Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/193837

File ID	193837
Filename	Samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Optimizing strategies in gastrointestinal surgery
Author	M.S. Vlug
Faculty	Faculty of Medicine
Year	2010
Pages	192

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/361057

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Samenvatting

In dit proefschrift zijn de verschillende aspecten van de abdominale chirurgie voor benigne en maligne ziekten belicht. Het doel van deel I was om de klinische en functionele uitkomsten van abdominale chirurgie in patiënten met ulceratieve colitis (UC) en familiare adenomateuze polyposis (FAP) te evalueren. Deel II had tot doel om de effecten van twee belangrijke ontwikkelingen binnen de electieve abdominale chirurgie te evalueren.

Chirurgie voor Ulceratieve Colitis en Familiaire Adenomateuze Polyposis (deel I)

Hoofdstuk 1 beschrijft een pilot-studie. In deze studie is bepaald of het type operatie, open dan wel laparoscopisch, en de volgorde van devascularisatie in een laparoscopische colectomie, de intestinale barrière functie, de lokale inflammatoire respons en klinische uitkomsten beïnvloedt. Tweeëntwintig electief geplande laparoscopische colectomie patiënten, zijn gerandomiseerd naar rechts- of linkszijdig starten met devasculariseren. Achttien patiënten, gepland voor open chirurgie, dienden als prospectieve controle groep. Ter bepaling van de intestinale barrière functie is de excretie van 'intestinal fatty acid binding protein' (I-FABP; een maat voor mucosale schade en ischemie) preoperatief en op postoperatieve dagen 1, 3 en 7 in de urine gemeten. Na verwijdering van het resectie preparaat is een lymfklier uit het mesenterium geoogst om de expressie van mediator-gerelateerde inflammatie genen te bepalen door middel van Multiplex Ligation Probe Amplification. De excretie van I-FABP bleek na een rechtszijdige start significant in de tijd te zijn toegenomen (P=0.002). In deze groep was I-FABP significant verhoogd op de postoperatieve dagen 1 en 3 ten opzichte van preoperatieve waarden (P=0.011 en P=0.001, respectievelijk). De expressie van inflammatoire mediator-gerelateerde genen en morbiditeit was niet verschillend tussen de drie benaderingen. De conclusie van deze pilot-studie is dat een rechtszijdige benadering bij een laparoscopische colectomie geassocieerd is met meer mucosale intestinale schade.

Hoofdstuk 2 beschrijft een prospectieve studie om de prevalentie van dysplasie in ulceratieve colitis (UC) geopereerde patiënten te bepalen. Een in 2007 verschenen systematisch review suggereerde dat patiënten met UC na een proctocolectomie met ileoanale pouch (IPAA) het risico blijven houden op het ontwikkelen van dysplasie of een carcinoom in de IPAA of rectale cuff. Patiënten die tussen 1988 en 2008 geopereerd zijn in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam met bewezen dysplasie of carcinoom in hun resectiepreparaat zijn uitgenodigd voor een surveillance endoscopie. Vierenzestig patiënten kwamen in aanmerking, waarvan 44 patiënten (gemiddelde leeftijd 49 jaar) de surveillance endoscopie hebben ondergaan. De gemiddelde tijd tussen de operatie en surveillance was 8.6 (mediaan 7.9, range 1-19) jaar. Bij 2 patiënten is laag-gradige dysplasie gevonden (4.5%). De conclusie is dat het risico voor het ontwikkelen van dysplasie in de IPAA laag is. Het is daarom niet duidelijk of routinematige surveillance naar dysplasie in de IPAA noodzakelijk is.

Seksuele disfunctie na een proctocolectomie met IPAA komt vaak voor. Deze complicatie kan een grote impact hebben, omdat de meeste patiënten jong en seksueel actief zijn. De

