



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms in the Amsterdam area

Reimerink, J.J.

**Publication date**  
2014

[Link to publication](#)

#### **Citation for published version (APA):**

Reimerink, J. J. (2014). *Treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms in the Amsterdam area*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

#### **General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

#### **Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Dit proefschrift richt zich op de behandeling en de resultaten van patiënten met een geruptureerd of acuut aneurysma van de abdominale aorta (rAAA), met name op de endovasculaire behandeling (EVAR) hiervan.

**Hoofdstuk 2** is een systematische zoekopdracht en review van studies over totale mortaliteit van rAAA. Studies werden geïnccludeerd indien zij zowel patiënten met een rAAA beschreven die buiten het ziekenhuis overleden als die werden gepresenteerd in het ziekenhuis. De geschatte mortaliteit van de 24 geïnccludeerde populatie studies samen was 81 procent (95% betrouwbaarheids-interval (ci) 78-83). De metaregressie analyse liet een significante daling zien van de kans om te overlijden na een RAAA ( $p=0.002$ ). De totale mortaliteit uit de studies van hoge kwaliteit voor 1990 was 86 procent (ci 83-89), vergeleken met 74 procent (ci 72-77) na 1990. Deze daling is waarschijnlijk een gevolg van verbeteringen in diagnostiek, logistiek, chirurgische behandeling en intensieve zorg in de laatste decennia.

Hiernaast liet de studie zien dat een aanzienlijk deel van patiënten met rAAA niet wordt geopereerd. 32% van alle patiënten met een rAAA komt te overlijden zonder te worden gepresenteerd in het ziekenhuis, en nog eens 27% overlijdt in het ziekenhuis zonder chirurgische interventie. Dit heeft tot gevolg dat nog niet de helft daadwerkelijk wordt geopereerd. Een verandering in de operatietechniek, hoe ingrijpend deze ook is, is dan ook alleen van nut voor die patiënten die daadwerkelijk worden geopereerd. Hierdoor is het belangrijk om naast de operatiesterfte, ook het aantal patiënten wat niet wordt geopereerd te verminderen. Mogelijk kan dit door diagnostiek te verbeteren en logistiek en condities voor aankomst in het ziekenhuis te optimaliseren.

In **hoofdstuk 3** wordt de haalbaarheid en mogelijke schade van een protocol voor 'controlled hypotension' bij patiënten verdacht van een rAAA geanalyseerd. Om de omstandigheden van patiënten met een mogelijke rAAA tijdens het transport met ambulance te optimaliseren werd dit protocol ingevoerd als onderdeel van de AJAX trial. Het protocol stelt dat patiënten verdacht van een rAAA (mogelijk dus met een andere diagnose), alleen intraveneuze vochttoediening dienen te ontvangen indien zij een bloeddruk hebben van onder de 80mmHg. Het merendeel (71%) van de 295 patiënten verdacht van een rAAA, had een systolische bloeddruk van boven de 100mmHg. Het protocol werd gevolgd in 83% van alle patiënten. Van de 295 patiënten verdacht van een rAAA, had 28% ook daadwerkelijk rAAA als ontslagdiagnose. Uit onze analyse bleek dat het ingevoerde protocol voor controlled hypotension waarschijnlijk geen schade toebrengt bij patiënten met een andere ontslagdiagnose. Verder lieten deze resultaten zien dat voor patiënten met een rAAA de omstandigheden werden geoptimaliseerd.

Naar aanleiding van studies over het gebruik van de minimaal invasieve endovasculaire techniek (EVAR) in electieve patiënten, werd de hypothese gevormd dat de techniek bij acute patiënten mogelijk een groter voordeel zou opleveren. Vroege observationele studies van EVAR bij rAAA patiënten, suggereerden een significante daling in mortaliteit en complicaties vergeleken met de open operatie. Echter waren deze resultaten gekleurd door selectie van patiënten. Om een objectieve vergelijking te kunnen maken werd de Amsterdamse Acute Aneurysma studie gestart.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van onze multicenter gerandomiseerde studie gepresenteerd waarin EVAR met de open operatie wordt vergeleken als behandeling voor patiënten met rAAA. In de periode tussen 2004 en 2011 zijn in totaal 116 patiënten geïncludeerd, welke geschikt waren voor beide behandelingen. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt; sterfte en ernstige complicaties op 30 dagen na operatie. Een uiteindelijke risicoreductie van 5.4% (ci -13%-23%) werd gevonden hetgeen sterk afweek van het vooraf ingeschatte verschil van 25%. Op secundaire eindpunten was er significant minder nierinsufficiëntie en werden minder bloedproducten toegediend in de groep gerandomiseerd voor EVAR. Andere secundaire eindpunten zoals de duur van ziekenhuisopname en IC opname, het aantal complicaties en acute heroperaties waren in het voordeel van EVAR, echter zonder statistisch significant verschil. Mogelijk is dit het gevolg van de relatief kleine onderzochte populatie.

