

Abdominal hernias and adhesions

Citation for published version (APA):

van den Hil, L. C. L. (2021). *Abdominal hernias and adhesions: foundations for research and prevention*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210604lc>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210604lc](https://doi.org/10.26481/dis.20210604lc)

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.

Summary

Summary

Abdominal surgery is related to the risk to develop incisional hernia and adhesions. These complications often require readmissions and new surgical interventions, such as hernia repair with mesh and adhesiolysis.

This thesis explores the problem of adhesions in a clinical setting and the scoring of adhesions in both experimental and clinical settings, then evaluates the effect of different sutures in abdominal wall healing and the behavior of an elastic mesh in an experimental setting, and eventually an animal model in hernia research is explored and a strategy to prevent hernias after stoma reversal is being developed.

Part 1: Awareness of adhesions and scoring systems

Firstly, we aimed to assess the awareness of the problem of adhesions in both Dutch surgeons and surgical residents and aimed to develop a new adhesion scoring system.

In **Chapter 2**, we performed an Adhesion Awareness survey, six years after the first adhesion awareness survey was published, to assess the awareness of Dutch surgeons with regard to post-operative adhesions and related complications. The Adhesion Awareness study 2010 was updated and surgeons and surgical trainees in the Netherlands were invited to participate. With a response rate of 32.6%, the response rate was comparable with the Adhesion Awareness study 2010 (34.4%). Although the rate of respondents that acknowledge the clinical relevance of adhesions was similar in the surveys performed in 2010 and 2016, more surgeons mentioned adhesion-related complications in the informed consent process in 2016. However, still one third of the surgeons never mentioned adhesions at all during informed consent. The awareness of the occurrence of bowel lesions during adhesiolysis increased significantly over the mentioned time-period. It could be concluded that overall adhesion awareness did not increase over six years. Thus, in the future, attention should be drawn to this problem to close the gap between the major impact of adhesions as complication of abdominal surgery and the limited awareness regarding the clinical problem of adhesions.

Next to this limited adhesion awareness, there is a lack of consensus on how to score mesh tissue adhesions in both experimental and clinical settings, leading to an overwhelming amount of adhesion scores, subsequently causing incomparable scientific results. In **Chapter 3**, it was aimed to develop an adhesion score together with experts in the field, in order to improve support of this new adhesion score. A literature search was performed to select the expert panel and the Delphi-method was used to reach consensus. The panel was queried on seven items in two questionnaire-based rounds and one consensus meeting. In total, two third of the experts, who accepted the invitation to participate, completed both questionnaires. Of those experts, 56% were able to participate in the consensus meeting. The final proposal of the META adhesion scoring system was sent to and approved by all experts that completed the second round. The amount of mesh surface covered with adhesions, tenacity and thickness of adhesions and organ involvement should be the minimal set of variables described in

future mesh tissue adhesion research. It was concluded that interstudy comparability and objectivity can be increased using the META scoring system. Eventually, it might be possible to link the items in this score to clinically relevant outcomes.

Part 2: Abdominal wall closure and hernia repair; experimental findings

After determining the burden of adhesions and creating a new adhesion score, the second part of this thesis studied the foreign body reaction on different suture materials and the properties of an elastic mesh in experimental settings.

For a better understanding of the process of fascia healing, in order to support the choice of suture material in abdominal wall closure, in **Chapter 4** the foreign body reaction on a non-absorbable (Prolene®), slow-absorbable (PDS®) and fast-absorbable (Vicryl®) suture was studied in a rat model, with follow-up times of 7 and 21 days. A semi-quantitatively score was used to measure microscopic foreign body reaction. Evaluation of fibroblast activity and vascularization took place using qPCR macrophage polarization. All animals completed the follow-up time without the occurrence of complications. After 21 days, a significantly higher presence of macrophages has been shown in the Vicryl® group, compared to both Prolene® and PDS®. Furthermore, more foreign body giant cells were detected in the Vicryl® group compared to Prolene® at 7 days follow-up and PDS® at 21 days follow-up. A significantly higher expression of *clec10A* was shown in PDS® compared to Prolene® after 7 days. These results show a beneficial macrophage response in PDS® and therefore supports carefully the use of a slow-absorbable suture in abdominal wall closure.

