



Samenvatting van het proefschrift

R.R.M. Vogels

"Biocompatibility of new and existing biomaterials for abdominal wall surgery"

Promotiedatum: 6 oktober 2017

Universiteit: Universiteit Maastricht

Promotor:

Prof. dr. N.D. Bouvy

Copromotores:

Dr. M.H.F. Schreinemacher

Dr. C.D. Klink

De ontwikkeling van littekenbreuken en postoperatieve adhesies zijn twee van de meest voorkomende complicaties na abdominale chirurgie. Beiden zijn geassocieerd met morbiditeit, vermindering van de kwaliteit van leven en uiteindelijk reoperaties. In dit proefschrift worden de in vivo resultaten gepresenteerd van studies naar biocompatibiliteit van materialen gericht op preventie en behandeling van beide aandoeningen. Het proefschrift is opgedeeld in drie delen, in Part I worden de resultaten gepresenteerd van twee studies met commercieel beschikbare materialen. Dit wordt gevolgd door Part II, waarin een nieuw elastisch filament gepresenteerd wordt, welke gebruikt kan worden als basis voor zowel hechtdraden en meshes. Part III is gericht op adhesiepreventie en daarin worden twee methodes gepresenteerd welke gebruikt kunnen worden ter preventie van intra-abdominale adhesies.

Part I.

In Chapter 3 worden de in vivo resultaten gepresenteerd van 3 commercieel beschikbare meshes met een anti-adhesieve coating. Deze meshes werden getest in een ratmodel en na 7 en 90 dagen vergeleken met de resultaten van een standaard polypropylene controlemesh. Na deze periode van 7 of 90 dagen werd met name gekeken naar de hoeveelheid en het aspect van de adhesies. Daarnaast werden andere belangrijke aspecten zoals ingroei, krimp en inflammatoire respons beoordeeld. Uit de 3 geteste meshes waren er twee (Physiomesh® en Hi-Tex Endo-IP®) welke een significante reductie lieten zien van het aantal adhesies zowel na 7 als na 90 dagen. Echter helaas induceren beide meshes tegelijkertijd ook een zeer ongunstige inflammatoire reactie, waarbij bij beide matten een dikke littekenplaat rondom de mesh ontstond. Hiervan weten we dat dit geassocieerd is met, onder andere, postoperatieve pijnklachten. Bij de Physiomesh® was er daarnaast sprake van een vrijwel afwezige ingroei in de buikwand met dienstegevolge een verhoogd risico op recidief herniae. De derde mat (Omyra®) liet nauwelijks effect zien op adhesievorming, hetgeen vergelijkbaar was met de controlegroep.

Concluderend is dus geen enkele van de onderzochte meshes ideaal om intraperitoneaal te gebruiken om postoperatieve adhesies te voorkomen.

Vervolgens presenteren we in Chapter 4 een pilot studie naar de mogelijkheid om een profylactische intraperitoneale mesh te plaatsen rondom een stoma ter voorkoming van parastomale herniae. Aangezien een uit drie patiënten een parastomale hernia ontwikkelt, zou voorkoming hiervan een verbetering zijn in de postoperatieve kwaliteit van leven. In de pilot studie werden 10 patiënten geïnccludeerd welke allen een operatie ondergingen waarbij een tijdelijk stoma aangelegd werd (Low-anterior resectie). Bij al deze patiënten werd bij het aanleggen van het stoma aanvullend een parastomale mesh geplaatst, hier doorheen werd vervolgens het stoma aangelegd. Bij het opheffen van dit stoma werd dan laparoscopisch gekeken naar adhesievorming en werd een stukje weefsel afgenomen voor aanvullende analyses. De mat werd gesloten na het terugleggen van het stoma. Na een mediane follow-up van 2 jaar ontwikkelde zich bij geen enkele patiënt een hernia noch parastomaal noch een hernia cicatricialis op de plaats van het oude stoma. Dit laat zien dat het plaatsen van een profylactische mesh potentie heeft. Verder gaf de geplande heroperatie ons de uitgelezen kans om onze resultaten uit dierproeven te correleren aan humane data zowel op het gebied van adhesies als histologische resultaten.

Part II.

