedekt worden met transparant huishoudfolie, zoals Press 'n Seal© [25] of Operfilm©.



7.3 Voorbereiding chirurg

De chirurg bereidt zich als volgt voor:

- Draag geen zichtbare juwelen (incl. handjuwelen);
- Draag de nagels kort, ongelakt en zonder kunstnagels [26];
- Draag een chirurgisch mondmasker en haarnetje;
- Was handen en onderarmen, droog ze en desinfecteer ze (tabel 3, bijlage 1).
Voor een juiste handdesinfectie zie de Richtlijn Preoperatieve handdesinfectie van het RIVM [27] en instructievideo op de website van het NC3Rs [16];
- Trek na desinfectie een steriele operatiejas aan en daarna steriele handschoenen. Doe dit volgens instructies van de fabrikant. Het is belangrijk dat ook de onderarmen steriel bedekt zijn;
- Vervang handschoenen tussen operaties;
- Houd de handen altijd boven de werktafel en in het steriele operatiegebied.

De bediening van apparaten en de voorbereiding van dieren wordt in principe altijd door een omloop-assistent uitgevoerd, zodat de chirurg steriel blijft. De verslaglegging gebeurt altijd door de omloop-assistent. Ook assistenten dragen geen zichtbare juwelen en hebben korte nagels, zonder nagellak of kunstnagels.



8.

Peroperatieve zorg

8.1 Monitoring van anesthesiediepte en vitale parameters

Bij de inleiding en tijdens anesthesie wordt de diepte van de anesthesie beoordeeld op basis van beweging, stimulusperceptie en reflexen (ooglid, hoornvlies en tussenteenhuid). De temperatuur, de ademhaling en de circulatie worden continu geobserveerd en op gezette tijden (bij de inleiding, (meermaals) tijdens- en aan het einde van de anesthesie) geregistreerd in het anesthesie- en/of operatieverslag.

Monitoring wordt op de volgende wijze uitgevoerd:

- Observeer de beweging van de borstwand om te beoordelen of de ademhaling regelmatig en rustig is. Te diepe ademhaling kan betekenen dat het dier te diep onder anesthesie is. Te oppervlakkige ademhaling kan te weinig anesthesie betekenen of een teken zijn van pijn. Observeer slijmvlieskleur op de snuit, poten, oren en tong. Hierbij is de gewenste kleur roze, waarbij deze wel afhankelijk is van anesthesieregime. Een bleke kleur kan het gevolg zijn van lage bloeddruk (verlies bloed, anestheticum) of van ondertemperatuur. Een blauwe kleur wordt veroorzaakt door een verhoogde CO₂-spiegel in het bloed.
- Meet de lichaamstemperatuur met een thermoprobe. De gewenste fysiologische temperatuur verschilt per diersoort.

Indien mogelijk wordt bovenstaande monitoring als volgt aangevuld:

- Meet de O₂-saturatie in het bloed met een pulsoxymeter. De saturatie moet tussen de 95 en 100% blijven.
- Meet de hartslag met geschikte apparatuur, zoals een stethoscoop, en pulsoxymeter of een electrocardiograaf (ecg-apparaat). De fysiologische en/of gewenste hartfrequentie is verschillend per diersoort en is afhankelijk van de anesthesie. Overleg hierover met de aangewezen dierenarts.
- Meet de bloeddruk: bij grote dieren via een arteriële lijn, bij kleine dieren met een manchet met dopplerapparaat.
- Monitor de uitgeademde CO₂ met een capnograaf.



8.2 O₂-voorziening

Tijdens een operatie met inhalatieanesthesie bestaat de gas-flow voor de onderhoudsanesthesie uit een combinatie van O₂ en lucht in een verhouding van 1:2. Tijdens de inleiding en recovery kan een gas-flow van 100% O₂ worden gebruikt om een maximale oxygenatie van het bloed veilig te stellen. Ook tijdens een injectieanesthesie is het raadzaam om het dier te voorzien van een O₂/lucht-gift middels een masker, een slang dicht bij de snuit of intubatie indien nodig.

8.3 Thermoregulatie

Tijdens de anesthesie kunnen met name kleine dieren snel warmte verliezen. De lichaamstemperatuur van het dier moet dan ook continu gemonitord worden met een thermoprobe. Toediening van warmte kan middels een warmtematje (met of zonder terugkoppeling), warme-luchtblazers, isolerende bedding, folie, warme-luchtdekens, een verwarmde ruimte of een verwarmd kabinet.

Let erop dat je de dieren niet oververhit en houd ze droog. Zolang een dier immobiel is en geanestheiseerd, is voor de meeste diersoorten 36-38°C aan te bevelen.

Bij het gebruik van warmtematjes waar de thermoregulatie gekoppeld is aan de lichaamstemperatuur gemeten met de thermoprobe, is een regelmatige controle van de positie van de thermoprobe nodig. Zorg ervoor dat er altijd een laag tussen het warmtematje en het dier zit.

8.4 Vochtbalans en bloedverlies

Rondom de procedure is er een verstoorde vocht- en energie-inname, extra verdamping vanuit lichaamsholten, vochtverlies via uitademing (als gas niet bevochtigd wordt tijdens inhalatieanesthesie), bloedverlies en een chirurgische stressrespons.

Knaagdieren zijn door hun kleine formaat en kleinere totale lichaamsvloeistofinhoud zeer kwetsbaar voor vochtverlies en moeten daarin extra ondersteund worden.

Bij kleine dieren dien je vóór, tijdens en/of aan het einde van de operatie subcutaan of intraperitoneaal een warme (lichaamstemperatuur), steriele isotone vloeistof zoals fysiologische zoutoplossing (0,9% NaCl) toe. Bij grote dieren gebruik je hiervoor bij voorkeur een aangelegd infuus (i.v.). In specifieke gevallen kan gebruik worden gemaakt van gebufferde oplossingen (zoals Ringer's lactaat of Hartmann's).

Het intra-operatieve vochtverlies kun je beperken door het operatieveld met steriele isotone vloeistof (op lichaamstemperatuur) te irrigeren. Beheers bloedverlies tijdens chirurgie door bloedingen te coaguleren, cauteriseren, ligeren of anderszins te stoppen (zie 6.6 Hemostase). De vochtregulatie wordt aan de mate van bloedverlies aangepast. Ernstig bloedverlies compenseer je met gebalanceerde kristalloïde oplossingen, plasmavolume expanders, colloïdale infuusvloeistoffen of bloed.