In **Chapter 5**, adhesion formation of a new elastic thermoplastic polyurethane (TPU) mesh was compared with a polypropylene mesh after 7 and 21 days follow-up in a rabbit model. Meshes were implanted laparoscopically in intraperitoneal onlay mesh (IPOM) position. After completing the follow-up time, a laparotomy was performed, the extent of adhesions was measured using the Diamond adhesion score, mesh elongation was measured and the abdominal walls with the meshes were explanted to assess histological outcomes. In this study, the elastic TPU mesh performed better than the polypropylene mesh, with significantly better adhesion scores and an increased mesh expansion under a force of 3N. The number of macrophages, proliferating cells and apoptotic cells was comparable in both groups. It could be concluded that the TPU mesh preserved its elastic properties during the follow-up time and that it reduces adhesion formation in comparison with a polypropylene mesh.

A TPU mesh was also the object of investigation in **Chapter 6**, in which it was evaluated if TPU containing meshes in comparison with polyvinylidene fluoride (PVDF) meshes with similar structure retained an *Effective Porosity* under mechanical strain. Meshes were placed laparoscopically in IPOM position in a porcine model for 8 weeks. At this time-point, MRI of the abdomen with and without pneumoperitoneum was performed to assess the visibility and elasticity of the mesh. Finally, a laparotomy was performed to assess adhesion formation to the mesh and the abdominal wall, including the mesh, was explanted for immunohistochemical evaluation. It was shown that the

position of the mesh could precisely be detected and measured with and without pneumoperitoneum, with a significant difference in increase of mesh surface under pneumoperitoneum in favor of TPU meshes. Although no differences in adhesion formation could be seen, the number of leukocytes was decreased and the Collagen I/III ratio increased in the TPU group compared to the PVDF group. This has led to the conclusion that TPU meshes preserve their elastic properties and have better biocompatibility than PVDF meshes.

Part 3: A human model for adhesion assessment and hernia prevention

In the last part of this thesis, we explored the rat as animal model in hernia research and the utility of prophylactic meshes around stomata.

Chapter 7 focused on the comparability of adhesion formation and foreign body reaction in rats and humans in hernia research. Rats are often used in experimental hernia research, although the correlation with clinical findings in humans has never been shown. To explore this, a fixed type of mesh was implanted in both rats and humans and after a follow-up of 12 weeks and 6 months respectively, adhesion formation was assessed and samples of the mesh were collected for immunohistochemical evaluation. After termination of the follow-up period, no differences in adhesion formation were detected. Furthermore, general inflammation scores were comparable between rats and humans, although a significant higher number of granulocytes and giant cells was present in rats, while the presence of fibrosis was higher in humans. It was concluded that adhesion formation and foreign body reaction in rats and humans are comparable and therefore it is recommended to use rats in experimental research that includes the investigation of meshes for incisional hernia.

Finally, the effectiveness of a prophylactic mesh to avoid incisional hernias after stoma reversal was evaluated in **Chapter 8**. A literature search and meta-analysis were performed and as primary outcome measure the incidence of incisional hernia formation after stoma reversal was chosen. Also, mesh-related complications were assessed. Eventually, 3 studies including 536 patients were included. During follow-up, ranging from 10 to 21 months, a significant lower risk on development of an incisional hernia was seen in the prophylactic mesh group, without an increased risk on surgical site infections. Thus, the use of a prophylactic mesh seems to decrease the risk on incisional hernia after stoma reversal and therefore, it should be considered to perform mesh reinforcement after stoma reversal.

Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Buikoperaties kunnen leiden tot littekenbreuken en adhesies. Om deze complicaties te kunnen behandelen, zijn vaak heropnames en nieuwe operaties noodzakelijk.

In dit proefschrift hebben we eerst geprobeerd het probleem omtrent adhesies bij patiënten te schetsen en hebben we een nieuwe score ontwikkeld om adhesies in zowel klinische als preklinische studies te beschrijven. Daarna hebben we in preklinische studies gekeken naar het effect van verschillende hechtmaterialen op de genezing van de buikwand en naar het gedrag van een nieuwe elastische mat. Tenslotte hebben we onderzocht of een diermodel vergelijkbaar is met de humane situatie in herniaonderzoek en hebben we een strategie ontwikkeld om littekenbreuken ter plaatse van een eerder stoma te voorkomen.