De resultaten van deze studie waren anders dan we initieel hadden verwacht. Met name de sterfte na de open behandeling was verrassend laag, hetgeen het verschil met EVAR verkleinde. De lage mortaliteit na open behandeling kan deels worden verklaard door verbeterde logistiek met onder andere preoperatieve CTA, en gecentraliseerde zorg. Wat verder op viel, was dat het aantal patiënten met een onsuccesvolle EVAR hoog was. Peroperatief werden er 8 van de 57 patiënten gerandomiseerd voor EVAR, geconverteerd naar open behandeling. Nog eens 6 patiënten werden postoperatief open behandeld vanwege een type I endolekkage. Indien deze conversies worden verminderd, zouden de resultaten na EVAR nog beter kunnen zijn.

In **hoofdstuk 5** worden alle patiënten met een rAAA die zich presenteerden in een van de ziekenhuizen in de regio Amsterdam geanalyseerd. Vanwege de AJAX trial werd in de regio Amsterdam de logistiek gewijzigd en een regionaal samenwerkingsverband ingevoerd. In dit hoofdstuk wordt deze samenwerking beschreven en de overleving van patiënten met een rAAA in de regio Amsterdam.

Van 453 patiënten met rAAA in onze regio, werden er 61 patiënten (13,5%) niet operatief behandeld. Van alle chirurgisch behandelde patiënten, werd meer dan 90% behandeld in een van de drie vasculaire centra. Analyse na multivariate en propensity correctie laat zien dat patiënten die werden behandeld in een vasculair centrum een hogere kans hadden om te overleven. Deze uitkomsten werden gecorrigeerd voor factoren als leeftijd, geslacht, hemodynamische stabiliteit (op basis van systolische bloeddruk en reanimatie). Verder bleek dat het verwijzen vanuit een perifeer centrum naar een vasculair centrum niet was gerelateerd aan een hogere kans op sterfte, ondanks de mogelijke vertraging tot behandeling.

De regionale overleving van patiënten die werden opgenomen in het ziekenhuis bedroeg 58.5% (ci 53.9-62.9) en was hoger dan een eerder gepubliceerde Nederlandse studie welke een overleving van 46% (ci 43-49) beschreef. We concludeerden dat het regionale samenwerkingsverband met gecentraliseerde zorg succesvol was, veilig en waarschijnlijk bijdraagt aan een betere overleving.

In **hoofdstuk 6**, werden de mogelijkheden van semiautomatische software onderzocht om EVAR geschiktheid te bepalen. Niet alle patiënten met een rAAA kunnen worden behandeld met EVAR vanwege ongeschikte anatomie. Geschiktheid wordt bepaald met behulp van CTA, waarbij diameters, lengtes en hoeken van de aorta worden gemeten. Adequate selectie van patiënten is erg belangrijk, om endolekkage en dislocatie te voorkomen. In eerder onderzoek werd onenigheid tussen waarnemers (inter-observer variabiliteit) beschreven bij het meten van anatomie en EVAR geschiktheid. Met behulp van een semiautomatisch gegenereerde 'central lumen line', kunnen diameters en lengtes van de aorta worden gemeten. De software (3mensio Vascular, Bilthoven Nederland) is ontwikkeld voor gebruik in electieve patiënten met AAA, maar niet getest voor patiënten met rAAA. De hypothese was dat deze software bij de beoordeling van geschiktheid kan helpen.

