



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Elective Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) repair: challenges remain

Bulder, R.M.A.

Citation

Bulder, R. M. A. (2024, November 5). *Elective Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) repair: challenges remain*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4107511>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4107511>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Chapter 10

Nederlandse samenvatting

Ruth M.A. Bulder

ELECTIEVE ABDOMINALE ANEURYSMA CHIRURGIE: UITDAGINGEN BLIJVEN BESTAAN

Een aneurysma van de aorta abdominalis (AAA) is een lokale verwijding van de buikslagader. De buikslagader of abdominale aorta is de grote lichaamsslagader die door de buik van het hart richting de benen loopt. Een AAA geeft meestal geen klachten en wordt vaak per toeval ontdekt. Hoe groter het aneurysma of hoe sneller het groeit, des te groter de kans op een scheur (ruptuur) in de bloedvatwand. Als een aneurysma ruptureert, is de kans op overlijden groot (80%) omdat er een massale levensbedreigende bloeding ontstaat.

Het doel van planbare (electieve) aneurysma chirurgie is om het aneurysma vroegtijdig uit te schakelen, daarmee een ruptuur te voorkomen, en daarmee de levensverwachting van patiënten te verlengen. De afgelopen decennia heeft de electieve AAA zorg verschillende ontwikkelingen ondergaan. Tegenwoordig is het mogelijk om via een kleine operatie in de lies een kunststof vaatprothese (endoprothese) in opgevouwen toestand via de liesslagader tot in de buikslagader op te schuiven. De endoprothese versterkt de vaatwand van binnenuit en schakelt hiermee de bloedtoevoer naar het aneurysma uit. Dit wordt ook wel endovasculaire aneurysma repair (EVAR) genoemd. De andere optie is open repair. Bij open repair wordt door middel van een grote buikoperatie het aneurysma vervangen door een kunststof prothese. De introductie van EVAR heeft de procedurele sterfte aanzienlijk doen dalen ten opzichte van open repair. Hierdoor is electieve AAA chirurgie tegenwoordig beschikbaar voor een bredere patiëntenpopulatie, inclusief patiënten die voorheen als niet geschikt voor operatie werden beschouwd. Naast chirurgische verbeteringen worden aneurysma patiënten tegenwoordig erkend als patiënten met een hoog risico op bijkomende hart- en vaatziekten. Hierdoor ontvangen steeds meer patiënten cardiovasculair risicomangement (CVRM) in de vorm van bloeddruk- en cholesterolverlagende medicatie en verschillende leefstijladviezen. Ondanks de ontwikkelingen in AAA management op chirurgisch en CVRM gebied, blijven er verschillende controverses en uitdagingen bestaan.

Het eerste deel van dit proefschrift focust zich op de vermeende verschillen in lange termijn overleving tussen EVAR en open repair. Daarbij werd er gekeken wat de impact was van de veranderingen in abdominaal aneurysma management op de levensverwachting. Hierbij lag specifieke nadruk op geslachtsafhankelijke verschillen, vooral met betrekking tot inferieure resultaten voor vrouwen. In het tweede deel van dit proefschrift is er gekeken naar andere uitkomsten die relevant zijn in de medische besluitvorming rondom electieve AAA zorg, namelijk de kosten en het perspectief van de patiënt.

DEEL I: OVERLEVINGSUITKOMSTEN

Hoofdstuk 2 vormt een overzicht van de huidige literatuur met betrekking tot korte- en lange termijn overleving na electieve EVAR en open repair. Hoewel EVAR tegenwoordig wordt beschouwd als de 'eerste keus behandeling' vanwege een lagere procedurele sterfte in vergelijking met open repair, bestaan er zorgen over de duurzaamheid van EVAR op de lange termijn. Het is van belang je te realiseren dat de vergelijking tussen EVAR en open repair wordt bemoeilijkt door een onevenredige patiënten selectie, wat direct invloed heeft op de uitkomsten. EVAR wordt vaker toegepast bij oudere en

