



chapter 9

Samenvatting en conclusies

Samenvatting en conclusies

Het Griekse woord aneurysma (verwijding) wordt als medische term gebruikt voor een permanente locale dilatatie van een deel van het vaatstelsel. Aneurysma's kunnen overal in het vaatstelsel voorkomen, vaak betreft het de aorta (de grote lichaamsslagader). Aneurysma's van de aorta worden gebruikelijk ingedeeld naar lokalisatie. Het meest voorkomende aneurysma is dat in van de buikaorta, het zogenaamde aneurysma aorta abdominale (AAA). Maar ook de aorta gelegen in de borstholte (thoracaal aneurysma-aorta; TAA) kan aangedaan zijn. Indien het aneurysma vanuit de borst doorloopt tot in de buik, spreekt men van een thoraco-abdominaal aneurysma-aorta (TAAA). In ongeveer 80% van de ziekenhuisopnamen betreft het een AAA. In 2000 werd het aantal personen van 55 jaar en ouder met een AAA in Nederland geschat op 86.100 (69.400 mannen en 16.700 vrouwen). In dat jaar waren er 6.842 ziekenhuisopnamen vanwege een AAA (5.740 mannen en 1.102 vrouwen). Bij een aneurysma ondervindt men over het algemeen weinig of geen klachten, echter het aneurysma kan op den duur zo wild worden dat het barst. In het geval van een gebarsten of geruptureerd AAA is de kans dat iemand hierbij overlijdt zeer groot. Ongeveer 80% van de mensen bij wie een aneurysma ruptureert, overlijdt als gevolg van verbloeding of eventuele operatie. In 2000 overleden in Nederland 830 personen (620 mannen en 210 vrouwen) ten gevolge van een AAA. Waarschijnlijk is het werkelijke aantal hoger, omdat bij snelle verbloeding de doodsoorzaak vaak onopgehelderd blijft.

Vanwege de slechte prognose bij een geruptureerd AAA, wordt er bij een aneurysma boven een bepaalde diameter vaak gekozen voor een preventieve operatie. Traditioneel wordt dat gedaan door een grote buikoperatie waarbij het aneurysmatische traject vervangen wordt door een kunststofprothese. Dit is en voor de patiënt belastende ingreep en er kunnen ernstige complicaties optreden zoals (na)bloeding, hartinfarct, longontsteking, gestoorde nierfunctie en pijn. In het ergste geval kan de patiënt overlijden. In de jaren 90 is een minder ingrijpende behandeling voor aandoeningen aan de aorta ontwikkeld, de zogeheten EVAR (endovascular aortic aneurysm repair) procedure. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een endoprothese, welke bestaat uit een buisprothese die is vastgemaakt aan een stent. De buisprothese is een laagje ultradun prothesemateriaal. De stent is een soort skelet van metaal en zorgt voor de stevigheid. Doordat de endoprothese is samengevouwen in een tijdelijk omhulsel heeft deze slechts een diameter van 7 tot ruim 8 millimeter. De endoprothese wordt onder röntgenbegeleiding via de liesslagaders in het lichaam ingebracht. Hiervoor zijn slechts twee kleine incisies in

beide liezen nodig. Als het op de goede plaats ligt, wordt de endoprothese ontplooid binnen in het aneurysma. Op deze manier wordt het aneurysma van boven tot onder uitgesloten van de bloedstroom. De kans op het barsten van het aneurysma wordt hiermee verkleind en hopelijk voorkomen. De grootste voordelen voordeel van de EVAR procedure zijn dat het niet meer nodig is om een grote incisie in de buik te maken en de aorta niet hoeft te worden afgekelmd tijdens de ingreep. EVAR is hierdoor minder belastend voor de patiënt en resulteert over het algemeen in een kortere opnameduur, geen noodzaak voor verblijf op de intensive care en een sneller postoperatief herstel.