Voorbeelden van vochttherapie:

- Kleine knaagdieren dien je 10-15 ml/kg isotone vloeistof toe via subcutane injectie bv. 0,9% NaCl toegediend [28];
- Ook kun je kleine knaagdieren 0,18% NaCl met 4% dextrose 10-15 ml/kg subcutaan geven [7];
- Grotere dieren geef je als onderhoud rondom de operatie 10-15 ml/kg lichaamsgewicht/uur 0,9% NaCl intraveneus.

Compenseer voor de mate van vochtverlies tijdens de operatie en houd rekening met de duur van de operatie en het totale bloedvolume van het dier. Vloeistoftherapie kan ook toegepast worden om verstoringen in elektrolyten en zuurbase-balans te corrigeren tijdens complexe of langdurige chirurgische ingrepen bij grotere proefdieren. Neem voor het bepalen van een adequaat infuusbeleid contact op met de aangewezen dierenarts.



8.5 Wondsluiting

8.5.1 Naalden

Gebruik a-traumatisch hechtmateriaal. Hierbij is de naald naadloos verbonden met de draad. Losse naalden worden (bijna) niet meer gebruikt, omdat zij relatief veel trauma opleveren door het grote volume dat door het steekkanaal wordt getrokken.

Vrijwel alle naalden zijn gebogen en zijn deel van een cirkel: 2/8, 3/8, 4/8 en 5/8. Hoe langer de naald, hoe meer weefsel je in een steek kan nemen.

Kies bij elke handeling de juiste vorm (doorsnede)

- Ronde naalden hebben geen snijraden en worden gebruikt in zacht weefsel (o.a. peritoneum) en alle holle organen (o.a. darmen, blaas).
- Driehoekige naalden zijn snijdend. De drie snijkanten zorgen voor een makkelijke doorvoer door taaier en stugger weefsel als huid en pezen.
- Bij omgekeerd snijdende naalden, waarbij de punt van de driehoek naar buiten is gericht, bevindt het snijvlak zich aan de convexe zijde (buitenkant) van de naald. Ze geven daardoor minder trauma dan conventionele snijdende naalden.
- Spatulanaalden gebruik je voor oogheelkunde.

8.5.2 Hechtdraad

Hechtdraden worden ingedeeld naar materiaal, draadstructuur en oplosbaarheid.

Materiaal:

- Natuurlijke materialen zijn: zijde, collageen en linnen;
- Minerale hechtdraad is gemaakt van roestvrij staal;
- Synthetisch hechtdraad kan gemaakt zijn van: polylactaat, polypropyleen, polyester, polyamide, etc.

Draadstructuur:

- Een polyfilamente structuur is soepel, heeft een ruwe buitenzijde en heeft daardoor een relatief betrouwbare knoop. Door capillaire werking kunnen bacteriën tussen de draden gaan zitten. Bij doorhalen hebben ze een snijdend effect;
- Een monofilamente structuur is glad, beschadigt minder snel en is lastiger te knopen. De hechtdraad heeft een 'geheugen', waarbij de draad de vorm aanhoudt zoals geplooid in de verpakking. Dit maakt de draad weerbarstig om mee te werken. Deze draad leidt minder tot ontstekingen.

Oplosbaarheid:

- Oplosbare hechtdraad wordt van nature door het lichaam afgebroken. Het is belangrijk om de draad te kiezen met de juiste oplosnelheid in relatie tot de snelheid van genezing van het weefsel. Snel genezende weefsels zijn bv. maag, darm en blaas. Bij kleine knaagdieren en hun snelle wondgenezing voldoet vrijwel elke oplosbare hechting aan de gestelde eisen.
- Onoplosbare hechtdraad gebruik je om te fixeren, bijvoorbeeld bij de huid. Natuurlijke zijde veroorzaakt een vrij sterke weefselreactie; de synthetische producten doen dat minder.

Tabel 1: Soorten oplosbare hechtingen.

	Periode tot behoud van 50% originele trekkracht	Volledige absorptie	Voorbeeld
Snel oplosbare hechtingen	5 dagen	12 dagen	polygalactine
	7 dagen	42 dagen	polyglycolzuur
Matig oplosbare hechtingen	14-21 dagen	2-3 maanden	polyglyconaat
Traag oplosbare hechtingen	28-40 dagen	6 maanden	polydioxanon



8.5.3 Nietjes en krammetjes

Nietjes en krammetjes (Michel suture clips of agraves) worden onder andere gebruikt bij het sluiten van de huid. Voordelen zijn de snelheid waarmee ze aangebracht kunnen worden en het lagere risico dat ze doorgeknaagd worden.

8.5.4 Weefsellijm

Weefsellijm kun je gebruiken om huidwonden met weinig tractie te sluiten na het intradermaal goed tegen elkaar aan brengen van de wondranden (wondappositie) met hechtingen. Bij weefsellijm wordt niet aan de huid getrokken (tractie) en wordt geen schade aan de huid aangebracht, en er is geen risico dat de dieren gaan knagen aan de wondsluitingsmaterialen. Er zijn verschillende soorten weefsellijm in gebruik (bijvoorbeeld cyanoacrylaat) met verschillende eigenschappen, waaronder vloeibaarheid en uithardingsnelheid. Welke je het beste kunt gebruiken hangt af van de locatie van de wond en de ervaring van de chirurg. De gemiddelde droogtijd is zeer kort. Het is wel belangrijk om de lijm op de juiste manier op de wondranden aan te brengen.

Weefsellijm kun je combineren met een andere wondsluiting om meer stevigheid en zekerheid te verkrijgen over sluiting van de wond.

8.6 Verwijderen van hechtingen, nietjes en krammetjes

Niet-oplosbaar hechtmateriaal, nietjes en krammetjes moeten na heling van de wond verwijderd worden. Bij nietjes en krammetjes gebruik je daarvoor een speciale verwijdertang. Meestal is dit na 7-10 dagen.



9.

Postoperatieve zorg

9.1 Fases in de recovery

Na het beëindigen van de operatie laat je de dieren langzaam bijkomen uit de anesthesie. Breng de dieren hiervoor bij voorkeur naar een geschikte recoveryruimte. Deze ruimte is uitgerust om dieren in een rustige en warme omgeving wakker te laten worden en indien nodig van extra zuurstof te voorzien. Daarnaast is de ruimte of kooi zo ingericht dat verwonding tijdens het bijkomen uit anesthesie voorkomen wordt. Veel laboratoriumdieren (kleine zoogdieren en verschillende vogelsoorten) zijn prooidieren. Zorg er dus voor dat er geen roofdieren samen of eerder in dezelfde ruimte zijn gehuisvest. Zet bij voorkeur geen verschillende diersoorten in dezelfde recoveryruimte.

