

Intestinal cell damage, inflammation and wound healing in major gastrointestinal surgery

Citation for published version (APA):

Reisinger, K. W. (2015). *Intestinal cell damage, inflammation and wound healing in major gastrointestinal surgery*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150605kr>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150605kr](https://doi.org/10.26481/dis.20150605kr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Inleiding

Dit proefschrift gaat over darmschade, inflammatie en wondgenezing rondom grote maag-darmchirurgie, met als doel nieuw inzicht te krijgen in het voorkomen, detecteren en behandelen van complicaties.

Grote maag-darmchirurgie is een belangrijke pijler in de behandeling van diverse aandoeningen aan het maag-darmkanaal; het brengt echter een aanzienlijk risico met zich mee op het ontwikkelen van complicaties. Zoals bij alle grote operaties en bij maag-darmchirurgie in het bijzonder, is het behoud van de darmfunctie essentieel. De functies van de darm zijn het opnemen van voedingsstoffen en het buitenhouden van schadelijke stoffen en micro-organismen. Als deze functies niet intact zijn, gaat dit ten koste van het herstel na een operatie. Hiervoor is namelijk adequate voeding nodig, evenals een effectieve barrière tegen micro-organismen. Bij maag-darmchirurgie wordt een stuk van de maag of darm weggenomen, waardoor een wond ontstaat. Slechte wondgenezing kan leiden tot lekkage van micro-organismen en zelfs darminhoud naar steriele lichaamsholten, zoals de buikholte. Dit kan leiden tot hevige inflammatie, sepsis en uiteindelijk overlijden. Het is daarom van essentieel belang dat mogelijkheden worden onderzocht om darmschade en inflammatie zo laag mogelijk te houden en de wondgenezing van de darm te verbeteren. Daarnaast kunnen markers van darmschade en inflammatie nuttig zijn om inadequate wondgenezing van de darm en zodoende complicaties op te sporen.

In dit proefschrift werd gezocht naar nieuwe strategieën om complicaties na maag-darmchirurgie te voorkomen. Dit werd gedaan aan de hand van een klinische trial en verschillende observationele studies. Vervolgens werd gekeken naar de diagnostische waarde van darmschademarkers en inflammatoire markers om complicaties op te sporen. Tenslotte werd onderzocht of markers van darmschade en inflammatie gebruikt konden worden in de diagnose, behandeling en vervolgbeleid bij grote maag-darmchirurgie bij kinderen. De centrale hypothese van dit proefschrift was dat met name bij kwetsbare patiënten de kans op complicaties na grote maag-darmchirurgie groot is en dat er specifieke aandacht moet komen voor deze kwetsbare patiënten. In de studies die in dit proefschrift werden beschreven, werd dan ook de nadruk gelegd op de kwetsbare oudere patiënt en zoals hierboven aangegeven de kwetsbare extreem jonge patiënt.

Deel 1. Nieuwe strategieën ter voorkoming van complicaties

Het **eerste doel** van dit proefschrift was factoren en mechanismen te bestuderen die kunnen leiden tot darmschade, inflammatie en verminderde wondgenezing om zodoende nieuwe strategieën te kunnen bedenken om complicaties te verminderen.

Het optimaliseren van de vochthuishouding leidt tot een verbeterde doorbloeding van de darm

In hoofdstuk 2 werd onderzocht of het optimaliseren van de vochthuishouding leidde tot minder darmschade en verbeterde darmdoorbloeding. Dit was een klinische trial, waarbij patiënten die een dikke darmoperatie ondergingen, werden ingedeeld in een groep die de normale behandeling kreeg en een groep die de normale behandeling kreeg plus het optimaliseren van de vochthuishouding. In beide groepen werd geen darmschade gemeten. In de geoptimaliseerde groep werd echter wel een verbetering van de darmdoorbloeding gemeten. Geconcludeerd kan worden dat met name patiënten die doorbloedingsproblemen van de darm hebben, in de toekomst kunnen profiteren van vochtoptimalisatie. Van dergelijke doorbloedingsproblemen kan bijvoorbeeld sprake zijn in het kader van algehele zwakte of vaatproblematiek.