belangrijkste lichamelijke verandering in reactie op seksuele prikkels is een toename van doorbloeding van de geslachtsdelen. De genitale respons kan worden vastgesteld door het meten van de doorbloeding van de vaginawand. Dit wordt gedaan door middel van een vaginale fotoplethysmograaf en wordt uitgedrukt als vaginale pulse amplitude (VPA). Het doel van de in **hoofdstuk 3** beschreven studie was om te bepalen of een proctocolectomie met IPAA geassocieerd is met schade aan de autonome zenuwen in het kleine bekken. Deze schade is geobjectiveerd door het meten van VPA tijdens zowel visuele als vibrotactiele seksuele stimulatie, en door het afnemen van gevalideerde vragenlijsten om veranderingen te detecteren in de subjectieve indices van de seksuele functie. Acht patiënten (mediane leeftijd 37 jaar) ondergingen een pre- en postoperatieve meting. VPA analyse liet postoperatief een significante reductie zien van vaginale vasocongestie tijdens seksuele stimulatie (P=0.012). Subjectieve seksuele opwinding en zelf geschatte vaginale lubricatie tijdens het experiment, en gerapporteerd psychologisch en seksueel functioneren waren pre- en postoperatief niet verschillend. De conclusie van deze studie is dat de vaginale vasocongestie na IPAA significant afneemt. Dit duidt erop dat de seksuele disfunctie die vaak optreedt na deze ingreep wordt veroorzaakt door schade aan de autonome zenuwen in het kleine bekken of door partiële devascularisatie van de vagina.

Het is aangetoond dat na een vaginale bevalling anale sfincter defecten kunnen zijn opgetreden. In UC en familiare adenomateuze polyposis (FAP) patiënten, die een proctocolectomie met IPAA hebben of nog moeten ondergaan, is het waarschijnlijker dat schade aan de anale sfincter, danwel bekkenbodem of nervus pudendus een grotere klinische impact heeft vergeleken met 'normale' vrouwen. Een retrospectieve studie is uitgevoerd om het effect van een vaginale bevalling en de mogelijke complicaties, zowel vóór als na een proctocolectomie met IPAA op de functie van de pouch te evalueren. Deze studie staat beschreven in **hoofdstuk 4**. Alle vrouwen (n=267) die een proctocolectomie met IPAA ondergingen tussen januari 1985 en november 2004 zijn retrospectief geïdentificeerd. Honderd tweeënzeventig patiënten waren beschikbaar voor analyse. Patiënten werden gevraagd naar hun zwangerschappen, naar mogelijk opgelopen risicofactoren voor obstetrisch letsel, en naar het functionele resultaat van hun IPAA. Mediane follow-up na de operatie was 7.2 (range 1.0-19.7) jaar. Honderd patiënten waren ten minste één keer bevallen, waarvan 86 patiënten gestart waren met een vaginale bevalling. In 52 van deze 86 patiënten is de bevalling gecompliceerd verlopen (zoals gedefinieerd volgens vooraf opgestelde risicofactoren). In de groep 'gecompliceerde bevallingen' hadden patiënten meer incontinentieklachten met het toenemen van de leeftijd en langere follow-up. In het licht van deze bevindingen moeten patiënten met een proctocolectomie met IPAA ingelicht worden over de aanzienlijke risico's van een vaginale bevalling op de lange termijn functie van de pouch.

Versneld herstel na chirurgie (deel II)

In **hoofdstuk 5** zijn alle studies die de kwaliteit van leven bij patiënten na laparoscopische of open colorectale chirurgie hebben onderzocht systematisch beschreven. Na een systematische

search zijn 9 gerandomiseerde klinische trials (RCT's) overgebleven voor analyse, bestaande uit 2 263 patiënten. Korte en lange termijn resultaten van deze 9 RCT's zijn beschreven in 13 artikelen. Als gevolg van klinische heterogeniteit, was het niet mogelijk een meta-analyse uit te voeren. Postoperatieve follow-up varieerde van 2 dagen tot 6.7 jaar. Vier RCT's toonden geen significante verschillen in postoperatieve kwaliteit van leven na open of laparoscopische colorectale chirurgie op korte termijn (1 tot 12 weken) of op lange termijn (3 maanden tot 6.7 jaar). De overige 5 studies rapporteerden op een paar schalen een betere kwaliteit van leven ten voordele van de laparoscopische groep, op tijdstippen variërend van 1 week tot 2 jaar na de operatie. Deze studie bewijst dat er geen klinisch relevante verschillen zijn in kwaliteit van leven op korte of lange termijn tussen open en laparoscopische colorectale chirurgie.