De meeste complicaties van de anesthesie en operatie treden op tijdens de herstelfase [29]. Monitor de dieren intensief tijdens deze fase totdat het bewustzijn volledig is hersteld. Tijdens het bijkomen uit anesthesie keren, als het goed is, alle reflexen terug. Door de reflexen te controleren en op te volgen beoordeel je of het bewustzijnsniveau op een normale manier terugkeert en of er geen complicaties optreden. Monitor en registreer - voor zover mogelijk- de lichaamstemperatuur en de vitale functies: hartfrequentie, hartritme, pols, zuurstofsaturatie, ademhaling, slijmvliezen en capillaire vultijd.

Er worden vier stadia in het terugkeren van het bewustzijn onderscheiden:

4. Bewusteloosheid;
3. Wakker worden;
2. Licht gesedeerd;
1. Normaal functionerend.

In fase 4 en 3 kunnen dieren behoefte hebben aan extra zuurstof. Voor meer informatie over ademhaling, zie paragraaf 9.4, Monitoren van de ademhaling.

Bij knaagdieren zijn de verschillende stadia moeilijk van elkaar te onderscheiden omdat de recovery doorgaans snel verloopt. Houd voor grote dieren de volgende richtlijnen aan:



Stadium 4, bewusteloos

Het dier is nog in de operatieruimte. Het is bewusteloos en ligt op de zij. De meeste reflexen zijn nog onderdrukt of afwezig. Het dier wordt intensief gemonitord (lichaamstemperatuur en vitale functies: hartritme, ademhaling, slijmvliezen, capillaire vultijd, reflexen).

Stadium 3, Wakker wordend

Het dier wordt langzaam wakker onder continue monitoring. De reflexen komen terug, inclusief de slikreflex. Zodra die reflex terug is, wordt het dier, indien van toepassing, geëxtubeerd (verwijderen van de tracheotube). Het dier is nu bewust. De geobserveerde parameters zoals ademhalingsfrequentie en ademhalingswijze, kleur van de slijmvliezen en CRT (capillaire vultijd) vallen binnen de normaalwaarden voor de diersoort. Alle reflexen zijn aanwezig, maar het dier kan zijn lichaamspositie nog niet volledig controleren. Nu kan je het dier naar de recovery ruimte brengen. Leg het dier elke 30 minuten op de andere zijde, om longcongestie te voorkomen. Bewaak het dier van dichtbij en houd het warm.

Stadium 2, Licht gesedeerd

Het dier bevindt zich in de recoveryruimte in zijn verwarmde verblijf (kooi of hok). Het dier kan zichzelf in sternale positie (borstbuik ligging) houden, kan staan of zich voortbewegen. Het dier kan nog wat kenmerken van sedatie vertonen zoals ataxie (coördinatie en evenwichtsproblemen), en er is nog een risico op ondertemperatuur of dehydratie. Controleer minimaal 2 keer per dag vitale parameters, vochtbalans, activiteit, lichaamstemperatuur, produceren van ontlasting en urine, voeropname en wateropname.

Stadium 1, Normaal functionerend

Het dier functioneert volgens verwachting. (De gezondheidstoestand kan gewijzigd zijn ten gevolge van het geïnduceerde diermodel.) In de directe postoperatieve periode controleer je het dier minimaal dagelijks om zeker te weten dat er geen complicaties optreden. De intensieve opvolging duurt totdat er geen klinische symptomen, signalen van pijn, stress of ongerief meer vastgesteld worden.

9.2 Antagoneren anesthesie

Antagonisten zijn stoffen die specifieke effecten van agonisten uit dezelfde klasse stoffen kunnen tegengaan. Bij gebruik van injectie-anesthesie is het advies om te kiezen voor middelen die antagoneerbaar zijn. Door de anesthesie te antagoneren (tegen te gaan met antagonisten) kun je de recoverytijd verkorten en bij ongewenste bijwerkingen kun je de anesthesie opheffen.

9.3 Postoperatieve analgesie

Postoperatieve pijn kan verwacht worden in alle gevallen waarbij het bij mensen ook pijn geeft (analogieprincipe). Kies waar mogelijk voor een multimodale pijntherapie, waarbij je verschillende klassen van pijnstilling combineert om optimale pijnstilling te garanderen. Een juiste timing van het toedienen van de eerste dosis pijnstilling na de operatie is belangrijk om een hiaat in pijnstilling te voorkomen. Sommige opiaten kunnen elkaars werking beïnvloeden (zie paragraaf 6.4, Analgesie). Zo kan de werking van opiaten als sufentanil (full agonist), die gebruikt worden tijdens algehele anesthesie, opgeheven worden door het geven van buprenorfine (partieel agonist) aan het einde van de operatie. Hierdoor wordt postoperatieve pijnstilling voortgezet, maar bijwerkingen (bv ademdepressie door sufentanil) opgeheven. Controleer altijd de effectiviteit van de gegeven pijnstilling en pas het analgesiebeleid aan waar nodig.

Het herkennen van pijn is een eerste vereiste bij elke therapeutische maatregel. Veel diersoorten vertonen pijnsymptomen, die kunnen verschillen naarmate de pijn intenser is en per type pijn (bijv. acute, chronische, neurogene, abdominale en botpijn). Echter prooidieren laten van nature weinig symptomen van pijn zien. Bij hen kan zelfs hevige pijn moeilijk te herkennen zijn. Om te beoordelen of een dier pijn heeft, moet je dan ook bekend zijn met de manieren waarop dieren pijn uiten en welke maten en typen van pijn kunnen optreden tijdens het experiment. Het herkennen van pijn en pijnintensiteit is ook een voorwaarde voor het beoordelen van de effectiviteit van pijnstilling.



Er zijn verschillende methoden beschikbaar om pijn vast te stellen bij dieren op basis van algemene indruk, houding en veranderingen in gedrag. Eén daarvan is het gebruik van grimace scales (overzichten van gezichtsuitdrukkingen van dieren). Deze bestaan onder andere voor knaagdieren, konijnen, katten, schapen, varkens, paarden en koeien.

Nuttige links voor het leren herkennen van pijn en het gebruik van grimace scales zijn te vinden op de NC3Rwebsite [30][31]. Een overzicht van te gebruiken pijntherapie bij proefdieren in verschillende diermodellen is beschikbaar op de website van de GV-SOLAS [11].