Deel 1: Kennis omtrent adhesies en scoringsmodellen

Ten eerste hebben we geprobeerd een beeld te krijgen over de bestaande kennis van adhesies onder Nederlandse chirurgen. Daarnaast hebben we getracht een nieuwe score te ontwikkelen, waarmee adhesies systematisch beschreven kunnen worden.

In **hoofdstuk 2** hebben we een studie verricht naar het bewustzijn van Nederlandse chirurgen met betrekking tot postoperatieve adhesies en gerelateerde complicaties. Deze studie is verricht 6 jaar na de originele 'Adhesion Awareness Survey'. De vragenlijst uit 2010 werd geüpdatet en chirurgen en chirurgen in opleiding werden uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. De response ratio was met 32.6% vergelijkbaar met de ratio in 2010 (34.4%). Ondanks het feit dat het percentage respondenten dat de klinische relevantie van adhesies erkent gelijk was in de uitgevoerde enquêtes in 2010 en 2016, steeg het percentage chirurgen (in opleiding) dat complicaties die door adhesies veroorzaakt worden met patiënten bespreekt. Eén op de drie chirurgen bespreekt het ontwikkelen van postoperatieve adhesies echter nooit. Meer chirurgen zijn zich ervan bewust dat letsels aan de darm kunnen optreden tijdens het losmaken van adhesies tijdens een operatie. Over het algemeen kan geconcludeerd worden dat het bewustzijn omtrent adhesies in 6 jaar tijd gelijk is gebleven. Daarom moet in de toekomst aandacht gevraagd worden voor dit probleem, om zo het gat tussen de enorme impact van adhesies na buikchirurgie en het beperkte bewustzijn hieromtrent te dichten.

Naast het beperkte bewustzijn omtrent adhesies, ontbreekt het ook aan consensus over hoe adhesies aan matten, in zowel experimenteel als klinisch onderzoek, gescoord dienen te worden. Als gevolg hiervan zijn er vele scores om adhesies te rapporteren in omloop, waardoor het haast onmogelijk is studies met elkaar te vergelijken. In **hoofdstuk 3** is er, met medewerking van experts op het gebied van adhesies aan matten, getracht een nieuwe adhesiescore te ontwikkelen. Door deze samenwerking is de verwachting dat deze nieuwe score beter ondersteund wordt. Middels een literatuurstudie werd het expertpanel geselecteerd en gebruik makend van de Delphi-methode kreeg het expertpanel, in twee opeenvolgende vragenlijsten en

een consensusmeeting, vragen met betrekking tot zeven items voorgelegd. In totaal voltooide twee derde van de experts die de uitnodiging voor deelname accepteerden beide vragenlijsten. Hiervan kon 56% aan de consensusmeeting deelnemen. Het uiteindelijke voorstel van de META adhesie score werd naar alle experts gestuurd die beide vragenlijsten voltooiden. Zij keurden allen de score goed. Er werd geconcludeerd dat zowel het percentage van de mat dat bedekt wordt met adhesies, de dikte en sterkte van adhesies als de betrokkenheid van organen als minimale set van variabelen gebruikt moet worden om in toekomstig onderzoek adhesies aan matten te beschrijven. Tevens werd de conclusie getrokken dat de objectiviteit en vergelijkbaarheid tussen studies vergroot kan worden door gebruik te maken van de META adhesie score. Ten slotte zou het mogelijk kunnen zijn om bovengenoemde variabelen aan klinisch relevante uitkomsten te koppelen.

Deel 2: Sluiten van de buikwand en littekenbreukherstel; bevindingen in experimentele studies

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de reacties van de buikwand op verschillende hechtmaterialen en de eigenschappen van een nieuw ontwikkelde elastische mat in experimentele studies.

Om het genezingsproces van de fascie beter te begrijpen en zo de keus van hechtmateriaal te ondersteunen, werd in **hoofdstuk 4** de vreemd lichaam reactie op een niet-oplosbare (Prolene®), langzaam-oplosbare (PDS®) en snel oplosbare (Vicryl®) hechting onderzocht in een rattenmodel. De follow-up tijd bedroeg 7 en 21 dagen. Er werd een semi-kwantitatieve score gebruikt om de microscopische vreemd lichaam reactie te beschrijven en de fibroblastactiviteit en vascularisatie werden geëvalueerd met behulp van een genexpressie-analyse. Alle ratten behaalde het eindpunt van de follow-up tijd zonder complicaties. Na 21 dagen waren er in de Vicryl®-groep significant meer macrofagen aanwezig ten opzichte van de Prolene®- en PDS®-groep. Bovendien werden er meer reuscellen gezien in de Vicryl®-groep vergeleken met de Prolene®-groep na 7 dagen en ten opzichte van de PDS®-groep na 21 dagen follow-up.

