

# Abdominal wall hernia repair : intraperitoneal mesh and adhesions

Citation for published version (APA):

Schreinemacher, M. H. F. (2015). *Abdominal wall hernia repair : intraperitoneal mesh and adhesions*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150410ms>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20150410ms](https://doi.org/10.26481/dis.20150410ms)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## SUMMARY

Abdominal wall hernia repair is a frequently performed procedure that often requires the management of adhesions and mesh placement. This thesis explored the scope of the problem of adhesions in a clinical setting, then evaluated intraperitoneal adhesion formation to meshes in an experimental setting, and eventually developed a model for translating our experimental results to a clinical setting.

### Part 1: Clinical problem and awareness

Firstly, we aimed to substantiate the burden of adhesions in abdominal wall hernia repair. In **Chapter 2** we evaluated adhesions and related complications through a prospective, observational study of abdominal wall hernia repairs. In uncomplicated hernia repairs, i.e. no fistula or wound infection and no further surgical procedures, 10.3% of all patients experienced an inadvertent enterotomy. When complicated hernia repairs were included, 12.8% of all patients experienced one or more enterotomies. Adhesiolysis time was the most significant risk factor for enterotomy in all patients. As adhesiolysis time exceeded 30 minutes, even without an inadvertent enterotomy, more wound infections, reinterventions, ICU admissions, and episodes of parenteral feeding occurred, together with longer ICU and hospital stay and higher medication costs. With mesh from a previous repair still in place, the risk for an inadvertent enterotomy in uncomplicated repairs increased about 7-fold.

Despite the extensive morbidity, surgeons seem to underestimate the problem of adhesions. In **Chapter 3** we surveyed all Dutch surgeons and surgical trainees for their knowledge, attitudes and behaviour towards adhesions. Although about two thirds of all respondents indicated that adhesions exert a negative and clinically relevant effect, comparable amounts of respondents significantly underestimated the extent and impact of adhesions. Nevertheless, a more negative perception of adhesions correlated with a more positive attitude regarding adhesion prevention. Also, less knowledge about adhesions correlated with more uncertainty about when to use antiadhesive agents which, in turn, correlated with never having used any of these agents. For abdominal wall hernia repair, an extraperitoneal mesh position and the use of coated meshes was agreed to reduce adhesion formation by 85 and 70% of respondents, respectively. Four in 10 respondents indicated that they never inform patients on adhesions preoperatively and only one in 10 indicated to inform patients routinely. Interestingly, knowledge and perception of the clinical relevance of adhesions did not correlate with informed consent behaviour.

###

### Part 2: Experimental findings on intraperitoneal mesh related adhesions

After establishing the clinical problem of adhesions, the second part of this thesis studied adhesion formation with intraperitoneal meshes.

The first study, presented in **Chapter 4**, compared adhesion formation against several intraperitoneal meshes in a rat model at 7 and 30 days follow-up. The uncoated polypropylene

mesh (Prolene®) showed extensive adhesion formation with the mesh at 7 days follow-up. At 30 days, adhesions diminished slightly and inflammation normalized. Comparable results were seen with 2 other meshes (TiMesh®, Ultrapro®) that had no continuous layer of coating either. The three meshes with an absorbable layered coating (Proceed®, C-Qur®, Parietex Composite®) showed very limited adhesion formation at 7 days follow-up. However at 30 days, adhesions increased significantly as phagocytosis of the absorbable coatings occurred. The fixation points and mesh borders seemed to be preferential sites for adhesion formation. Incorporation into the abdominal wall was insufficient for all meshes.

In **Chapter 5**, four meshes with an absorbable layered coating (Parietene Composite®, Parietex Composite®, C-Qur Edge®, Sepramesh IP®) and one with a non-absorbable layered coating (Intramesh T1®) were compared at 90 days follow-up. Uncoated polypropylene (Prolene®) and collagen meshes (Permacol®) served as controls. All coated and collagen meshes performed equally well and significantly better than Prolene® in terms of adhesion prevention. Yet, the intensity of inflammation related to the absorbable coating differed highly. Incorporation was again mostly limited to the site of fixation that, together with the mesh borders, proved to be a preferential site for adhesion formation. In addition, the inflammatory reaction of the abdominal wall to the mesh significantly induced adhesion formation.