COX-2 is essentieel voor adequate darmgenezing

In hoofdstuk 3 werden de schadelijke effecten van veelgebruikte pijnstillers onder de loep genomen. De werking van deze pijnstillers, waar bijvoorbeeld diclofenac en aspirine deel van uitmaken, berust op remming van het eiwit cyclooxygenase-2 (COX-2). Wij toonden aan dat het gebruik van diclofenac tot een slechtere wondgenezing van de darm leidt en dat dit slechte neveneffect inderdaad komt door de remming van COX-2. Hiertoe werd een model gebruikt waarbij muizen dikke darmchirurgie ondergingen. Muizen die een erfelijke beperking hadden waardoor zij geen COX-2 konden aanmaken, hadden significant meer complicaties door een verslechterde wondgenezing. Wij vonden sterke aanwijzingen dat dit werd veroorzaakt door een verminderde capaciteit om nieuwe bloedvaatjes aan te maken. Als deze muizen prostaglandine E2 (PGE2) kregen, het belangrijkste product van COX-2 in de darm, verbeterde de wondgenezing en verminderden de complicaties. Concluderend werd in hoofdstuk 3 bewijs gevonden dat pijnstillers zoals diclofenac en aspirine vermeden dienen te worden rondom

dikke darmchirurgie. Bovendien moet in de toekomst onderzocht worden of de toediening van PGE2 een rol kan spelen bij het verminderen van complicaties na dergelijke chirurgie.

Functionele kwetsbaarheid is geassocieerd met complicaties

In hoofdstuk 4, 5 en 6 werd de invloed van functionele kwetsbaarheid op het ontstaan van complicaties na grote maag-darmchirurgie onderzocht. Belangrijke elementen van functionele kwetsbaarheid zijn spierverval en ondervoeding. Van functionele kwetsbaarheid is met name sprake bij de oudere patiënt. Nog niet eerder werd een relatie aangetoond tussen deze kwetsbaarheid en complicaties na grote maag-darmchirurgie. In hoofdstuk 4 lieten wij zien dat deze relatie er wel degelijk is. Met name de combinatie van spierverval, ondervoeding en functionele beperkingen in het dagelijks leven zijn geassocieerd met een hoger risico op complicaties na dikke darmchirurgie. Dit geeft aan dat screening van deze kwetsbare patiënten noodzakelijk is en dat nieuwe strategieën moeten worden gezocht om deze patiënten een zo optimaal mogelijke behandeling te geven. Daarbij kan worden gedacht aan spiertraining en bijvoeding. In hoofdstuk 5 werd onderzocht of een lage hoeveelheid spiermassa de inflammatoire respons na darmchirurgie nadelig beïnvloedt. Inderdaad zagen wij een verhoogde inflammatoire respons bij patiënten met weinig spiermassa. Zeer waarschijnlijk is dit een ongunstig effect van een tekort aan spiermassa en mogelijk is dit een van de verklaringen waarom deze patiënten een hoger risico op complicaties hebben, zoals we in hoofdstuk 4 zagen. Vervolgens liet hoofdstuk 6 zien dat de mate van spierverval dat optreedt tijdens voorbehandeling met chemotherapie voorspellend is voor sterfte na slokdarmchirurgie. Deze resultaten geven in de eerste plaats aan dat met name het dynamische proces van spierverval voorspellend is voor sterfte na grote chirurgie. Daarnaast laten deze data zien dat chemotherapie, hoewel onontbeerlijk bij de behandeling van vele tumoren, een negatief effect kan hebben op de genezing van grote chirurgie. Juist deze patiënten zullen waarschijnlijk baat hebben bij maatregelen om spierverval te voorkomen, met name in de periode van voorbehandeling met chemotherapie.

Deel 2. Diagnostische markers om complicaties op te sporen

Het **tweede doel** van dit proefschrift was om markers (in dit geval eiwitten) te bestuderen die vroeg na dikke darmchirurgie een van de belangrijkste complicaties kunnen detecteren, namelijk naadlekkage. Bij een naadlekkage is de wondgenezing van de darm ontoereikend en lekken bacteriën en andere darminhoud de buikholte in waardoor patiënten erg ziek worden. In hoofdstuk 7 werden markers van darmschade en inflammatie onderzocht in het bloed van patiënten die dikke darmchirurgie ondergingen. Opvallend genoeg waren het niet de specifieke darmschade markers waarmee naadlekkage in een vroeg stadium gedetecteerd kon worden maar de markers die inflammatie in het bloed weerspiegelden. Met name de combinatie van twee verschillende markers van inflammatie (C-reactive protein en calprotectine) leidde tot vroege en accurate detectie van naadlekkage. Hiermee kon de diagnose drie dagen eerder worden gesteld dan op basis van de klinische symptomen mogelijk was. Dit is zeer relevant omdat door tijdig ingrijpen de meest schadelijke effecten van naadlekkage waarschijnlijk voorkomen kunnen worden. De toegevoegde waarde van deze combinatie van markers aan het klinische beleid zal in de toekomst verder onderzocht moeten worden in een studie waarbij deze markers worden meegenomen in de beslissing tot re-interventie.