Een tweede systematische review is beschreven in **hoofdstuk 6**. Alle RCT's en klinische gecontroleerde studies (CCT's) die laparoscopische chirurgie met open chirurgie binnen fast track zorg hebben vergeleken zijn geincludeerd. Primaire eindpunten waren primaire en totale ziekenhuisduur, het aantal heropnames, morbiditeit en mortaliteit. Slechts twee RCT's en drie CCT's, rapporterend over in totaal 400 patiënten, konden geanalyseerd worden. Vanwege klinische heterogeniteit bleek het niet mogelijk de data van deze studies te 'poolen'. Eén RCT en één CCT lieten in de laparoscopische groep een kortere primaire ziekenhuisduur van respectievelijk drie en twee dagen zien. Het aantal heropnames was in één RCT significant lager in de laparoscopische groep, met een absolute risico reductie van 21.4% en een 'aantal te behandelen patiënten' (=numbers needed to treat) van 4.7 patiënten. Een andere studie toonde een verschil in morbiditeit van 23% in het voordeel van de laparoscopische groep aan, resulterend in een 'numbers needed to treat' van 4.4 patiënten. Mortaliteit tussen de twee behandelstrategieën was vergelijkbaar. Op basis van deze data konden we geen conclusie trekken. De vraag of laparoscopie nog van additioneel voordeel is als er tevens een fast track programma wordt toegepast, bleef bestaan.

Om deze vraag te beantwoorden is er in 2005 een multicentrum gerandomiseerde studie geïnitieerd vanuit het Academisch Medisch Centrum. Deze studie, beschreven in **hoofdstuk 7**, had tot doel te onderzoeken welke perioperatieve behandeling, i.e. laparoscopie of open chirurgie gecombineerd met fast track of standaard zorg, optimaal is voor patiënten die een segmentele resectie moeten ondergaan voor een coloncarcinoom, en om te onderzoeken wat de belangrijkste voorspeller is voor een versneld postoperatief herstel, laparoscopie, fast track zorg, of de combinatie van beiden. Patiënten tussen de 40 en 80 jaar, die in aanmerking kwamen voor een curatieve segmentele colon resectie wegens een maligniteit werden gevraagd deel te nemen aan dit onderzoek. Na toestemming van de patiënt vond randomisatie plaats naar één van de vier behandelgroepen; (1) laparoscopie/fast track, (2) open/fast track, (3) laparo- scopie/standaard zorg, of (4) open/standaard zorg. De patiënten, de verpleegkundigen en de medische staf werden geïnformeerd over het toegewezen zorgprogramma, maar geblindeerd voor het type interventie. In totaal zijn 427 patiënten (gemiddeld 66.5 jaar, 234 mannen) gerandomiseerd in 9 Nederlandse ziekenhuizen (Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Zaans Medisch Centrum, Tergooi Ziekenhuizen, Rode Kruis

Ziekenhuis, VU Medisch Centrum, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Gelre Ziekenhuizen). Uiteindelijk waren 400 patiënten beschikbaar voor analyse. Ons primaire eindpunt, mediane totale postoperatieve ziekenhuisduur (= ziekenhuisduur inclusief het aantal heropnames), was 5 dagen na een laparoscopie/fast track behandeling, 7 dagen na een open/fast track behande- ling, 6 dagen na een laparoscopie/standaard behandeling, en 7 dagen na een open/standaard behandeling. In alle groepen was de mediane directe postoperatieve ziekenhuisduur hetzelfde als de totale postoperatieve ziekenhuisduur, behalve na een open/fast track behandeling waarin de postoperatieve ziekenhuisduur 6 dagen telde in plaats van 7 dagen. Lineaire regressie analyse identificeerde laparoscopie als enige onafhankelijke factor op de totale postoperatieve ziekenhuisduur, dit gaf een reductie van 21% (CI: 9-31%). De factor fast track zorg liet een (niet-significante) trend zien naar kortere ziekenhuisduur. De combinatie van beiden gaf echter geen additioneel voordeel. De mediane directe postoperatieve ziekenhuisduur werd door zowel laparoscopie als fast track zorg significant verkort. Dit leidde tot een reductie van 20% (CI: 9-30%) en 14% (CI: 10-20%), respectievelijk. Andere secundaire uitkomsten als morbiditeit, aantal heroperaties, aantal heropnames, ziekenhuis mortaliteit, ziekenhuiskosten, kwaliteit van leven en patiënt tevredenheid waren niet significant verschillend tussen de groepen. Logistische regressie liet zien dat alleen een laparoscopische resectie leidde tot een significant lagere morbiditeit. De overige secundaire eindpunten werden niet significant beïnvloed door laparoscopie, fast track of de combinatie van beiden. Deze studie heeft aangetoond dat een laparoscopische resectie gecombineerd met fast track zorg de optimale perioperatieve behandeling is voor patiënten die een segmentele colectomie voor een coloncarcinoom moeten ondergaan. In het geval dat open chirurgie moet worden toegepast, dan heeft het de voorkeur dit binnen een fast track programma te doen. De enige onafhankelijke voorspeller die invloed heeft op de postoperatieve ziekenhuisduur en morbiditeit is een laparoscopische resectie.