9.4 Monitoren van de ademhaling

Bij het beoordelen van de ademhaling let je vooral op de ademhalingsfrequentie, het ademhalingspatroon en de kleur van de slijmvliezen. In fase 4 en 3 van de herstelfase kunnen dieren behoefte hebben aan extra zuurstof om de oxygenatie op pijl te houden. Extra zuurstof dien je toe via een nasaal katheter of door een zuurstofslang die je in de recoverykooi of incubator hangt. Indien mogelijk hef je de anesthesie in deze fase op door toediening van een antagonist. Ook kun je, indien nodig, ademhalingsstimulantia geven. Het is in deze fase belangrijk om regelmatig te controleren of de ademhalingswegen schoon zijn en er geen obstructie aanwezig is. Voor knaagdieren en konijnen, die altijd door de neus ademen, is het extra belangrijk om te voorkomen dat ze bedding inademen of dat de neusademhaling gehinderd wordt door positie van het dier in de recoverykooi.

9.5 Monitoren van de lichaamstemperatuur

Er is in de directe postoperatieve periode nog steeds een risico op onderkoeling. Hypothermie is een van de voornaamste doodsoorzaken tijdens en na de anesthesie. Het kan micro-embolieën veroorzaken, het risico op infecties verhogen en het verlengt de recoverytijd van het dier. Houd daarom de lichaamstemperatuur goed in de gaten. Vanaf het moment dat dieren mobieler zijn en zich kunnen verplaatsen, kan oververhitting worden voorkomen door een deel van het hok of de kooi te verwarmen en een deel niet. Zo kan het dier zelf de gewenste temperatuurzone

kieszen. Verlaag tijdens het bijkomen de omgevingstemperatuur gradueel. Sommige diersoorten hebben er voordeel bij om gedurende een langere periode in een warme omgeving (28-30°C) te verblijven. De muis heeft bijvoorbeeld een thermoneutrale zone van een ongeveer 30°C (zie ook paragraaf 8.3, Thermoregulatie).

9.6 Voorkomen van verwondingen

Dieren zijn soms onrustig als ze uit de anesthesie bijkomen en hebben niet direct controle over hun bewegingen. Ze kunnen zichzelf verwonden of in een verkeerde houding of positie terecht komen. Om verwondingen te voorkomen bij met name grote dieren zorg je voor een passende bescherming voor het dier (bv. wanden van het hok bekleden met dikke, afwasbare kussens). Zolang de dieren weinig bewegen of immobiel zijn, is voor knaagdieren en konijnen synthetisch schapenvel (vetbed) een geschikt beddingmateriaal. Het is warm en zacht en voorkomt aspiratie van bedding in de neus. Als alternatief kunnen babybedmatten of luiers gebruikt worden. Controleer en corrigeer de positie van het dier zodanig dat de ademhalingswegen steeds vrij blijven. Bied knaagdieren nestmateriaal aan afkomstig uit de eigen kooi.

9.7 Vochtbalans en nutritionele ondersteuning

Geef de dieren hun normale dieet of extra nutritionele ondersteuning. Kies je voor een aangepast dieet, begin daar dan op tijd mee, zodat je vooraf kunt controleren of ze het andere dieet accepteren (zie ook 7.2.2, Voeding en vasten). Indien nodig kun je voedingssupplementen aanbieden. Er zijn verschillende energiedieetvoeders en recoveryvoeders op de markt, speciaal voor de postoperatieve periode (bijvoorbeeld: Critical Care® voor konijnen, H₂O diet gels voor knaagdieren, EmerAid Intensive Care Omnivore®). Overleg het gebruik hiervan met de dierenarts of de IvD.

Indien nodig kun je overgaan op handmatige voeding, om de voedselopname te stimuleren. Dit is vooral belangrijk bij diersoorten die gevoelig zijn voor anorexie en postoperatieve ileus, zoals konijnen. Bij knaagdieren kun je voer aanbieden op de bodem van de kooi in een toegankelijke vorm (bijv. geweekt, gels, etc.). Om te controleren of de dieren voldoende eten en drinken, kun je voer en drinkflessen wegen, naast het wegen van de dieren zelf.



In de directe postoperatieve periode kunnen dieren gevoelig zijn voor uitdroging. Als je vochtverlies verwacht of het aannemelijk is dat dieren minder gaan drinken, dien je standaard vocht toe. Is er al een infuus geplaatst tijdens de operatie, dan kan je overwegen om dit tijdelijk te laten zitten. Weeg de voordelen hiervan wel af tegen de nadelen, zoals eventuele noodzaak voor individuele huisvesting of beperken van bewegingsvrijheid om schade aan het infuus te voorkomen. Monitor vochtbalans op basis van klinische symptomen, zoals diepliggende ogen, verminderde huidturgor en droge slijmvliezen. Bij knaagdieren is met name het verlies van huidturgor een teken van ernstige uitdroging (ongeveer 10% lichaamsgewichtverlies door vochtverlies). Bij ernstige uitdroging geef je, in overleg met de dierenarts, vochttherapie. Vermoed je of is er sprake van hypoglycemie, dan dient een dextroseoplossing gegeven te worden. Stem het infuusbeleid altijd af met de aangewezen dierenarts.

9.8 Welzijnsmonitoring

Houd de dieren op een passende wijze in de gaten, maar zit ze niet in de weg. Ook dierverzorgers met de beste bedoelingen kunnen door de dieren gezien worden als een bedreiging. Videomonitoring met webcams of wildcamera's kan een oplossing zijn om het gedrag van de dieren in de postoperatieve periode te monitoren. Je kunt er meerdere dieren op afstand mee monitoren, ook 's nachts (belangrijk voor schemer- en nachtdieren, tijdens hun actieve periode). Een dergelijk systeem is eenvoudig op te zetten en relatief goedkoop.



10.

Bijhouden van records

Tijdens de anesthesie, de operatie en de postoperatieve recovery houd je verslagen bij over je bevindingen tijdens de operatie. De geobserveerde vitale parameters en de gebruikte medicatie en anesthetica worden genoteerd. Ook worden alle bijzonderheden die zich voordoen tijdens de procedure genoteerd. In bijlage 3 tref je een voorbeeld van een anesthesieverslag en een recovery verslag. Voor de welzijnsbewaking gebruik je scoringslijsten waarin de te verwachten klinische symptomen en de humane eindpunten duidelijk beschreven zijn.



11.