Deel 3. Darm specifieke markers bij de darmontwikkeling van kinderen

Het **derde doel** van dit proefschrift was het nader onderzoeken van darm specifieke markers in het kader van darmontwikkeling op babyleeftijd, om zo beter inzicht te krijgen in de kenmerken en het ontstaan van de ernstige darmontsteking necrotiserende enterocolitis (NEC). NEC komt voornamelijk voor bij te vroeg geboren, fles-gevoede kinderen. De sterfte van deze ziekte is hoog: 20-40%. Het is daarom van groot belang dat specifieke kenmerken (in het ontstaan) van NEC worden uitgezocht, om zo de diagnose en behandeling te kunnen verbeteren. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), een darm specifiek eiwit, is een veelbelovende diagnostische marker voor NEC. In hoofdstuk 8 en 9 werd daarom gekeken naar de invloed van vroeggeboorte en flesvoeding op I-FABP waarden, aangezien dit de belangrijkste risicofactoren voor NEC zijn. In hoofdstuk 8 lieten wij zien dat I-FABP waarden in de darm en in het bloed toenemen naarmate het foetale ontwikkelingsstadium toeneemt in een schaapmodel. Daaruit kunnen belangrijke conclusies worden getrokken. Deze data geven aan dat I-FABP

gebruikt kan worden als marker van het foetale ontwikkelingsstadium. Ook moet met deze verschillen rekening worden gehouden bij het stellen van de diagnose NEC. Mogelijk dienen verschillende afkapwaarden van I-FABP te worden gehanteerd naargelang de mate van vroeggeboorte. In hoofdstuk 9 werd getoond dat baby's die gevoed werden met moedermelk, een snellere ontwikkeling van de darm hadden in de eerste weken na geboorte dan baby's die flesvoeding kregen. Darmontwikkeling werd in deze studie gemeten met I-FABP. Deze resultaten bevestigen de voordelen van moedermelk en benadrukken het belang van het ontwikkelen van betere alternatieven voor of bestanddelen van flesvoeding. De effectiviteit van dergelijke nieuwe therapieën kan worden gemonitord met behulp van I-FABP.

Deel 4. Markers voor diagnose, behandeling en vervolgbeleid bij NEC

Het **vierde en laatste doel** van dit proefschrift was het onderzoeken van de bruikbaarheid van darm specifieke markers bij de diagnose, behandeling en follow-up van NEC. Eerder werd door onze onderzoeksgroep aangetoond dat NEC nauwkeurig kan worden gediagnosticeerd met I-FABP bij kinderen bij wie, op basis van klinische symptomen, gedacht wordt aan NEC. In hoofdstuk 10 werd deze groep onderzochte kinderen uitgebreid en werd gevonden dat de combinatie van I-FABP met calprotectine in de ontlasting van deze kinderen (hetgeen specifiek is voor darminflammatie) een nog betere diagnostische waarde gaf. Vervolgens werd in hoofdstuk 11 ontdekt dat de inflammatoire marker serum amyloid A (SAA) in de urine van kinderen met NEC gebruikt kan worden om degenen met een ernstige vorm van NEC te onderscheiden van kinderen met een minder ernstige vorm van NEC. Dat betekent dat SAA kan worden gebruikt om de beslissing te nemen welke kinderen geopereerd moeten worden, namelijk degenen met ernstige NEC. In hoofdstuk 12 tenslotte, werd onderzocht of I-FABP kan bijdragen aan de beslissing om de orale voeding opnieuw te starten bij kinderen die werden behandeld vanwege NEC. Het stoppen van de orale voeding hoort standaard bij de behandeling van NEC en het moment waarop deze voeding opnieuw wordt gestart is cruciaal: te vroeg starten kan een terugval betekenen en te laat starten kan tot groei- en ontwikkelingsproblemen leiden, met mogelijke problemen bij voeding door infusen. Wij toonden aan dat hoge I-FABP waarden op het moment van herinstructie van orale voeding correspondeerden met een slechte uitkomst.

Met het moment van opnieuw oraal voeden, dient dus te worden gewacht totdat de I-FABP waarde laag is. Vervolgonderzoek moet aantonen of bij een dergelijke strategie de uitkomst van NEC behandeling verbetert.