RCT's die het effect van de verschillende behandelstrategieën op de postoperatieve gastrointestinale motiliteit vergelijken ontbreken. **In hoofdstuk 8** is een side studie van de LAFA-studie uitgevoerd met als doel te evalueren welke perioperatieve behandelstrategie, laparoscopie of open chirurgie gecombineerd met fast track of standaard zorg, resulteert in sneller herstel van het maagdarmstelsel na colon chirurgie. Primaire eindpunten waren colon transit en maaglediging. Dit werd scintigrafisch beoordeeld op postoperatieve dagen 1, 2 en 3. Colon transit werd gerepresenteerd door middel van een geometrische centrum van de activiteit (0 = segment dunne darm, 1 = proximale colon, 2 = distale colon, 3 = toilet). Secundaire eindpunten waren; verdragen van vast voedsel en/of stoelgang, en tijd tot (of klaar voor) ontslag. In totaal hebben 93 LAFA patiënten deelgenomen. De colon transit op postoperatief dag 3 in patiënten na een laparoscopie/fast track behandeling (2.6 (2.0-2.9)) was significant hoger vergeleken met laparoscopie/standaard (2.2 (1.6-2.5), P=0.044), open/fast track (2.0 (1.6-2.4), P=0.010), en open/standaard behandeling (1.3 (1.0-1.5), P<0.001). Mediane maaglediging verschilde niet tussen de groepen (P=0.61). Multivariaat regressie analyse identificeerde zowel laparoscopie als fast track als significant onafhankelijk voorspellende factoren op een

versnelde colon transit, een significant kortere duur tot verdragen van vast voedsel en de stoelgang, en herstelde significant sneller. Concluderend toonde deze studie aan dat laparoscopie en fast track in beter postoperatief herstel van de darm na colorectale chirurgie, wat resulteerde in een sneller klinisch herstel. De optimale perioperatieve behandeling ten aanzien van het snelste herstel van de gastro-intestinale functie is een laparoscopische resectie gecombineerd met fast track.

Een andere substudie van de LAFA is beschreven in **hoofdstuk 9**. Het doel van deze studie was de invloed van de vier behandelstrategieën op het afweersysteem en de daaruit volgende stressreactie te onderzoeken. In elke behandelgroep zijn 17 tot 23 vergelijkbare patiënten geincludeerd. HLA-DR expressie op de monocyten is een maat voor de immuun competentie. Twee uur en 24 uur na een laparoscopie/fast track behandeling was HLA-DR expressie op de monocyten significant beter behouden. Interleukine-6 wordt geassocieerd met postoperatieve complicaties. Vierentwintig uur en 72 uur postoperatief was interleukine-6 significant verhoogd in de open/standaard groep. C-reactief proteïne was significant verhoogd op alle tijdstippen (1 uur, 2 uur, 24 uur en 72 uur) in de open/standaard groep. De stressreactie is gemeten aan de hand van de hoeveelheid groeihormoon, prolactine en cortisol in het bloed. Er waren geen verschillen tussen de groepen. Het aantal (infectieuze)complicaties was ook niet verschillend. Deze studie heeft aangetoond dat het immuunsysteem het best wordt behouden in patiënten die een laparoscopische resectie in combinatie met fast track zorg ondergaan. Deze bevinding is ondersteunend aan de conclusies van **hoofdstuk 7 & 8**, waarin een versneld postoperatief herstel is gevonden in patiënten behandeld door middel van laparoscopie en fast track.