Referenties

1. *Wet op de dierproeven*. [Online]. Available: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0003081/2021-07-01>
2. 3Rs CentreULS, IvD-platform, 'Handreiking voor een leven lang leren in het dierexperimenteel onderzoek'. Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad). Accessed: May 17, 2022. [Online]. Available: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/documenten/publicatie/19/25/leven-lang-leren/lven-lang-leren>
3. G. Imber, *Genius on the edge: the bizarre double life of Dr. William Stewart Halsted*. New York, NY: Kaplan Pub, 2010.
4. LASA, 'Guiding Principles for Supervision and Assessment of Competence as required under EU and UK legislation'. A report by the LASA Education, Training and Ethics Section, 2nd edition 2016. [Online]. Available: www.lasa.co.uk/publications
5. Marcel I. Perret-Gentil, 'Rodent Surgery Application of Aseptic Technique and Perioperative Care'. Laboratory Animal Resources Center (LARC), The University of Texas at San Antonio. Accessed: May 17, 2022. [Online]. [rodent-surgery-application-of-aseptic-technique-and-1189315](https://www.larc.tsa.utexas.edu/rodent-surgery-application-of-aseptic-technique-and-1189315)
6. P. A. Flecknell, *Laboratory animal anaesthesia*, Fourth edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier, 2016.
7. Richard E. Fish, *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals*. Elsevier, 2008. doi: 10.1016/B978-0-12-373898-1.X5001-3.
8. Nationaal Comité advies dierproevenbeleid (NCad), 'Voorkómen, herkennen en bestrijden van pijn bij proefdieren.' NCad, May 17, 2016. [Online]. Available: <https://www.ncadierproevenbeleid.nl/adviezen-ncad/documenten/rapport/2016/5/17/ncad-advies-pijn>
9. P. L. Foley, L. V. Kendall, and P. V. Turner, 'Clinical Management of Pain in Rodents', *comp med*, vol. 69, no. 6, pp. 468–489, Dec. 2019, doi: 10.30802/AALAS-CM-19-000048.
10. A. Gottschalk and D. S. Smith, 'New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia', *Am Fam Physician*, vol. 63, no. 10, pp. 1979–1984, May 2001.
11. Margarete Arras, Kristianna Becker, Alessandra Bergadano, Mattea Durst, Eva Eberspächer-Schweda, Thea Fleischmann, Jörg Haberstroh, Paulin Jirkof, Martin Sager, Claudia Spadavecchia, Daniel Zahner, and Margarete Arras, 'Pain management for laboratory animals'. Gesellschaft fuer Versuchstierkunde -



- Society for Laboratory Animal Science (GV-SOLAS), Jul. 2020. [Online]. Available: https://www.gv-solas.de/ausschuss_liste/pain-management-for-laboratory-animals-july-2020/
12. G. G. Belozerskaya et al., 'Local hemostatics (A review)', *Pharm Chem J*, vol. 40, no. 7, pp. 353–359, Jul. 2006, doi: 10.1007/s11094-006-0126-3.
 13. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE AND EUROPEAN UNION, DIRECTIVE 2010/63/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 2010. [Online]. Available: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&from=EN>
 14. Maximilian Busch, Hohenpeissenberg; et al., 'Species-appropriate housing of laboratory rats'. Gesellschaft fuer Versuchstierkunde - Society for Laboratory Animal Science (GV-SOLAS), Dec. 2019.
 15. Heinz Brandstetter, Martinsried et al., 'Planning and Organization of Laboratory Animal Housing Units and Laboratories'. Gesellschaft fuer Versuchstierkunde - Society for Laboratory Animal Science (GV-SOLAS), Jun. 01, 2019. [Online]. Available: https://www.gv-solas.de/ausschuss_liste/planning-and-organization-of-laboratory-animal-housing-units-and-laboratories-2021/
 16. 'Aseptic Technique', RAT (*Research Animal Training*). <https://researchanimaltraining.com/article-categories/aseptic-technique/>
 17. J. A. Obernier and R. L. Baldwin, 'Establishing an Appropriate Period of Acclimatization Following Transportation of Laboratory Animals', *ILAR Journal*, vol. 47, no. 4, pp. 364–369, Jan. 2006, doi: 10.1093/ilar.47.4.364.
 18. J. C. Ingrao, R. Johnson, E. Tor, Y. Gu, M. Litman, and P. V. Turner, 'Aqueous stability and oral pharmacokinetics of meloxicam and carprofen in male C57BL/6 mice', *J Am Assoc Lab Anim Sci*, vol. 52, no. 5, pp. 553–559, Sep. 2013.
 19. British Small Animal Veterinary Association (BSAVA), 'Responsible use of antibacterials', Jan. 2022. <https://www.bsava.com/Resources/Veterinary-resources/Position-statements/Responsible-use-of-antibacterials>
 20. Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMD), 'Antibiotica'. <https://www.knmvd.nl/dossier/diergeneesmiddelen/antibiotica>
 21. Werkgroep Veterinair Antibioticabeleid (WVAB), 'WVAB'. <https://www.wvab.nl/>
 22. J. M. Del Valle et al., 'Comparison of Aqueous and Alcohol-based Agents for Presurgical Skin Preparation Methods in Mice', *J Am Assoc Lab Anim Sci*, vol. 57, no. 4, pp. 401–414, Jul. 2018, doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-17-000128.
 23. B. L. Kick, S. Gumber, H. Wang, R. H. Moore, and D. K. Taylor, 'Evaluation of 4 Presurgical Skin Preparation Methods in Mice', *J Am Assoc Lab Anim Sci*, vol. 58, no. 1, pp. 71–77, Jan. 2019, doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000047.
 24. dr. Luo, Charles River Laboratories, 'Desinfectie huid bij knaagdieren'.
 25. K. M. Emmer, N. A. Celeste, W. A. Bidot, M. I. Perret-Gentil, and R. A. Malbrue, 'Evaluation of the Sterility of Press'n Seal Cling Film for Use in Rodent Surgery', *J Am Assoc Lab Anim Sci*, vol. 58, no. 2, pp. 235–239, Mar. 2019, doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-18-000096.
 26. Werkgroep Infectie Preventie, 'Algemene voorzorgsmaatregelen Persoonlijke hygiëne medewerker'. Dec. 2014. [Online]. Available: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/141219%20Persoonlijke%20hygiëne%20medewerker-versie%20DEFINITIEF.pdf>
 27. Werkgroep Infectie Preventie, 'Beleid reiniging desinfectie en sterilisatie'. Jul. 2004. [Online]. Available: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/170329%20Beleid%20Reiniging%20desinfectie%20en%20sterilisatie-disclaimer%20def.pdf>
 28. Animal Care and Use Committee, Johns Hopkins University, 'Survival Surgery Procedures: Rodents'. <https://web.jhu.edu/animalcare/procedures/survival-rodents.html#fluid>
 29. D. C. Brodbelt et al., 'The risk of death: the confidential enquiry into perioperative small animal fatalities', *Vet Anaesth Analg*, vol. 35, no. 5, pp. 365–373, Sep. 2008, doi: 10.1111/j.1467-2995.2008.00397.x.
 30. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs), 'Guidance Analgesia', *Analgesia*, Jul. 01, 2014. <https://www.nc3rs.org.uk/3rs-resources/analgesia>
 31. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs), 'Welfare assessment: Grimace scales', Grimace scales. <https://nc3rs.org.uk/3rs-resources/grimace-scales>