kwetsbare patiënten, terwijl open repair vaker wordt toegepast bij jongere en fitte patiënten. Dit leidt in vergelijkend onderzoek tot 'confounding by indication'. Want oudere/kwetsbaardere patiënten hebben bij voorbaat een hoger risico op vroegtijdig overlijden ten opzichte van jongere fittere patiënten. Om het effect van confounding by indication te minimaliseren is er in **Hoofdstuk 2** gebruik gemaakt van 'relatieve survival analyses'. Relatieve survival vergelijkt de overleving van patiënten met een bepaalde ziekte (d.w.z. een AAA) met de verwachte overleving van mensen zonder ziekte in dezelfde leeftijdsgroep en geslacht. Dit biedt een meer contextuele beoordeling van de impact van een ziekte op de levensverwachting en houdt tegelijk rekening met andere factoren die de overleving beïnvloeden (d.w.z. leeftijd en geslacht). De resultaten laten zien dat de lange termijn overleving voor EVAR en open repair vergelijkbaar is. Opmerkelijk is dat de relatieve overleving voor zowel EVAR als open repair gestaag afneemt in de jaren na de operatie. Dit suggereert dat AAA patiënten, zelfs na een succesvolle operatie, een hoog sterfterisico hebben wat geassocieerd lijkt met een AAA.

De afgelopen 25 jaar hebben de introductie van EVAR en de geleidelijke implementatie van CVRM de electieve AAA zorg aanzienlijk ontwikkeld. De vraag is in hoeverre deze ontwikkelingen de levensverwachting van AAA patiënten hebben verbeterd. Met name omdat we in **Hoofdstuk 2** een hoge ziekte-specifieke sterfte observeerden na de operatie. **Hoofdstuk 3** en **Hoofdstuk 4** beschrijven een tijdstrend analyses waarin werd gekeken naar de veranderingen in de lange termijn overleving van patiënten na electieve AAA chirurgie over de afgelopen 25 jaar. Relatieve survival analyses zijn gebruikt om 1) rekening te houden met verschillen in patiënt karakteristieken en levensverwachting over de tijd en 2) ziekte-specifieke sterfte te evalueren. **Hoofdstuk 3** beschrijft 12 907 patiënten die tussen 2001 en 2015 in Zweden electieve aneurysma chirurgie ondergingen. Deze studie toonde een persistent laag relatieve overleving, die niet is veranderd tussen 2001 en 2015. Om dit in perspectief te zetten: AAA patiënten hebben ondanks een succesvolle aneurysma reparatie een slechtere 10-jaars overleving dan die wordt gezien bij veel vormen van kanker. De vraag is of dit wijst op een suboptimale behandeling van AAA patiënten, het een gevolg is van de veranderde patiëntenpopulatie in de loop der tijd, een gemist effect van CVRM is, of het dat een nationaal fenomeen betreft.

In **Hoofdstuk 4** zijn daarom de resultaten gevalideerd in een ander patiëntencohort met een langere tijdsperiode. Hierbij werd ook een periode vóór de implementatie van CVRM meegenomen, waardoor het mogelijke effect van CVRM op de lange termijn overleving beter bestudeerd kon worden. De studie includeerde 40 730 patiënten die tussen 1995 en 2017 in Nederland electieve AAA chirurgie ondergingen. Deze studie bevestigde de aanhoudende laag relatieve overleving, ofwel een aanhoudend hoge ziekte-specifieke sterfte, waarbij er geen verandering in overleving over de tijd werd waargenomen. Hierin werd een duidelijk geslacht-specifiek, maar geen leeftijd-specifiek verschil in overleving gevonden. Vrouwen toonden een tweemaal hoger sterfterisico in vergelijking met mannen. Verdere analyse toonde dat veranderingen in de patiëntenpopulatie over tijd slechts een marginaal effect hadden op de overleving en dus geen duidelijke verklaring zijn voor de aanhoudende hoge ziekte-specifieke sterfte. Het effect van CVRM op de overleving werd onderzocht aan de hand van een 'competetive death analyse'. Hypothetisch gezien zou de implementatie van CVRM kunnen leiden tot