Apart from the meshes, we also compared adhesion formation to several fixation methods at 7 and 90 days follow-up. In **Chapter 6**, we found that fibrin glue (Tisseel Duo®) was resorbed in less than 7 days and provided a strong antiadhesive effect, though mesh fixation was inadequate. Sutures that were resorbed before 90 days follow-up were also associated with a favourable adhesion profile. All other fixation methods (Protack® tackers, Absorbatack® tackers, Permasorb® tackers, Prolene® sutures) that were still intact at 90 days showed comparable and less favourable adhesion formation. Fixation methods were also placed without mesh to study the influence of the fixation methods on itself. Interestingly, in these cases adhesion formation was significantly reduced, but in the meantime fixation methods dislocated in up to 72% of tackers placed.

Following our observations of adhesion formation associated with phagocytosis of absorbable coatings, we tested the hypothesis if the addition of a non-absorbable coating could reduce adhesion formation. In **Chapter 7** an experimental coating with an increased hydrophilicity was applied to standard polypropylene mesh. The coating was not applied as a continuous layer on one side of the mesh, but rather around every string of mesh. Even though at 7 days a more intense inflammatory reaction was noted than with uncoated polypropylene, adhesions were significantly reduced. Moreover, adhesions were still significantly reduced at 30 days at which point inflammation, and fibroblast numbers in particular, decreased.

Finally, some recent breakthroughs in the understanding of adhesion formation and foreign body response were evaluated with regards to intraperitoneal mesh and adhesions. In **Chapter 8**, mice were treated orally with cromolyn, commonly known as a mast cell stabiliser, and followed up for 7 days after intraperitoneal polypropylene mesh (Prolene®) implantation. As a result, adhesions were reduced by about 50%, but only with cromolyn administered preoperatively. Although the exact method of action remained unclear, we

##

found that the pathogenesis of tissue-biomaterial adhesions differs significantly from intraperitoneal tissue-tissue adhesions. Because oral cromolyn is already available as a registered drug, the adhesion preventive effect is significant and the side effects are second to none, further clinical testing should be attempted.

### Part 3: A human model for the evaluation of adhesions to meshes

The final chapter establishes a human model to allow for standardized clinical evaluation of adhesions to intraperitoneal meshes.

Firstly, in **Chapter 9**, the abdominal wall of patients who had undergone stoma reversal was examined by ultrasound for the presence of an incisional hernia at the site of the old stoma wound. After a median follow-up of almost 3 years, one in 3 patients had developed an incisional hernia. With obese patients hernias were present in 6 out of 10, compared to one in 4 patients without obesity. Consequently, obesity was identified as the sole risk factor for hernia occurrence. Of note, palpation of the abdominal wall had a limited sensitivity of 58%, so that one in 6 patients with complaints but without a palpable hernia would show a hernia on ultrasound.

The high risk for incisional hernia after stoma reversal was reason to consider extra measures of prophylaxis. Therefore, we explored the feasibility and safety of placing a parastomal mesh at the time of temporary stoma creation in **Chapter 10**. This mesh was placed intraperitoneally and with the intent to prevent incisional hernias after stoma reversal. At the time of stoma reversal, laparoscopy was performed and adhesions scored. Then the stoma was reversed and the mesh defect closed. At a median of 2 years follow-up after stoma reversal no incisional hernias or mesh infections had occurred. Furthermore, laparoscopy revealed adhesions against all meshes involving a median of 25% of the mesh surface. In more than half of all patients, adhesions could not be lysed bluntly and were appreciated as severe. Altogether, this model allowed for the clinical evaluation of adhesions against intraperitoneal meshes and can be used for translation of our experimental results.





## SAMENVATTING

Ondanks de vooruitgang in geneesmiddelen en chirurgische technieken treden na buikoperaties nog steeds veel complicaties op. Doorgaans ligt veel nadruk op de complicaties die binnen de eerste 30 dagen na de operatie optreden, zoals wond-, blaas- en longinfecties. De complicaties die echter pas na 30 dagen optreden verdienen net zoveel aandacht aangezien ze minstens zo talrijk zijn en gepaard kunnen gaan met veel ziekte. Het merendeel van deze “late” complicaties betreft buikwandbreuken en verklevingen binnen de buik. In dit proefschrift wordt gezocht naar de verdieping op het gebied van het herstel van buikwandbreuken middels matjes en de verklevingen die daarbij optreden.