Bijlage 1

Desinfectie, sterilisatie en aseptiek

Tabel 1. Desinfectie van harde oppervlakken

Verwijder contaminatie/organisch materiaal voor toepassing van een desinfectans. Raadpleeg altijd de gebruikershandleiding van de fabrikant.

Werkzame stof	Voorbeelden	Opmerkingen
Alcohol 70-90%	Ethanol	Contacttijd van 15 minuten. Besmette oppervlakken hebben meer contacttijd nodig voor goede desinfectie.
Oxidatie mbv organische zouten en zuren	Virkon-S	Gebruiksconcentratie is 1%. Contacttijd 5 minuten. Virucide bij 0.5%, Bactericide en fungicide bij 1%. Virkon-S heeft geen residu werking en is niet schadelijk voor het milieu. Er zijn geen bewijzen van bacteriële resistentie.
Chloorhexidine	Hibiscrub ©, Hibiclens ©, Nolvasan ©	Aanwezigheid van organische materiaal heeft geen invloed op de effectiviteit. Snel bactericide en effectief tegen veel virussen.
Glutaaraldehyde	Cidex ©, Cetylcide ©	Snelle desinfectie van oppervlakken. Een 2% oplossing werk bactericide, fungicide, en virucide binnen 10 minuten bij 20°C. Bacteriële resistentie kan optreden.
Chlorine	Natriumhypochloriet (Clorox © 10%), Chlorine dioxide (Clidox ©)	Corrosief, Chlorine moet vers bereid worden. Contacttijd 3-5 minuten.
Fenolen	Lyorthol®	Fenolderivaten hebben, mits oppervlak niet gecontamineerd, een bactericide, tuberculocide en fungicide eigenschappen. Ze zijn niet werkzaam tegen sporen, hydrofiele virussen en Hepatitis B virus. Toxisch voor huid en slijmvliezen. Desinfectansresten goed af- wegspoelen

Tabel 2. Sterilisatiemethoden (Volg altijd de gebruikershandleiding van de fabrikant).

Werkzame stof	Voorbeelden	Opmerkingen
Stoomsterilisatie	Autoclaaf	Effectiviteit afhankelijk van temperatuur, druk en tijd. Volg instructies van de fabrikant.
Dry heat	Hot-beat sterilisator, Dry chamber	Instrumentarium moet afkoelen voor contact met het dier. Hot beats steriliseren de tip van het instrumentarium. Deze snelle manier van steriliseren is zeer geschikt voor sterilisatie tijdens batch chirurgie.
Gassterilisatie	Waterstofperoxide (Deconlock®), Ethyleen oxide	Voor materialen die niet geautoclaveerd kunnen worden. Na uitgassen het instrumentarium goed laten ontgassen. De gassen zorgen voor irritatie aan organisch weefsel.

Tabel 3. Hand- en huiddesinfectie

Werkzame stof	Voorbeelden	Opmerkingen
Chloorhexidine	Hibiscrub ©, Hibitane © Sterilon (handdesinfectie chirurg)	Aanwezigheid van organische materiaal heeft geen invloed op de effectiviteit. Snel bactericide (Gram positieve en in mindere mate Gram negatieve bacteriën). Het is vrijwel niet virucide. Het hecht zich aan de huid en blijft minstens 6 uur chemisch actief.
Iodophoren (Povidon jodium)	Betadine© (scrub)	Verminderd werkzaam in aanwezigheid van organisch materiaal. Bactericide, virucide en fungicide. Werkzaam na 2 minuten wassen.
Alcohol 70-90%	Ethanol	Gebruik van alleen alcohol is niet voldoende om hand en huid te desinfecteren. Verminderd werkzaam in aanwezigheid van organisch materiaal. Snelwerkend bactericide, fungicide, virucide. Ethanol 70% doodt binnen 10 seconden de meeste vegetatieve bacteriën en binnen 1 minuut zowel lipofiel als hydrofiele virussen. Pas op met gebruik van alcohol bij kleine dieren in verband met hypothermie.
Isopropylalcohol	Sterillium (Handdesinfectie chirurg)	Contacttijd: 1,5 minuut. Werkt bactericide, fungicide en virucide. Werkt alleen tegen lipofiele virussen.