In de PDS®-groep werd een significant hogere expressie van *clec10A* gezien ten opzichte van Prolene® na 7 dagen. Bovengenoemde resultaten laten een betere respons van macrofagen in de PDS®-groep zien en daarom kan voorzichtig geconcludeerd worden dat een langzaam-oplosbare hechting gebruikt zou moeten worden bij het sluiten van de buikwand.

In **hoofdstuk 5** werd de vorming van adhesies aan een nieuwe, elastische mat, gemaakt van thermoplastisch polyurethaan (TPU), vergeleken met de vorming van adhesies aan een mat van polypropyleen in een konijnenmodel, waarbij een follow-up tijd van 7 en 21 dagen werd gehanteerd. De matten werden laparoscopisch geïmplantéerd in een intraperitoneale onlay positie van de mat (IPOM). Aan het einde van de follow-up tijd werd een laparotomie uitgevoerd, waarbij de uitgebreidheid van de adhesievorming werd beschreven met behulp van de Diamond-score. Bovendien werd de rek van de mat gemeten en werd de buikwand samen met de mat verwijderd

om histologische eindpunten te meten. In deze studie lieten de TPU-matten betere uitkomsten zien dan de matten van polypropyleen; ook was de adhesiescore significant beter in de TPU-groep en de matten vertoonden een betere rek onder een kracht van 3N. De hoeveelheid macrofagen, proliferatieve cellen en cellen in apoptose waren vergelijkbaar in de groepen. Er kon geconcludeerd worden dat TPU-matten betere elastische eigenschappen behielden tijdens de follow-up tijd en dat er minder adhesies vormden aan TPU-matten ten opzichte van een mat van polypropyleen.

In **hoofdstuk 6** waren TPU-matten ook het onderzoeksobject. Hier werden matten van polyvinylideenfluoride (PVDF) vergeleken met matten die zowel PVDF als ook TPU bevatten, waarbij de matten een vergelijkbare structuur hadden. Gekeken werd of de effectieve poreusheid van beide matten behouden blijft onder mechanische rek. De matten werden wederom laparoscopisch in IPOM positie geïmplant, ditmaal in een varkensmodel met een follow-up tijd van 8 weken. Na 8 weken werden er twee MRI's van het abdomen gemaakt; één met en één zonder pneumoperitoneum. Zo werd gekeken hoe goed de matten zichtbaar waren en werd de elasticiteit gemeten. Tenslotte werd een laparotomie verricht om de adhesievorming te bepalen en werd de buikwand met mat verwijderd om immunohistochemisch te kunnen onderzoeken. De positie van de mat kon nauwkeurig aangetoond en gemeten worden, zowel zonder als met pneumoperitoneum. De TPU-matten toonden hierbij een significante toename van matoppervlak onder pneumoperitoneum. Er konden geen verschillen in adhesiescores vastgesteld worden tussen beide groepen. Het aantal leukocyten was significant lager, terwijl de collageen type I/III ratio juist groter was in de TPU-groep vergeleken met de PVDF-groep. Op basis van deze gegevens werd geconcludeerd dat TPU-matten hun elastische eigenschappen behouden en een betere biocompatibiliteit hebben dan PVDF-matten.

Deel 3: Een humaan model voor adhesiebeoordeling en herniapreventie

In het laatste deel van dit proefschrift onderzochten we of een rattenmodel geschikt is voor onderzoek naar nieuwe matten en wat het nut is van een profylactische mat rondom stomata.