een afname van hart- en vaatziekte gerelateerde sterfte, waardoor de patiënt de kans heeft om te wordt blootgesteld aan andere concurrerende doodsoorzaken zoals bijvoorbeeld kanker. Door alleen het totaal aantal doodsoorzaken in ogenschouw te nemen wordt het mogelijk gunstige effect van CVRM gemist. Gesimplificeerd; bestuderen competitieve death analyses het risico op sterfte door hart- en vaatziekten versus sterfte door anderen (competitieve) doodsoorzaken. De analyse toonde aan dat het risico op sterfte door hart- en vaatziekten versus andere doodsoorzaken niet is veranderd na de implementatie van CVRM. Dit suggereert dat voor de AAA populatie CVRM weinig effect heeft op de lange termijn overleving. Terugkomend op de vraag aan het eind van **Hoofdstuk 3** lijkt de persistent lage relatieve overleving te suggereren dat de lange termijn overleving van AAA patiënten niet zozeer wordt beïnvloed door het type operatie of aneurysma ruptuur, maar eerder door de aanwezige comorbiditeit (andere aandoeningen naast een AAA) van patiënten.

Hoofdstuk 5 gaat verder in op het overlevingsnadeel van vrouwen. De hoge lange termijn sterfte van vrouwen kan deels worden verklaard door de hoge korte termijn sterfte van vrouwen na open repair (12%) en omdat de sterfte na EVAR aanzienlijk lager is (3%) en meer vergelijkbaar met mannen. De hoge sterftecijfers na open repair hebben vergaande gevolgen, omdat vrouwen vaker anatomisch niet geschikt worden gevonden voor EVAR. Om iets te kunnen doen aan de hoge sterftecijfers is beter inzicht in de onderliggende oorzaken noodzakelijk. Daarom werden in **Hoofdstuk 5** alle patiëntendossiers onderzocht van vrouwen (n = 36) die de afgelopen jaren zijn overleden na open repair in 25 verschillende Nederlandse ziekenhuizen. Hieruit blijkt dat darmischemie (ten gevolge van een probleem met de bloedtoevoer van de drie belangrijkste bloedvaten in het maag-darm kanaal) de belangrijkste doodsoorzaak was (44%) bij vrouwen na open repair. De reden dat darmischemie vaker voorkomt bij vrouwen is nog onduidelijk. Mogelijke hypothesen zijn dat vrouwen die ongeschikt worden geacht voor EVAR per definitie complexere patiënten zijn met een vooraf hoger risico op overlijden en darmischemie (selectie bias), dat de vrouwelijke anatomie kwetsbaarder is voor darmischemie door kleine vaatdiameters en een minder veerkrachtige darmcirculatie (anatomische verschillen), en als laatste dat bij vrouwen de aorta tijdens de operatie vaker boven die nierslagaders wordt geklemd wat een hoger risico geeft op darmischemie (procedurele aspecten).

DEEL II: ASPECTEN VAN MEDISCHE BESLUITVORMING

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over andere uitkomsten die belangrijk zijn in de besluitvorming in de electieve zorg van abdominale aneurysma patiënten.

In **Hoofdstuk 6** werden de veronderstelde kostenverschillen tussen EVAR en open repair geëvalueerd. Vanwege de vermeende hogere lange termijn sterfte en mogelijk meer heroperaties, wordt de kosteneffectiviteit van EVAR in twijfel getrokken. Zoals eerder besproken wordt de vergelijking tussen EVAR en open repair bemoeilijk door 'confounding by indication' (een onevenredige selectie van patiënten). In **Hoofdstuk 6** worden de kosten tussen EVAR en open repair vergeleken over twee tijdperiodes. Eén periode waarin voornamelijk open repair werd uitgevoerd (1998 – 2000, n = 186) en een periode waarin EVAR de meest gangbare behandeling was (2010 – 2012, n = 195). Door twee tijdperiodes te