EVAR heeft echter ook nadelen. Er bestaat nog steeds onzekerheid over de kwaliteit ervan op lange termijn. Naar huidig inzicht moet de patiënt om die reden levenslang worden gecontroleerd. EVAR is ook geassocieerd met een hoger risico op complicaties en secundaire interventies zijn regelmatig noodzakelijk wegens technische tekortkomingen in de behandeling. EVAR is daarnaast niet geschikt voor alle patiënten, het kan uitsluitend worden toegepast indien het aneurysma aan een aantal voorwaarden voldoet. Zo mag het aneurysma bijvoorbeeld niet te bochtig zijn en moet er genoeg plaats zijn om de endoprothese te kunnen verankeren. Bij een aneurysma dat zich te dicht bij een vertakking van de aorta bevindt zou een endoprothese de vertakking kunnen afsluiten en hierdoor de bloedvoorziening van achterliggende organen in gevaar kunnen brengen. Vooral de aftakkingen naar de nieren zijn berucht. Maar ook dicht bij het hart, waar de arteriën naar hoofd en armen aftakken, kan het lastig, zo niet onmogelijk zijn om een endoprothese te plaatsen. Ook kan de toegang tot de aorta bemoeilijkt zijn door sterk vernauwde, verkalkte of bochtig verlopende lies- en/of bekken slagaders.

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is het ontwikkelen van nieuwe technieken om de toepasbaarheid van EVAR te vergroten en de aan EVAR gerelateerde complicaties te voorkomen en/of behandelen.

Het eerste deel van dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling van een endoprothese met zijtakken voor de behandeling van complexe aneurysma's. Dit zijtak-endoprothese systeem bestaat uit verschillende componenten, te weten een hoofdprothese en twee kleinere prothesen die als zijtakken dienen. De hoofdprothese wordt op maat gemaakt en bevat een of meerdere openingen, ook wel fenestraties genoemd. Na het inbrengen van de hoofdprothese in de aorta wordt deze nog niet volledig ontplooid. Hierdoor is het mogelijk deze nog te roteren of in longitudinale richting te bewegen. De prothese kan op deze manier zo

gepositioneerd worden dat iedere fenestraties precies voor de opening van een vertakking van de aorta komt te liggen. Vervolgens worden een of meer zijtak-prothesen ingebracht door de hoofdprothese, in de vertakking geschoven. De zijtak-prothesen zijn voorzien van een silicone mantel die “vastklikken” in de hoofdprothese, en zo zorgen voor een stevige, duurzame en vloeistof dichte verbinding. Na plaatsing van de zijtak-prothesen volgt uiteindelijk volledige ontplooiing van de hoofdprothese.

In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van onderzoek naar het functioneren van bovengenoemd zijtak-endoprothese systeem in een proefdiermodel. In 4 varkens werd door middel van het inhechten van een kunststof verwijding (Dacron patch) een aneurysma gecreëerd in de abdominale aorta. Twee aneurysma's werden gecreëerd juist onder de nierarteriën (juxtarenaal) en twee doorlopend tot boven de nierarteriën (suprarenaal). Vervolgens werd door middel van röntgenonderzoek (angiografie) het zojuist gecreëerde aneurysma en de locatie van de nierarteriën in beeld gebracht. Op geleide hiervan werden op de juiste positie twee fenestraties aangebracht in de te plaatsen hoofdprothese. Na het implanteren en ontplooien van de hoofd- en zijtak-prothesen volgde controle door middel van angiografie en vervolgens obductie. In alle experimenten werd een succesvolle uitschakeling van het aneurysma gezien, zonder tekenen van lekkage en met behoud van een goede doorstroming naar de nierarteriën. Bij obductie werd vastgesteld dat de hoofd- en zijtak-prothesen zich op de juiste plaats bevonden met intacte verbindingen. Alle procedures werden verricht binnen een acceptabele operatie duur; bloedverlies en contrastmiddel gebruik waren beperkt.