Zes waarnemers beoordeelden allen 50 patiënten met rAAA met behulp de software. In de meerderheid van de beoordelingen was een semiautomatische evaluatie mogelijk (mediaan 76%, ci 64-78%). De werkzaamheid van de software werd beperkt in scans met een gebrek aan contrast, waarschijnlijk een bijkomende verschijnsel bij patiënten met een laag hartminuutvolume. De overeenstemming bij de waarnemers over de geschiktheid was matig (kappa waarde van 0,55, ci 0,48-0,62), en de overeenkomst tussen de individuele waarnemers varieerde (kappa waarden tussen 0,40 en 0,72). De mediane tijd voor de beoordeling was 7,5 minuten (interkwartielbereik 5,5-10,6). Door deze semi-automatische methode te gebruiken hoopten we de invloed van de arts op de uiteindelijke interpretatie te minimaliseren. Hierdoor zou de evaluatie minder afhankelijk van de waarnemer worden en een objectievere meting gegenereerd. Hoewel sommige artsen de manier van meten met de software als prettig ervoeren, hadden de meeste ervaren waarnemers voorkeur voor meten op de vertrouwde axiale en transversale vlakken.

In **hoofdstuk 7** wordt de rol van anatomie van het aneurysma onderzocht, en de invloed op sterfte na een open operatie. Patiënten met anatomie ongeschikt voor EVAR, hebben meestal kleinere infrarenaal halzen. Deze anatomie kan eveneens moeilijk te behandelen zijn met open operatie, in vergelijking met makkelijkere anatomie, en resulteren in verschillen in mortaliteit. Vanwege ons gerandomiseerde cohort, hebben we een unieke groep patiënten met anatomie geschikt voor EVAR, maar welke zijn behandeld met een open operatie. Deze patiënten werden vergeleken met patiënten met lastigere anatomie waarbij werd gekeken naar sterfte en complicaties.

Van de 279 opgenomen patiënten met rAAA, hadden er 71 geschikte anatomie voor EVAR en 201 hadden lastigere anatomie. Suprarenaal klemmen werd in 43% van de patiënten met lastige anatomie versus 27% van de patiënten met makkelijkere anatomie ( $p=0.02$ ) noodzakelijk geacht.

De mortaliteit na 30 dagen of tijdens de ziekenhuisopname bij patiënten met geschikte anatomie was 38% (ci 28-50) versus 30% (ci 24-37) bij patiënten met lastigere anatomie ( $p=0,23$ ). Er werd geen significant verschil waargenomen in gecombineerde mortaliteit en ernstige complicaties, secundaire eindpunten, lange termijn overleving of na multivariate correctie.

Er werden in onze analyse geen aanwijzingen gevonden dat anatomie van het aneurysma de sterfte beïnvloedt bij een open operatie. Waarschijnlijk spelen andere factoren zoals hemodynamische stabiliteit een belangrijkere rol in de overleving.

### **Beperkingen en toekomstperspectieven**

De Amsterdamse Acute Aneurysma studie is een regionale studie in een gebied van 1025 km<sup>2</sup> met 1.380.000 inwoners en heeft daarmee een bevolkingsdichtheid van 1375/km. Alle ziekenhuizen, ambulancediensten en behandeld personeel hebben samengewerkt om patiënten in vasculaire centra te behandelen en met het verzamelen van gegevens. Dankzij medewerking van de gehele regio is dit unieke prospectieve cohort tot stand gekomen. Vanuit epidemiologisch oogpunt, is een cohort van een afgesloten regio en populatie erg sterk en wordt patientselectie hierdoor beperkt. Echter vanwege deze specifieke regio is het toepassen van onze resultaten op andere regio's niet vanzelfsprekend. Belangrijke factoren zoals infrastructuur, grootte, prevalentie van roken en sekse distributie verschillen. Ook het uitvoeren van een dergelijke gerandomiseerde studie kan hebben bijgedragen tot een versterkte aandacht en daarmee mogelijk een lagere sterfte.

Door middel van de gerandomiseerde opzet is de bias zoals in eerdere observationele studies geminimaliseerd. Dit leverde vergelijkbare resultaten op na EVAR en open operatie. Er werden 116 patiënten gerandomiseerd en mogelijk vanwege deze relatief kleine populatie, zijn sommige uitkomsten niet significant verschillend als gevolg van een type II fout. Recente data uit de IMPROVE trial in de UK waarin een EVAR strategie wordt vergeleken met een strategie waarbij alle patiënten open worden geopereerd, laat vergelijkbare resultaten zien met de Amsterdam Acute Aneurysm Trial. De IMPROVE studie met een grotere populatie rapporteert een vergelijkbare 30-dagen mortaliteit na EVAR van 35% versus een mortaliteit van 37% na open operatie (odds ratio van 0.92, BI 0.66-1.28,  $p=0.62$ )

Hoewel misschien minder belangrijk in vergelijking met het primaire eindpunt, kan EVAR waarschijnlijk voordelen bieden op secundaire eindpunten zoals complicaties per patiënt, ICU verblijf en opnameduur.