Tabel 4: Regels voor aseptisch werken

Regel	Reden
Leden van het operatieteam blijven binnen de steriele zone.	Door buiten de steriele zone te komen kan kruisbesmetting optreden.
Praten wordt tot een minimum beperkt.	Door praten komen vochtdruppeltjes geladen met bacteriën vrij.
Bewegingen in de operatiekamer wordt door alle personeel tot een minimum beperkt: alleen noodzakelijk personeel mag op de operatiekamer aanwezig zijn.	Bewegen in de operatiekamer kan de luchtstroom verstoren en resulteren in kruisbesmetting.
Personeel die hun handen en onderarmen niet gewassen en gedesinfecteerd hebben reiken niet over steriele gebieden.	Stof, pluisjes of andere dragers van bacteriële contaminatie kunnen op het steriele gebied vallen.
Teamleden die gewassen en gedesinfecteerd zijn steeds naar elkaar en het steriele gebied gericht.	De rug van een teamlid wordt niet als steriel beschouwd, ook niet wanneer een wikkelschort wordt gedragen.
Instrumenten/apparatuur die tijdens de operatie gebruikt worden moeten gesteriliseerd worden.	Niet-steriele instrumenten kunnen een bron van kruisbesmetting vormen.
Gewassen en gedesinfecteerd personeel raken alleen gesteriliseerde dingen aan: niet-gewassen en gedesinfecteerd personeel raken alleen niet-steriele dingen aan.	Niet-gewassen en gedesinfecteerd personeel en niet-steriele dingen kunnen een bron van kruisbesmetting zijn.
Als de steriliteit van iets betwijfeld wordt, wordt het als gecontamineerd beschouwd.	Niet-steriele, gecontamineerde apparatuur/instrumenten kunnen een bron van kruisbesmetting zijn.
Steriele tafels zijn alleen steriel op tafelhoogte.	Dingen die over de tafelrand hangen worden als niet-steriel beschouwd, omdat ze buiten het gezichtsveld van de chirurg zijn.
Jassen/schorten zijn steriel vanaf het midden van de borst tot je middel en van gehandschoende hand tot ca 5 cm boven de elleboog.	De achterkant van de jassen/schorten wordt niet als steriel beschouwd, zelfs als het een wikkelschort betreft.
Doeken die instrumententafels of de patiënt bedekken, moeten vocht-proof zijn.	Vocht draagt bacteriën van een niet-steriel oppervlakte over naar steriele oppervlaktes ('strikethrough' contaminatie)
Als een steriel object de afdichtrand van het zakje waar het in zit tijdens het openen aanraakt, wordt het als gecontamineerd beschouwd.	Eenmaal geopend, zijn afdichtranden van zakjes niet steriel.
Steriele dingen in een beschadigde of natte verpakking worden als gecontamineerd beschouwd.	Contaminatie kan optreden door geperforeerde verpakkingen of vormen 'strikethrough' contaminatie door vocht.
Handen mogen niet in de okselregio gevouwen worden: ze worden voor het lichaam boven je middel in elkaar gevouwen.	De okselzone van de jas/schort wordt niet als steriel beschouwd.
Als het operatieteam de operatie zittend begint, moeten zij blijven zitten totdat de operatie klaar is.	Het operatiegebied is alleen van tafelhoogte tot de borst steriel. Beweging van zittend naar staand tijdens de operatie kan kruisbesmetting verhogen.

Bron: Theresa Welch Fossum. *Small Animal Surgery*, 5th revised edition. Chapter 1, 2019.

Bijlage 2

Pre-anesthetisch lichamelijk onderzoek – richtlijnen

Aan de hand van pre-anesthetisch onderzoek wordt beoordeeld of een dier gezond is en of er eventueel een anesthesierisico aanwezig is.

Een volledige pre-anesthetisch lichamelijk onderzoek, is niet altijd mogelijk vanwege de grootte, huisvesting en bijkomende stress van het te onderzoeken dier.

De volgende parameters dienen minimaal beoordeeld worden:

- diersoort (en ook ras/stam)
- leeftijd
- geslacht
- lichaamsgewicht
- algemene toestand
- ademhaling (type & frequentie)
- gedrag
- alertheid
- voedingstoestand (BCS - body condition score, zie onderaan schema BCS)

Indien het dier wel klinisch onderzocht kan worden (zonder dat het te veel stress geeft), zijn ook de volgende parameters van belang:

- ademhaling (type & frequentie) en longauscultatie
- pols, hartfrequentie en hartauscultatie
- temperatuur
- slijmvlies, evt. CRT (capillair refill time)
- huid (turgor) en hydratatiestatus
- lymfeknopen
- evt. aanvullend onderzoek (bloed, urine)

Het dier wordt uiteindelijk geclassificeerd volgens de ASA-classificatie, zoals hieronder te zien is in de tabel. Over het algemeen zullen proefdieren meestal in categorie ASA 1 vallen.

Category	Physical Status
ASA 1	Normal healthy patient
ASA 2	Patient with mild systemic disease
ASA 3	Patient with severe systemic disease that is not a constant threat to life
ASA 4	Patient with severe systemic disease that is a constant threat to life
ASA 5	Moribund patient not expected to survive with or without surgery

Ref: American Society of Anesthesiologists.



BC 1

- Mouse is emaciated.
- *Skeletal structure extremely prominent; little or no flesh cover.*
 - *Vertebrae distinctly segmented.*



BC 2

- Mouse is underconditioned.
- *Segmentation of vertebral column evident.*
 - *Dorsal pelvic bones are readily palpable.*



BC 3

- Mouse is well-conditioned.
- *Vertebrae and dorsal pelvis not prominent; palpable with slight pressure.*



BC 4

- Mouse is overconditioned.
- *Spine is a continuous column.*
 - *Vertebrae palpable only with firm pressure.*



BC 5

- Mouse is obese.
- *Mouse is smooth and bulky.*
 - *Bone structure disappears under flesh and subcutaneous fat.*

A "+" or a "-" can be added to the body condition score if additional increments are necessary (i.e. ...2+, 2, 2-...)

Ref: Laboratory Animal Science, Vol 49, No 3, June 1999.

Bijlage 3

**Voorbeeld anesthesieverslag
knaagdieren en konijnen**

Anesthesieverslag knaagdieren en konijnen

Datum			Pre-anesthetische checklijst (voorbeelden)		Check	Opmerkingen		
WP nummer			gesteriliseerde instrumenten/wegwerpartikelen/doeken/handschoenen					
Soort, Stam			PPE					
Man/vrouw			Anesthesie medicatie/apparatuur					
Dier ID			analgesie medicatie					
Dier registratie nr			warmtemat + temperatuurprobe					
Gewicht (gram)			pulse oximeter					
Chirurg 1			voorverwarmde vloeistoffen					
Chirurg 2			oogzalf					
Assistent			scheerapparaat					
			desinfecteermiddel					
Anesthesie	dosering	volume	route	tijd				
medicatie								
medicatie								
medicatie								
Analgesie	dosering	volume	route	tijd				
medicatie								
medicatie								
medicatie								
Vloeistoffen	volume	route	tijd					

middel								
Monitoring								
tijd	procedure	hartfre- quentie	ademfrequentie/ patroon	kleur mucosa	SpO2	lichaamstemp.	reflexen	opmerkingen
start chirurgie								
x								
x								
eind chirurgie								

Bijlage 4

Voorbeeld anesthesieverslag en
vochtregistratie grote dieren

Vochtregistratie grote dieren tijdens operaties

Vochtregistratie OK van WP X												
Diernummer:												
Datum:												
Gewicht:												
Perfusoren:												
Extra medicatie:												
Infusie vochtbeleid:												
	IN						UIT					
Tijd	Infuus A	Infuus B	Middel 1	Middel 2	Middel 3	Middel 4	Totaal in	Urine	Bloedverlies	Overige verliezen	Totaal uit	Netto balans
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
							0				0	0
Totaal:							0				0	0
Gem/uur:									#Deling door 0			

Bijlage 5

Voorbeeld welzijnsregistratie

Bijlage 6

Stappenplan perioperatieve zorg

Algemene voorbereiding

- Lees de Code of Practice.
- Controleer bevoegdheden en competenties van deelnemers.