vergelijken waarin er per periode weinig keuze was in het type operatie, hoopten we de verschillen in patiënten selectie te minimaliseren. Specifiek werd er gekeken bij welke prijs van een EVAR-device de kosten tussen EVAR en open repair gelijk waren. Deze benadering werd gekozen omdat de kosten van een EVAR-device sterk afhankelijk zijn van onderhandelingen met de industrie. Deze retrospectieve studie liet zien dat de kosten van EVAR en open repair gelijk zijn bij een device prijs van €13.000, wat grofweg overeenkomt met de huidige marktprijs van de meeste gangbare devices. Daarnaast toonde een systematische evaluatie van alle patiëntendossiers aan dat het aantal heroperaties tussen beide benaderingen gelijk is, maar dat het soort heroperatie sterk afhankelijk is van de initiële operatie (EVAR versus open repair).

Om de zorg voor abdominale aneurysma patiënten verder te verbeteren is het van belang te begrijpen hoe patiënten hun zorg ervaren. **Hoofdstuk 7** beschrijft een scoping review (inventariserende review) waarin het patiënten perspectief op de kwaliteit van leven na electieve AAA chirurgie werd onderzocht. Bij verschillende ziektebeelden worden inspanningen verricht om het perspectief van de patiënt mee te nemen in medisch wetenschappelijk onderzoek. Een van deze inspanningen heeft zich geuit in de ontwikkeling van 'Core Outcome Sets'. Dit zijn uitkomstmaten die samen met patiënten worden opgesteld en aanbevolen voor gebruik in (toekomstige) studies, met als doel het perspectief van de patiënt te waarborgen. In aneurysma onderzoek wordt het perspectief van de patiënt tot op heden met name geëvalueerd aan de hand van kwaliteit-van-leven schalen. Deze kwaliteit-van-leven schalen zijn gebaseerd op algemene (generieke) kwantitatieve (uitgedrukt in cijfers) vragenlijsten. Het is echter de vraag of deze generieke schalen het perspectief van de patiënt adequaat reflecteren. Kwalitatief (beschrijvend) onderzoek, bijvoorbeeld interviews studies, geeft daarentegen een beter diepte inzicht in het perspectief van de patiënt. In **Hoofdstuk 7** werden in totaal 33 studies (29 kwantitatieve, 4 kwalitatieve) geïncludeerd. De kwantitatieve schalen werden uitgezet tegen de kwalitatieve schalen. Hieruit blijkt dat er op dit moment geen kwantitatieve schaal is die het perspectief van de patiënten voldoende weerspiegelt. Om het perspectief van de patiënt in toekomstig aneurysma onderzoek beter te waarborgen is het van belang een beter begrip te hebben van het perspectief van de patiënt. Op basis daarvan kunnen we vervolgens adequate uitkomstmaten vaststellen voor wetenschappelijk onderzoek.

De algemene discussie in **Hoofdstuk 8** biedt een overzicht van de gevonden conclusies en bespreekt de onderwerpen waar in de toekomst aandacht aan moet worden besteed. Hoewel de behandeling van abdominale aneurysma patiënten aanzienlijk is verbeterd vanuit een chirurgisch perspectief, blijven er verschillende uitdagingen bestaan. Uit dit proefschrift blijkt dat de lange termijn overleving tussen EVAR en open repair vergelijkbaar is. Echter na de operatie hebben patiënten een aanhoudend hoog risico op overlijden, wat niet direct samen lijkt te hangen met het type operatie of een late aneurysma ruptuur. Deze aanhoudende oversterfte benadrukt de noodzaak van een kritische evaluatie van de (cardiovasculaire) oversterfte van AAA patiënten na chirurgische behandeling. Het ernstige overlevingsnadeel van vrouwen vraagt om een meer vrouw gerichte onderzoek benadering. Tot slot liggen er toekomstige uitdagingen in een betere integratie van het perspectief van de patiënt in de AAA zorg.