### Buikwandbreuken

Buikwandbreuken zijn defecten in de buikwandspieren en de stevige peesbladen die de spieren omvatten. Door een dergelijk defect kunnen buikvet en ingewanden zich tot vlak onder de huid bewegen waardoor er een zwelling zichtbaar wordt aan de buitenkant. Deze breuken, ook wel hernia's genoemd, kunnen aanleiding geven tot pijnklachten, een negatief lichaamsbeeld en in sommige gevallen levensgevaarlijke darmbekenningen. Buikwandbreuken kunnen spontaan ontstaan (bijvoorbeeld navelbreuken, liesbreuken) of na medisch handelen (bijvoorbeeld littekenbreuken, breuken rond stoma's). Littekenbreuken zijn buikwandbreuken ter plaatse van een litteken en komen voor bij ongeveer 1 op de 5 patiënten na een buikoperatie en meestal binnen de eerste 3-5 jaar na de ingreep.

Herstel van een buikwandbreuk gebeurt doorgaans met behulp van een geweven kunststof matje dat na verloop van tijd vergroeit met de buikwand en zorgt voor overbrugging of versterking van het defect in de buikwand. Door gebruik te maken van een matje wordt de kans op het terugkeren van de buikwandbreuk tweemaal kleiner dan wanneer het defect enkel opnieuw wordt gehecht.



### Verklevingen in de buik

Verklevingen in de buik, ook wel adhesies genoemd, komen voor bij ongeveer 90% van alle patiënten die in de buik geopereerd werden. Verklevingen ontstaan vooral als het gevolg van chirurgisch trauma aan het buikvlies (het peritoneum). Tot zeker 10 jaar na de operatie loopt een derde van deze patiënten het risico om één of meerdere malen opgenomen te worden in verband met klachten veroorzaakt door verklevingen.

Verklevingen kunnen beschouwd worden als het resultaat van een ontstekingsproces waarbij littekenweefsel ontstaat. Dit littekenweefsel kan holle organen zoals darmen met elkaar laten verkleven, maar ook deze organen dichtsnoeren. Gevolgen hiervan omvatten onvruchtbaarheid, darmobstructies, en darmbeschadigingen ten tijde van latere operaties.

Verklevingen zijn moeilijk effectief te behandelen aangezien het chirurgisch ingrijpen dat nodig is voor het behandelen van de verklevingen op zichzelf weer nieuwe verklevingen veroorzaakt. De winst is daarom te behalen in de preventie van verklevingen.

## Matjes in de buik en verklevingen

Naast chirurgisch ingrijpen zijn lichaamsvreemde materialen zoals matjes een specifieke bron van verklevingen. Wanneer het matje binnen de buikholte wordt geplaatst treden in meer of mindere mate verklevingen op. In een poging deze verklevingen te beperken worden vaak coatings toegepast. Deze coatings bestaan uit een dun laagje materiaal dat qua vorm en/of chemische eigenschappen minder verklevingen veroorzaakt. Tegenwoordig is een zeer groot assortiment aan matjes met verschillende coatings beschikbaar.

## Resultaten van dit proefschrift

Hoewel reeds bekend was dat verklevingen veel problemen kunnen veroorzaken, brachten we in **hoofdstuk 2** in kaart hoe groot het specifieke probleem van verklevingen is bij het herstel van buikwandbreuken. Daarvoor registreerden we het aantal darmbeschadigingen ten gevolge van het losmaken van verklevingen. Bij ruim 1 op de 10 patiënten was dit het geval. De tijd die nodig was voor het losmaken van de verklevingen was de sterkste voorspeller voor het optreden van darmbeschadigingen. Meer dan 30 minuten verklevingen losmaken resulteerde in meer wondinfecties, meer heringrepen, meer en langere intensive care opnames, vaker voeding via een infuus en meer kosten aan geneesmiddelen. Indien er reeds een matje in de buikwand aanwezig was, werd de kans op een darmbeschadiging 7 keer groter.