In dit deel wordt Thermoplastic Polyurethane (TPU) getest als een nieuw, elastisch materiaal voor zowel de ontwikkeling van hechtdraden en nieuwe meshes. De hypothese is dat een elastisch materiaal zich beter vormt naar de buikwand en daardoor tot minder postoperatieve pijn leidt en leidt tot een betere genezing van de fascie. In Chapter 5 laten we de eerste resultaten zien van een TPU hechtdraad. In dit hoofdstuk richten we ons op het bewijzen dat enerzijds de nieuwe hechtdraad in het lichaam een vergelijkbare reactie opwekt met een veel gebruikt en inert materiaal (polypropylene). Anderzijds bewijzen we dat een enkele hechting gezet met de elastische draad enerzijds voldoende steun geeft aan het weefsel en tevens een voor het weefsel gunstiger spanningscurve heeft na knopen van de hechtdraad. Dit laatste is gebaseerd op de hypothese dat een deel van de wondproblemen verklaart kan worden door de spanning die op een rigide hechtdraad uitgeoefend wordt. Door deze spanning gaat de hechtdraad direct na het knopen snijden door het weefsel en veroorzaakt het eveneens constrictie met verminderde doorbloeding binnen de lus. Voor de eerste onderzoeksvraag hebben we wederom gebruik gemaakt van een ratmodel, waarbij de hechtdraden subcutaan in de buik van de rat geplaatst werden en gekeken werd naar de inflammatoire respons. Deze bleek voor de nieuwe TPU draad significant gunstiger te zijn dan die van de controlegroep. Vervolgens werd de tweede vraag beantwoord in een varkensmodel. Hierbij hebben we meerdere hechtingen gezet in de buikwand van een varken, waarbij deze hechtingen geknoopt werden over een drukmeter en gedurende 30 minuten de spanning op de draad geregistreerd werd. De resultaten van ons onderzoek lieten inderdaad een superieure spanningscurve zien in de TPU draad, waarbij deze zowel een stabiele spanning gedurende 30 minuten geeft zonder dat deze daalt door het snijden van weefsel als een spanning die vergelijkbaar was met de uiteindelijke spanning van de rigide draad.

In de daaropvolgende Chapter 6 en Chapter 7 worden de resultaten van respectievelijk het sluiten van de midline middels TPU hechtdraad en het sluiten van de buikwand middels TPU mesh gepresenteerd. Beide studies laten een gunstigere inflammatoire respons zien na

implantatie van TPU. Verder blijkt het nieuwe materiaal veilig en effectief te gebruiken als mesh en als hecht draad in een konijnenmodel na zowel 7 als 21 dagen.

Part III.

In dit deel worden twee nieuwe methodes ter preventie van postoperatieve adhesies gepresenteerd. Een van de belangrijkste problemen van meshes die intraperitoneaal geplaatst worden is het ontstaan van verklevingen aan de mesh. Chapter 8 laat zien dat effectieve preventie van adhesies doormiddel van preoperatieve toediening van Cromolyne mogelijk is in een muismodel. In deze studie werd Cromolyne, een mestcelstabilisator, preoperatief toegediend aan muizen, waarna een intraperitoneale mesh geplaatst werd. Wanneer de Cromolyne 2 dagen preoperatief gegeven werd en niet postoperatief leidde dit tot een significante reductie in het aantal adhesies ten opzichte van de controlegroep. Opvallend hierbij is dat met name de preoperatieve toediening belangrijk bleek voor adhesiepreventie en dat postoperatief doorbehandelen met Cromolyne een averechts effect had. Het precieze werkingsmechanisme hierachter werd helaas niet ontdekt. Maar aangezien Cromolyne een reeds vrij beschikbaar geneesmiddel is met nauwelijks bijwerkingen en wel een significante reductie in het ontstaan van adhesies lijkt aanvullend klinisch onderzoek zeer interessant. In het laatste hoofdstuk (Chapter 9) wordt een nieuwe biologisch afbreekbare PTMC film onderzocht die peroperatief geplaatst kan worden en adhesies moet voorkomen. PTMC is een langzaam afbrekend biologisch inert materiaal, welke in dunne films geleverd werd. Voor deze studie werd gebruik gemaakt van een adhesiemodel in een rat, waarbij door middel van ischemic buttons adhesies geïnduceerd werden. De nieuwe PTMC film werd daarbij vergeleken met zowel een controlegroep als met reeds beschikbare anti-adhesieve materialen. In deze studie laten we zien dat PTMC een significante reductie geeft in het aantal adhesies in de rat ten opzichte van de controlegroep en vergelijkbaar met een van de reeds beschikbare materialen. Vervolgens hebben we de film getest in combinatie met een chirurgische darmnaad om uit te sluiten dat de film een effect heeft op de wondgenezing in de darmnaad en is de film getest in een model, waarbij het abdomen faecaal verontreinigd is om te laten zien dat de film niet gekoloniseerd wordt door bacteriën en dus veilig is in een verontreinigde omgeving. Beide modellen lieten zien dat PTMC veilig in het gebruik is bij ratten.