



Samenvatting van het proefschrift

Freek Daams

"Colorectal anastomotic leakage: New perspectives"

Promotiedatum: 2 december 2014
Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:
Prof. dr. J.F. Lange

Co-promotors:
Dr. T.M. Karsten

In 2011 ondergingen 6.718 patiënten een colorectale operatie met aanleggen van een anastomose in Nederland. Bij 463 van hen (6,9%, 6,5% na colonresectie, 9,2% na rectumresectie) trad colorectale naadlekkage (CAL) op. CAL leidt tot een verhoogde sterfte, morbiditeit, langdurig verblijf in het ziekenhuis, slechtere oncologische uitkomst en geeft een groter risico op een permanent stoma. Beter begrip van etiologie, behandeling en resultaat is nodig om het voorkomen ervan te reduceren en de uitkomst te verbeteren. Het doel van dit proefschrift is om aspecten van colorectale naadgenezing te onderzoeken, zoals de invloed van de lokale ischemie, de optimale hechttechniek en het effect van sealing van de naad. Verder worden de huidige beschikbare kennis over de vroege opsporing van CAL en chirurgische behandeling onderzocht. Tot slot zijn de lange termijn gevolgen van CAL, uitgedrukt als chirurgische uitkomst en als effect op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, bestudeerd. In deel 2 worden chirurgische technieken voor de colorectale anastomose bestudeerd door middel van experimenteel en klinisch onderzoek. Hoofdstuk 2.1 beschrijft de invloed van lokale ischemie ter plaatse van de anastomose, veroorzaakt door overvloedig hechten in een muismodel. In vergelijking met de controle dieren is geen toename van CAL te zien in de groep met meer dan dertig continue steken. De conclusie is dan ook dat een optimale appositie van de twee randen van het colon moet worden nagestreefd, zelfs als extra hechtingen lokale ischemie kunnen veroorzaken. In hoofdstuk 2.2 is dit experiment herhaald in een rattenmodel. Hier concluderen we dat een verhoogd aantal hechtingen in colorectale anastomose weliswaar meer necrose en een verhoogde acute ontstekingsreactie veroorzaakt, maar dat dit geen negatieve invloed op de naadgenezing heeft. Hoofdstuk 2.3 bevat een review artikel waarin 3 meta-analyses, 26 gerandomiseerde gecontroleerde studies, 11 niet gerandomiseerde vergelijkende studies, 20 cohortstudies en 57 experimentele studies over verschillende chirurgisch technische aspecten van de colorectale anastomose zijn geïncludeerd. Er wordt geconcludeerd dat er voldoende

wetenschappelijke ondersteuning bestaat voor een enkelrijige, geïnverteerde anastomose met een langzaam absorbeerbare monofilament hechtdraad. Echter, voor veel aspecten van de handgelegde colorectale anastomose, zoals grootte van de hechtdraad, continu of onderbroken hechtingen en hechtconfiguratie, is het beschikbare bewijs niet conclusief. Een ander onderzoek (hoofdstuk 2.4) over het gebruik van chirurgische sealants voor het afdichten van de gastrointestinale anastomose bevat 50 studies, voornamelijk dierproeven. Meest frequent gebruikte producten zijn fibrine- en cyanoacrylaatlijm. Deze sealants lijken effectief bij het beschermen van de dunne darm anastomose en hebben ook goede resultaten in de studies waarbij hun toepassing bij maag- en bariatrische chirurgie wordt onderzocht. Resultaten voor het afdichten van de oesophageale, pancreatische en colorectale anastomose zijn niet overtuigend positief. Standaardisatie van experimentele modellen en de toepassing protocollen zou moeten leiden tot een betere vergelijkbaarheid van de verschillende studies in de toekomst. In hoofdstuk 2.5 wordt een studie beschreven over aanleggen van een stoma voorafgaand aan voorbehandeling en definitieve chirurgie voor het gevorderde of lokaal terugkerende rectumcarcinoom. Van de 464 patiënten die worden geïncludeerd, krijgen 106 patiënten (22,8%) een stoma voorafgaande aan, potentieel curatieve, chirurgie. Bijna de helft van deze "nood stoma's" dienen tijdens de definitieve operatie te worden herzien, daarbij de patiënten blootstellend aan een hoger risico van postoperatieve complicaties. Een algoritme wordt voorgesteld om de beslisvorming rond het plaatsen van een spoedstoma te vergemakkelijken. Het in een vroeg stadium ontdekken van CAL leidt tot snellere behandeling en betere uitkomst voor de patiënt. In deel 3 wordt de vroege opsporing van CAL onderzocht in een klinisch onderzoek met de techniek van intraperitoneale microdialyse en in een review worden alle huidige methoden voor het voorspellen en diagnostiseren van CAL beoordeeld. In hoofdstuk 3.1 worden 24 patiënten beschreven in een prospectieve studie die een linkszijdige hemicolectomie, sigmoïd resectie of laag-antérieure resectie ondergingen. Peroperatief wordt een intraperitoneale microdialyse catheter naast de anastomose geplaatst die gedurende de eerste 5 postoperatieve dagen de lactaat-, pyruvaat-, glucose- en glycerolspiegels meet. Bij de 3 patiënten die een lekkage zouden ontwikkelen, wordt CAL voorafgegaan door een significant hogere area under the curve en gemiddelde lactaatwaarde dan bij de patiënten bij wie geen lekkage zou optreden. Het lijkt er dus op dat intraperitoneale microdialyse een veelbelovend instrument is voor de vroegtijdige opsporing van veranderingen in de lokale stofwisseling en dat meer onderzoek nodig is om de toepassing ervan bij CAL te valideren. Hoofdstuk 3.2 bestaat uit een systematische review van de huidige literatuur over technieken voor de voorspelling en diagnose van CAL. De 69 artikelen die werden opgenomen en zijn verdeeld in 5 subgroepen (biochemische methoden, intraoperatieve technieken, radiologische onderzoeken, klinische hulpmiddelen en peritoneale vloeistof analyse). Bij veel studies ontbreekt een "no-test" controlegroep en gouden standaard; wat de oorzaak is van het betrekkelijk lage level-of-evidence