In de vorige hoofdstukken is aangetoond dat fast track zorg geassocieerd is met een kortere ziekenhuisduur en wellicht ook met minder complicaties. Uit literatuur blijkt echter dat de implementatie van dit multidisciplinaire protocol niet gemakkelijk is. In **hoofdstuk 10** is onderzocht welke patiëntkarakteristieken en welke succesvol behaalde fast track elementen onafhankelijke voorspellers waren op een sneller postoperatieve herstel. Voor deze studie, zijn de data van de LAFA-studie gebruikt. In elke patiënt is prospectief geëvalueerd hoeveel fast track elementen succesvol waren behaald. De preoperatieve en perioperatieve fast track elementen (gemiddeld 9.7 elementen van de 12; variërend van 52% tot 97%) zijn beter nageleefd dan de postoperatieve elementen (gemiddeld 2.9 elementen van de 7; variërend van 30% tot 66%). Sommige elementen (geen darmvoorbereiding, thoracale epiduraal, vermijden van hypothermie, geen maagsonde, geen abdominale drains) zijn ook toegepast in de standaard zorg groep. Het beschikbare wetenschappelijk bewijs hiervoor is namelijk zo overtuigend, dat het onethisch zou zijn deze elementen voor studie doeleinden achterwege te laten. Twee patiëntkarakteristieken en twee fast track elementen bleken significant onafhankelijke voorspellers op de totale postoperatieve ziekenhuisduur (THS); het vrouwelijk geslacht resulteerde in een 15% (CI: 4-25%) reductie in THS, een laparoscopische resectie ook in 15% (CI: 4-25%) reductie, 'normaal dieet op postoperatieve dagen 1, 2 & 3' in een 30% (CI: 19-39%) reductie en 'gedwongen mobilisatie op postoperatieve dagen 1,2 & 3' in 32% (CI: 20-41%) reductie.

Concluderend zijn laparoscopische chirurgie, het vrouwelijk geslacht, geforceerde orale intake en vroeg mobiliseren onafhankelijke voorspellers op een versneld herstel.

Ten slotte, is in **hoofdstuk 11** de hoogste en snelste variant van fast track zorg, namelijk de chirurgische dagbehandeling, geëvalueerd. Het belangrijkste doel van fast track is het versnellen van het postoperatieve herstel van de patiënt, hetgeen resulteert in een kortere ziekenhuisopname. De chirurgische dagbehandeling is voor sommige procedures (bijvoorbeeld laparoscopische cholecystectomie) een haalbare en veilige optie. In deze prospectieve dubbel cohort studie is de haalbaarheid en wenselijkheid van een 360° laparoscopische Nissen fundoplicatie (LNF) in dagbehandeling vergeleken met een laparoscopische cholecystectomie (LC) in dagbehandeling. LC wordt routinematig in dagbehandeling uitgevoerd. Tweeëntwintig patiënten ondergingen LNF en 48 patiënten LC in dagbehandeling. Na LNF, zijn 21 van de 22 (95%) patiënten op dezelfde dag ontslagen. Na LC, waren dit 45 van de 48 (94%) patiënten. Tot 14 dagen na de operatie hielden patiënten de EQ-5D (een maat voor de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven) en VAS (een instrument om de hoeveelheid pijn aan te geven) bij; na LNF in dagbehandeling scoorden patiënten significant slechter op beide schalen (herhaalde metingen, $P<0.0001$ en $P<0.0001$). Na de ingreep is een telefonische enquête afgenomen, waarin patiënten werd gevraagd of zij achteraf gezien liever een dagbehandeling of een korte opname zouden prefereren. Significant meer LNF patiënten (66.7%) gaven de voorkeur aan een korte ziekenhuisopname vergeleken met 30.9% van de LC patiënten ($P=0.011$). Uit de studie blijkt dat LNF in dagbehandeling veilig en haalbaar is, maar omdat dit gepaard gaat met hoge postoperatieve pijnscores, een verminderde kwaliteit van leven, alsmede de voorkeur van meer dan twee derde van de patiënten aan een korte ziekenhuisopname, is een korte opname te prefereren.