Dat verklevingen een klinisch relevant probleem vormen werd onderschreven door tweederde van de Nederlandse chirurgen en chirurgen in opleiding in **hoofdstuk 3**. Een even grote groep onderschatte echter de totale omvang van het probleem. Wel was het zo dat hoe meer men verklevingen als klinisch probleem zag, des te belangrijker vond men ook de preventie van verklevingen. Ten aanzien van de matjes voor herstel van buikwandbreuken vond een overgrote meerderheid dat matjes liefst buiten de buikholte geplaatst worden of in ieder geval gecoat dienen te zijn indien binnen de buik geplaatst. Verder bleek dat slechts 4 op de 10 respondenten zijn of haar patiënten standaard voorlicht over de mogelijke gevolgen van verklevingen.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift onderzochten wij in proefdieren welke factoren van invloed zijn op het ontstaan van verklevingen met matjes binnen de buik. In hoofdstuk 4 en 5 vergeleken we daarom enkele matjes die momenteel reeds gebruikt worden bij de behandeling van patiënten. In **hoofdstuk 4** bleek dat matjes met een ononderbroken laag coating de minste verklevingen opleverden 30 dagen na plaatsing. Wat echter opviel is dat de verklevingen in aantal en ernst tussen 7 en 30 dagen toenamen. Deze toename ontstond op het moment dat de absorbeerbare coatings werden afgebroken door de onstekingsreactie. Naar aanleiding hiervan lieten wij in **hoofdstuk 7** zien dat een experimentele coating die niet absorbeerbaar is inderdaad minder verklevingen liet zien. Voor alle typen matjes bleek daarnaast dat de randen van de matjes voorkeurslocaties waren voor de vorming van verklevingen en dat de matjes slecht in de buikwand ingroeiden. In **hoofdstuk 5** werden matjes 90 dagen na plaatsing vergeleken. De ononderbroken laag coating bleek wederom het beste tegen verklevingen te beschermen. Interessant was het feit dat de ontstekingsreacties bij de verschillende coatings van matjes sterk verschilden,

##

maar de mate van verklevingen toch gelijk was. Daarnaast toonden we aan dat niet alleen de ontstekingsreactie van de buikorganen, maar ook van de buikwand zelf voor een groot deel het ontstaan van verklevingen bepaalt.

Naast de matjes zijn ook de methodes voor het vastzetten van het matje in de buikwand belangrijk ten aanzien van het optreden van verklevingen. In **hoofdstuk 6** zagen wij dat lijm gemaakt van bloedstollingseiwitten binnen 7 dagen werd opgelost en daarbij zelfs verklevingen leek te voorkomen. Helaas bleek dat de matjes daarbij totaal niet in de buikwand ingroeiden. Hechtingen die volledig binnen de 90 dagen werden geabsorbeerd lieten tevens betere resultaten zien dan de methoden die niet absorbeerbaar waren of meer dan 90 dagen nodig hadden voor volledige absorptie.

Tot slot kwamen we tot nieuwe inzichten over het ontstaan van verklevingen en de ontstekingsreactie van het lichaam in reactie op matjes. In **hoofdstuk 8** kregen muizen een geneesmiddel toegediend voordat het matje geplaatst werd. Daardoor werd de hoeveelheid verklevingen gehalveerd. Alhoewel het geneesmiddel zich onder andere richt op mestcellen welke een belangrijke rol hebben in de vroegste stadia van de ontstekingsreactie, konden wij het precieze werkingsmechanisme nog niet ontrafelen. De resultaten zijn wel erg bemoedigend en wachten op bevestiging in patiënten.

In het derde en laatste deel van dit proefschrift beschreven we de ontwikkeling van een klinisch model voor het testen van onze resultaten uit het proefdieronderzoek. Daarvoor stelden we allereerst in **hoofdstuk 9** vast dat 3 jaar na het opheffen van een darmstoma buikwandbreuken zeer vaak optreden. Voor alle patiënten samen was dit risico 3 op 10, voor de patiënten met obesitas was dit risico 6 op 10. Obesitas was de enige voorspeller voor het ontstaan van deze buikwandbreuken. Bij 1 op de 6 patiënten met klachten van de buikwand ter hoogte van het opgeheven stoma bleek een buikwandbreuk aanwezig op echo hoewel deze niet te voelen was.

Vanwege het hoge risico op een buikwandbreuk na het opheffen van een stoma besloten wij in **hoofdstuk 10** te proberen om reeds een matje te plaatsen voordat een buikwandbreuk zou kunnen ontstaan. Bij 10 patiënten werd daarom bij het aanleggen van een tijdelijk darmstoma een matje geplaatst. Bij het opheffen van het stoma werd het matje gesloten en twee jaar later was er geen enkele buikwandbreuk opgetreden. Ook konden we bij het opheffen van het darmstoma de uitgebreidheid van de verklevingen met het matje vaststellen. Deze gegevens zullen we in de toekomst vergelijken met de resultaten uit ons onderzoek met proefdieren. Alleen indien er een goede overeenkomst bestaat tussen de resultaten van patiënten en dieren lijkt het zinvol proefdieronderzoek met betrekking tot matten en verklevingen in de toekomst verder te zetten.

##