Hoofdstuk 3 beschrijft de toepasbaarheid van hetzelfde zijtak-endoprothese systeem maar nu in de menselijke anatomie. In zes, voor de wetenschap beschikbaar gestelde humane kadavers werd een kunstmatige circulatie in de grote bloedvaten gecreëerd. Door middel van angiografie werd de anatomie van de niet aneurysmatische aorta en de locatie van de nierarteriën in beeld gebracht. Vervolgens werd de hoofdprothese aangepast met fenestraties overeenkomend aan de anatomie. Onder röntgen-begeleiding werden vervolgens de hoofd- en zijtak-prothesen geplaatst. Na de procedure volgde controle door middel van angiografie en obductie. De angiografie liet een goede doorstroming zien van alle geplaatste zijtak-prothesen. Bij obductie werd vastgesteld dat alle prothesen op de juiste plaats waren ontplooid met intacte verbindingen tussen hoofd- en zijtak-prothesen in tien van de elf gevallen.

Concluderend, endovasculair herstel van complexe aneurysma's met een zijtak-

endoprothese systeem is mogelijk op een betrouwbare, voorspelbare en relatief snelle manier. Indien dit systeem beschikbaar komt voor klinisch gebruik, kunnen de inclusie criteria voor EVAR mogelijk worden uitgebreid naar de behandeling van meer complexe aneurysma's ter plekke of in de dichte nabijheid van de zijtakken van de aorta.

Voor de endovasculaire behandeling van een TAA wordt doorgaans net als bij een AAA gebruikt gemaakt van de liesslagaders om toegang te krijgen tot de arteriële circulatie. Echter, de liesslagaders en de bovenliggende (iliacale) vaten kunnen sterk verkalkt of vernauwd zijn of een erg bochtig verloop hebben, waardoor deze benadering niet mogelijk is. Daarnaast is er een grote afstand tussen de liesslagaders en de thoracale aorta te overbruggen, vooral bij de hoog in de borstholte gelegen aorta-boog. Deze afstand kan het accuraat manoeuvreren en positioneren van (zijtak-) endoprothesen verhinderen.

Om bovenstaande problemen te omzeilen wordt in **Hoofdstuk 4** een alternatieve methode onderzocht om toegang te verkrijgen tot de arteriële circulatie voor de implantatie van endoprothese. In een proefdiermodel (3 varkens) testten wij een endoscopische benadering van de thoracale aorta voor de implantatie van een endoprothese direct in de bovenliggende aorta. Via de thoracoscopische benadering werd eerst een tabakszaknaad gehecht op de buitenwand van de aorta, waarna met een lange speciaal vervaardigde naald de aorta werd aangeprikt. Vervolgens werd door de naald een voerdraad opgevoerd in de aorta. Gebruikmakend van deze voerdraad kon een endoprothese worden opgevoerd tot in de thoracale aorta. Na ontplooiën van de endoprothese werd de implantatie-katheter uit de aorta terug getrokken, waarbij simultaan de tabakszaknaad werd aangetrokken om het defect ontstaan in de aorta-wand te sluiten. Er volgde controle door middel van angiografie en vervolgens obductie. De procedure was succesvol in alle proefdieren. In alle gevallen werd hemostase verkregen na het verwijderen van de katheter. Bij obductie bleek dat alle endoprothesen op de juiste manier waren geïmplanteerd. Concluderend, in een dierexperimenteel model kan een endoscopische toegang tot de thoracale aorta gebruikt worden als directe toegang tot de aorta en het plaatsen van een endoprothese.