Daarnaast zal een minimaal invasieve procedure met een kleiner litteken en een snel herstel belangrijk zijn in de ogen van de patiënt. Vanuit gezondheidszorg- en maatschappelijk oogpunt, is een vergelijking van de kosten tussen de twee behandelingen ook belangrijk.

Onze studie toonde geen significant voordeel van EVAR in vergelijking met open chirurgie met betrekking tot sterfte en ernstige complicaties. Indien bij verbetering van de technologie meer aneurysmata met succes met EVAR kunnen worden behandeld, dat mogelijk ook de sterfte hier

door daalt. Het gebruik van hybride operatiekamers met geavanceerde angiografie en eventueel CTA op de operatiekamer, zijn ontwikkelingen die binnen handbereik zijn en zullen bijdragen tot verbetering van de interventie.

De belangrijkste reden voor exclusie van de gerandomiseerde trial was ongeschikte anatomie voor EVAR. De beoordeling of een patiënt geschikt is, is erg subjectief. Hierbij heeft mogelijk ervaring met EVAR een grote invloed op het percentage patiënten dat geschikt wordt geacht. Studies uit andere regio's laten een hoger percentage geschikte patiënten zien dan in onze regio, en het inclusiepercentage zou mogelijk hoger kunnen zijn geweest indien minder strikte voorwaarden voor anatomische geschiktheid waren gebruikt.

Gezien de EVAR technologie verbetert en de ervaring hiermee ook, zal steeds meer uitdagende anatomie kunnen worden behandeld met EVAR. Echter, er moet hierbij wel goed op complicaties zoals type I endoleaks worden gelet. Een dergelijke complicatie kan conversie en open correctie behoeven, en zoals wij in onze studie zagen, een bron zijn voor ernstige complicaties en sterfte.

Tijdens de studieduur werd met name gebruik gemaakt van een aorto-uni-iliacale prothese, vanwege snelle hemodynamische controle en het gebruiksgemak. Een meta-analyse van Karkos laat geen verschil zien in uitkomst tussen bifurcatie- en aorto-uni-iliacale endoprotheses. Tegenwoordig wordt er, waarschijnlijk vanwege toegenomen ervaring, meer gebruik gemaakt van een endoprothese met bifurcatie. Standaardisering door middel van het gebruik van semiautomatische software om de geschiktheid van patiënten voor EVAR te beoordelen kan er toe leiden dat er betere vergelijking mogelijk is tussen verschillende cohorten en mogelijk ook tot betere resultaten. Met een dergelijke semiautomatische beoordeling liggen de meningen van beoordelaars mogelijk beter op een lijn. Het gebruik van dergelijke software en het effect hiervan voor de patiënt behoeft verder onderzoek.

Het cohort van rAAA-patiënten van de gehele regio, inclusief de gerandomiseerde patiënten, liet een verrassend hoge regionale overleving zien na open operatie. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de goed georganiseerde zorg in een regio die samenwerkt, gestructureerd is en dichtbevolkt is. Logistiek en protocollen zijn voor de trial ingevoerd en geoptimaliseerd.

Hoewel een groot deel van de patiënten met rAAA onbehandeld zal blijven, of zelfs niet gediagnosticeerd wordt, is het doel dit aantal zo laag mogelijk te houden. Om de sterfte van rAAA te verminderen is het van belang de omstandigheden te optimaliseren in de pre-, per- en post-operatieve fase. Deze optimalisaties zijn te vinden in accuraat diagnosticeren van rAAA, controlled hypotension tijdens transport, CT scan bij aankomst, een laag percentage patiënten dat niet wordt geopereerd, goede selectie voor EVAR, ervaring anesthesiologische zorg tijdens de operatie, een ervaren chirurgisch team en een ervaring intensieve zorg na de operatie. Vele factoren van diagnose tot ontslag spelen een rol in de overleving van rAAA patiënten. Om een lagere sterfte van rAAA te verkrijgen zijn een goede structuur en organisatie een noodzaak.