Preoperatieve fase**Vorbereiding faciliteiten, apparatuur en instrumenten**

- Bereid de voorbereidingsruimte, de operatiekamer, de recoveryruimte en de operatie voor. Zorg voor aparte ruimtes voor voorbereiding, de operatie en de recovery. Zorg dat de operatiekamer en voorbereidingsruimte doelmatig ingericht zijn. Verwijder alles wat je niet nodig hebt voor de operatie uit de ruimtes.
- Zorg dat de operatieruimte schoon is.
- Zorg dat alle benodigdheden aanwezig zijn in voldoende hoeveelheid. Maak hiervoor eventueel gebruik van een checklist.
- Zorg dat het instrumentarium en te gebruiken materiaal schoon en steriel zijn. Check sterilisatiedata. Gebruik voor elk dier een nieuwe set schone en gesteriliseerde materialen.
- Check houdbaarheidsdatum en aanprikdata medicatie.
- Check dosering anesthesie en eventuele andere toe te dienen middelen
- Check werkzaamheid apparatuur (warmtematjes, thermoprobe, beademingsapparatuur, verdamper,...)
- Zorg voor formulieren voor het bijhouden van een anesthesie/operatieverslag.
- Regel een omloop-assistent.

Vorbereiding van het dier

- Acclimatisatie en habituatie: Zet knaagdieren 1-2 dagen voor de operatie in een schone kooi.
- Voeding en vasten: Check of dier nuchter gezet moet worden, en zorg voor (gewenning aan) adequate post-operatieve voeding.
- Pre-anesthetisch onderzoek: Check de algemene gezondheidstoestand van het dier (aan hand van richtlijn) voorafgaand aan de inductie van anesthesie. Weeg het dier.
- Geef Pre-emptieve en preventieve analgesie om hyperalgesie en een verlaagde pijndrempel postoperatief te voorkomen. Zorg voor voldoende pijnstilling voor en tijdens de operatie.
- Geef antibiotica indien dit beschreven is in het werkprotocol.

Anesthesie van het dier

- Breng het dier onder anesthesie volgens het protocol in de voorbereidingsruimte
- Zorg dat de luchtwegen vrij zijn. Check de positie van het dier tijdens de inductie regelmatig.
- Zorg voor zuurstofvoorziening.
- Monitor de lichaamstemperatuur vanaf inductie: houd het dier op lichaamstemperatuur. Let ook op oververhitting (brandwonden).
- Voorkom uitdroging van de ogen (bv. zalf, druppels): Breng bv. oogzalf aan en herhaal indien nodig.
- Verwijder vacht/haren.
- Breng het dier naar de operatieplek.

Vorbereiding chirurg en assistent(en)

- Verwijder alle zichtbare juwelen en zorg voor korte nagels (zonder nagellak of kunstnagels).
- Draag een mondmasker en haarnetje.
- Was en desinfecteer je handen (en onderarmen).
- Trek een steriele operatiejas en steriele handschoenen aan. Bedek ook de onderarmen steriel.

Vorbereiding operatie

- Laat de voorbereiding van de dieren door de omloop-assistent uitvoeren:
- Reinig de huid bij grote dieren eerst met een desinfecterende zeepoplossing.
- Desinfecteer de huid.
- Dek het dier af met steriele afdekdoek(en) of plastic folie.
- Laat de bediening van apparaten en het invullen van operatie/anesthesieverslagen over aan de omloop-assistent.
- Vervang handschoenen tussen operaties door en in het geval van het doorbreken van de aseptiek.
- Controleer de diepte van de anesthesie.
- Zorg voor een goede vochtbalans van het dier.

Tijdens de operatie

- Monitor en registreer de anesthesiediepte en de vitale parameters
- Zorg voor zuurstofvoorziening: ook tijdens injectieanesthesie.
- Monitor de lichaamstemperatuur.
- Voorkom uitdroging van weefsels.
- Stelp bloedingen tijdens de chirurgie.

Einde operatie

- Controleer of de wonden goed gesloten zijn.
- Verwijder bloedresten/ debris. Breng indien nodig wondspray/ verbandspray aan op de operatiewond of plaats een verband.
Beëindig de anesthesie. In het geval van injectieanesthesie: Antagoneer de anesthesie. Bij inhalatieanesthesie: stop de toediening van de anesthesie. Geef nog steeds zuurstof.
- Geef de juiste analgesie in de periode na de operatie.
- Monitor het dier tot deze volledig bij bewustzijn is. Controleer de reflexen en monitor de vitale functies. Blijf ook de lichaamstemperatuur monitoren. In geval van intubatie: Verwijder de tracheotube als de slikreflex is teruggekeerd.
- Laat het dier wakker worden in een verwarmde ruimte met mogelijkheid tot zuurstofvoorziening.
- Zet geen verschillende diersoorten in dezelfde ruimte.

- Zorg dat de luchtwegen vrij zijn:
- Check de positie van het dier in de recoverybox/ruimte regelmatig.
- Zorg voor een geschikte onderlegger tijdens de recoveryperiode bij neus-ademers
- (bv. synthetisch schaapsvacht)
- Voorkom verwondingen bij grote dieren. Zorg dat de dieren wakker worden in een beschermde omgeving waarbij ze zichzelf niet kunnen verwonden.
- Houd een recoveryverslag bij.

Terugplaatsen in de stal of dierkamer

- Voorkom dat het dier zichzelf verwondt.
- Zorg voor een goede vochtbalans en nutritionele ondersteuning. Monitor vochtbalans op basis van klinische symptomen (diepliggende ogen, verminderde huidturgor, droge slijmvliezen). Bij vermoedens van uitdroging: Contacteer de dierenarts. Weeg het dier regelmatig post-operatief om het herstel te monitoren.
- Bied het voer op een toegankelijke manier aan.
- Monitor het welzijn ook de dagen na de ingreep intensiever en leg dit bv vast in een welzijnsscorelijst. Maak bijvoorbeeld gebruik van webcams of wildcamera's.
- Monitor het effect van de analgesie voor en na toediening van een nieuwe dosis.
- Verwijder hechtingen na heling van de wond.



Contactgegevens

Nationaal Comité advies dierproevenbeleid

Postbus 93118 | 2595 AL Den Haag

Mail: ncad@rvo.nl | website: ncadierproevenbeleid.nl