Nu de ervaring met EVAR toeneemt, wordt steeds duidelijker welke complicaties zich op korte en lange termijn kunnen voordoen. De meest voorkomende complicatie is een endoleak. Hierbij is het aneurysma na EVAR niet volledig uitgesloten van de bloedsomloop. Hierdoor kan het aneurysma nog steeds groeien en bestaat de kans nog steeds dat het aneurysma barst. Er zijn verschillende typen

endoleaks, waarvan de eerste twee de belangrijkste zijn. Een type I endoleak wordt veroorzaakt door lekkage van bloed langs de prothese in het aneurysma. Dit type endoleak kan veroorzaakt worden door migratie van de prothese. Dit is een situatie waarbij een endoprothese binnen in de aorta naar boven maar meestal naar onderen verschuift. Dat kan gebeuren als een endoprothese onvoldoende fixatie heeft boven het aneurysma. Bij een type II endoleak wordt het aneurysma nog van bloed voorzien door terugstromend bloed uit vertakkende bloedvaten van de aorta zelf.

In **Hoofdstuk 5** worden verschillende technieken van endoprothese fixatie vergeleken. De fixatie werd getest van een infrarenaal geplaatste endoprothese (onder de nierarteriën) en van gefenestreerde endoprothese met en zonder zijtakprothesen die beide suprarenaal (tot boven de nierarteriën) werden geplaatst. Er werd vervolgens vergeleken met de fixatie kracht van een conventionele met de hand gelegde vaat-anastomose. Voor deze studie werden humane kadaver aorta's verkregen waarbij de abdominale aorta tot 20 mm onder de nierarteriën werd doorgenomen, hiermee een infrarenale proximale neck van 20 mm simulerend. In willekeurige volgorde werd de infrarenale- (A) en de gefenestreerde endoprothesen zonder (B) en met zijtak-prothesen (C) in de aorta ontplooid, op identieke wijze conform de klinische praktijk. Met een hydraulische testmachine werd een longitudinale trekkracht uitgeoefend op de endoprothesen totdat deze migreert. De kracht die nodig is om de endoprothesen te migreren is gedefinieerd als de verplaatsingskracht (VK). Als laatste werd een conventionele vaat-anastomose gemaakt waarbij longitudinale tractie wordt uitgeoefend tot migratie van de vaatprothese. De mediaan VK in groep A was 4.67 N (3.82-6.37). In groep B nam de VK toe tot 9.17 N (8.03-10.81, $p=0.0005$) en in groep C tot 16.95 N (14.78-19.67, $p=0.0005$). Bij de vaat anastomose "migreerde" de vaatprothese door scheuren van de aortawand ter plaatse van de naad bij een mediaan VK van 89.16 N (83.40-105.23). Concluderend, een suprarenaal geplaatste endoprothese, en in het bijzonder die met additionele zijtak-prothesen verbetert de proximale fixatie in vergelijking met een infrarenaal geplaatste endoprothese. De handgelegde conventionele vaat-anastomose blijft echter de beste fixatie.

Hoofdstuk 6 beschrijft de resultaten van een retrospectief onderzoek naar de endoscopische behandeling van type II endoleaks in patiënten na EVAR. Tussen juli 1999 en oktober 2007 werden 8 patiënten met een persisterend type II endoleak behandeld. Endoscopische procedures werden gezamenlijk verricht door een ervaren vaatchirurg en een endoscopisch chirurg. De vertakkingen die de het endoleak veroorzaakte werden of doorgenomen of "geclippt" met metalen clips.

Postoperatief ondergingen alle patiënten een CT-scan ter controle of de procedure succesvol was. Hierna werden patiënten vervolgd door middel van beeldvorming op 6 maanden, 12 maanden en daarna een keer per jaar.

De gemiddelde operatieduur was 190 (104-355) minuten. Een patiënt overleed tijdens de operatie aan de gevolgen van een grote bloeding. Een operatie moest over gedaan worden vanwege het missen van twee kleine vertakkingen. Gemiddeld ziekenhuisverblijf was 5 (2-10) dagen. Tijdens follow-up had een patiënt een persisterend type II endoleak, waarvoor embolisatie werd uitgevoerd. Verder ontwikkelden vier patiënten een type I en een patiënt een type III endoleak. Hiervan ondergingen drie patiënten een additionele procedure. Concluderend, in deze kleine serie waren patiënten niet gebaat bij een endoscopische behandeling van een type II endoleak.