van de geïncludeerde studies. Enkele conclusies kunnen aan de hand van de review worden getrokken: De fietsbandproef wordt aanbevolen voor intra-operatieve evaluatie van de anastomose. Bij gebruik van een klinisch diagnostisch algoritme postoperatief, kan vertraging van de diagnose CAL worden beperkt. Het bepalen van het C-reactive protein in het serum moet deel uitmaken van postoperatieve routine biochemische tests, omdat, door de hoge negatieve voorspellende waarde, patiënten met een ongecompliceerd beloop kunnen worden geïdentificeerd. Meting van cytokinespiegels in het peritoneale drainvocht is veelbelovend en het routinematig plaatsen van een drain bij de anastomose zou om die reden nuttig kunnen zijn. Peritoneale microdialyse zou na verdergaand onderzoek in de toekomst als een minimaal invasieve peritoneale "smart"-drain kunnen functioneren. Bij klinische symptomen, is CT met rectaal contrast aanbevolen. CT kan niet alleen CAL detecteren maar kan ook worden gebruikt als een therapeutisch instrument voor percutane drainage van het paracolische of presacrale bekken abces. In deel 4 worden aspecten van de incidentie en de behandeling van CAL besproken. Hoofdstuk 4.1 bespreekt een onderzoek naar de incidentie en de behandeling van CAL en presacrale abcessen bij 517 patiënten na curatieve chirurgie voor lokaal gevorderd of recidief rectumcarcinoom. 219 Patiënten ondergingen een laaganterieure resectie en bij 232 patiënten werd een (extralevatoire) abdominoperineale resectie uitgevoerd. We vinden een totale incidentie van 11,4% voor CAL en 9,7% voor presacrale abcessen. De incidentie van deze complicaties is acceptabel in onze hoog-risico populatie met een relatief hoog aantal zeer lage anastomoses en multiviscerale resecties. Een interval tussen de laatste dag van neo-adjuvante behandeling en chirurgie van minder dan acht weken is significant geassocieerd met de ontwikkeling van een presacraal abces. CAL heeft in onze studie een mortaliteit van 12% en leidde tot de ontmanteling van de anastomose en een permanent stoma in 7 van de 25 patiënten (28%) na laag-antérieure resectie. In hoofdstuk 4.2 worden de resultaten van een nationale enquête onder de leden van de Nederlandse Vereniging van Gastrointestinale Chirurgie naar de behandeling van CAL besproken. In deze vragenlijst worden klinische casus geformuleerd en chirurgen worden gevraagd om hun therapeutische aanpak te beschrijven door middel van multiple choice. Na twee anonieme rondes is de respons 40%. Chirurgen zijn meer geneigd om te proberen de anastomose te behouden bij jongere patiënten dan bij oudere patiënten en bij patiënten met een hogere ASA-score. Meer respondenten geloven dat de anastomose gespaard kan blijven wanneer de anastomose zich onder het promontorium bevindt dan wanneer deze zich boven het niveau van het promontorium bevindt. Hetzelfde geldt voor CAL in aanwezigheid van een lokaal abces in vergelijking met de aanwezigheid van algemene peritonitis. In deel 5 wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven onderzocht 10 jaar na colorectale chirurgie. Patiënten met CAL zijn gematched met patiënten zonder CAL (1:2) voor sekse, type operatie, indicatie, de tijd na de operatie en het ziekenhuis. Chirurgische uitkomst werd ook gescoord als HRQoL (SF 36, EORTC-QLQ-C30, EORTC-C29, EQ-5D-5L en Body Image Scale). Hoewel er was geen verschil in mortaliteit na een follow-up van bijna 10 jaar na de operatie

(44,6% in groep A, 38,3% in groep B, $p = 0.097$), heroperaties, anders dan CAL complicaties, permanente stoma's en littekens waren meer vaak voor bij patiënten met een CAL. Patiënten met CAL scoorden slechter in de Physical Component Scale van de SF-36, de VAS-score van de EQ-5D-5L en de Body Image Score. Kankerpatiënten subgroep na CAL scoorden slechter in vergelijking met patiënten met kanker zonder CAL in de Global Health Score (GHS) en de Functionele Score (FS) van de EORTC vragenlijst. Deze resultaten toonden nadelige effecten op aspecten van HRQoL bij patiënten na colorectale naadlekkage zelfs 10 jaar na het optreden van CAL, in vergelijking met patiënten na een ongecompliceerde colorectale chirurgie. Deel 6 bestaat uit de discussie van de resultaten en de Engels- en Nederlandstalige samenvattingen.