Hoofdstuk 7 richtte zich op de overeenkomsten tussen ratten en mensen met betrekking tot adhesievorming en vreemd lichaam reactie in onderzoek naar littekenbreuken. Ratten worden vaak ingezet in onderzoek naar littekenbreuken, ondanks dat de correlatie met klinische uitkomsten nooit is aangetoond. Om dit te onderzoeken werd een specifiek type mat geïmplant, in zowel ratten als mensen en, na een follow-up tijd van respectievelijk 12 weken en 6 maanden, werd de adhesievorming gescoord en werden monsters van de mat genomen voor immunohistochemisch onderzoek. Na het behalen van de follow-up tijd konden geen verschillen in adhesievorming gedetecteerd worden. Bovendien was de mate van de vreemd lichaam reactie vergelijkbaar tussen ratten en mensen, hoewel er een significant grotere hoeveelheid granulocyten en reuscellen aanwezig was in ratten.

Daarentegen was er in mensen meer fibrose aanwezig. Er kon geconcludeerd worden dat de adhesievorming en vreemd lichaam reactie in ratten en mensen vergelijkbaar is. Daarom werd het aanbevolen om in toekomstig experimenteel onderzoek naar littekenbreuken waarbij matten gebruikt worden, gebruik te maken van ratten als diermodel.

Tot slot werd in **hoofdstuk 8** de effectiviteit van een profylactische mat om littekenbreuken ter hoogte van een opgeheven stoma te voorkomen, onderzocht. Een literatuurstudie en meta-analyse werden verricht, waarbij het vóórkomen van littekenbreuken ter hoogte van een voormalig stoma als primaire uitkomstmaat werd gekozen. Bovendien werden complicaties die aan het gebruik van een mat gerelateerd konden worden, geregistreerd. In totaal werden er 3 studies met 356 patiënten geïnccludeerd in deze meta-analyse. Tijdens de follow-up tijd, die varieerde van 10 tot 21 maanden, werd er een significant lager risico op het ontwikkelen van een littekenbreuk gedetecteerd in de groep met een profylactische mat. Het risico op wondinfecties was niet verhoogd. Het gebruik van een profylactische mat lijkt daarom het risico op een littekenbreuk na het opheffen van een stoma te verkleinen en daarom moet het overwogen worden om een profylactische mat te gebruiken bij het opheffen van een stoma.

In **hoofdstuk 9** volgt een discussie over de voorgaande hoofdstukken. Zo kan het zijn dat de kennis omtrent adhesies in 6 jaar niet toegenomen is, doordat het moeilijk is om complicaties, zoals pijn en infertiliteit, direct aan adhesies te relateren. Verder zouden flexibele matten tot minder chronische pijn kunnen leiden en moet er nog onderzocht worden wat de ideale follow-up tijd is in onderzoek naar littekenbreuken waarbij ratten gebruikt worden. Tevens wordt ter discussie gesteld of alle variabelen in de META adhesie score even belangrijk zijn. Daarnaast schetsen we in dit hoofdstuk een toekomstbeeld om de uitkomsten van de studies in dit proefschrift te implementeren. Zo is het maken van richtlijnen belangrijk om zowel de kennis van verklevingen onder chirurgen te vergroten als ook om meer uniformiteit in onderzoek naar littekenbreuken te vergroten. Ook zullen nieuwe operatietechnieken nodig zijn om de kans op adhesies en littekenbreuken te verkleinen.

Tot slot wordt in **hoofdstuk 10** het nut van dit proefschrift voor de maatschappij beschreven. Met een geschat aantal van 8500 operaties per jaar aan littekenbreuken is dit onderwerp een relevant maatschappelijk probleem. Ook adhesies vormen een relevant probleem, gezien het feit dat 35% van de patiënten binnen 10 jaar na de index-operatie heropgenomen wordt met adhesie-gerelateerde complicaties. Dit proefschrift heeft een brede doelgroep. Zo moeten zowel chirurgen, gynaecologen, urologen, maag-darm-lever-artsen en huisartsen het probleem van adhesies herkennen en erkennen om zo patiënten goed voor te kunnen lichten. Tevens zouden patiënten zelf informatie over operaties en de risico's moeten inwinnen. Hier kunnen patiëntenverenigingen een belangrijke rol bij spelen. Innovatief in dit proefschrift is dat er nieuwe hulpmiddelen ontwikkeld zijn om onderzoek naar littekenbreuken te

verbeteren. Bovendien is aangetoond dat een profylactische mat veilig gebruikt kan worden om littekenbreuk na het opheffen van een stoma te voorkomen.