Tot slot wordt in **Hoofdstuk 7** een systematisch literatuur onderzoek met meta-analyse beschreven van patiënten die een endovasculaire behandeling ondergingen voor een pararenaal aneurysma met een gefenestreeerde endoprothese. Er werd gekeken naar het technische succes van de uitgevoerde procedures, het aantal sterfgevallen (overall en binnen 30 dagen), het aantal na de procedure nog functionele aorta vertakkingen, de nierfunctie van de patiënten, het aantal patiënten dat dialyse nodig had en het aantal uitgevoerde secundaire ingrepen.

Het literatuur onderzoek leverde 9 geschikte studies op, waarin in totaal de behandeling van 629 patiënten werd beschreven. In totaal waren er 1622 aorta vertakkingen in de endovasculaire procedure betrokken. De duur van follow-up van patiënten was 15 tot 25 maanden. Het gewogen gemiddelde voor technisch succes was 90.4% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 87.7 to 92.5%), de sterfte binnen 30 dagen na de ingreep was 2.1% (95% BI: 1.2 to 3.7%) en overall sterfte 16% (95% BI: 12.5 to 20.4%). 93.2% (95% BI: 90.4 to 95.3%) van de aorta vertakkingen was nog functioneel aan het einde van de follow-up. Het gewogen gemiddelde voor nierfunctiestoornissen was 22.2% (95% BI: 16 to 30.1%), waarbij 2.8% (95% BI: 1.7 to 4.6%) van de patiënten nierdialyse nodig hadden. Het gewogen gemiddelde voor de noodzaak van een secundaire ingreep was 17.8% (95% BI: 13.5 to 22.6%).

Concluderend, de gepubliceerde vroege en middellange termijn resultaten van de behandeling van pararenale aneurysma's met gefenestreeerde endoprothesen zijn veelbelovend. Deze tonen aan dat de procedure veilig kan worden uitgevoerd met een goede effectiviteit.

Algemene conclusies

1. Endovasculair herstel van complexe aneurysma's met een zijtak-endoprothese systeem is mogelijk op een betrouwbare, voorspelbare en relatief snelle manier in een dier- en humaan kadaver model.
2. Een endoscopische benadering van de thoracale aorta kan potentieel gebruikt worden als directe toegang tot de aorta en het plaatsen van een endoprothese.
3. Een suprarenaal geplaatste endoprothese, en in het bijzonder die met additionele zijtak-prothesen verbetert de proximale fixatie.
4. De endoscopische behandeling van patiënten met een type II endoleak bleek in een kleine serie niet voordelig.
5. De vroege en middellange termijn resultaten van de behandeling van pararenale aneurysma's met gefenestreerde endoprothesen zijn veelbelovend.

In dit proefschrift zijn verschillende technieken onderzocht die potentieel de toepasbaarheid van de endovasculaire behandeling van het aneurysma van de aorta kunnen vergroten. Daarnaast werd onderzoek gedaan naar het voorkomen en behandelen van complicaties die geassocieerd zijn met deze endovasculaire behandeling. De onderzoeken beschreven in dit proefschrift hebben als doel meer patiënten te laten profiteren van de voordelen van deze minimaal invasieve behandeling. Ondanks dat de toepasbaarheid van de verschillende technieken is aangetoond in patiënten en diverse (proefdier) modellen, zullen deze resultaten getoetst moeten worden door middel van vergelijkend patiëntenonderzoek. Dit proefschrift is dan ook niet een afsluiting van, maar juist een opstap naar verder wetenschappelijk onderzoek om ons doel te bereiken: de verdere verbetering en uitbreiding van de endovasculaire behandeling van patiënten met een aneurysma van de aorta.