

Summary

In **Chapter 1** the subject of this thesis is introduced presenting an outline of the thesis. Incisional hernia is a frequent complication of midline laparotomy and is associated with high morbidity, decreased quality of life, and high costs.

In this thesis, the following hypotheses will be investigated:

- Incisional hernia is an early complication due to failure of closure technique and can be prevented by using a small bite closure technique.
- Patient at risk for incisional hernia could be identified by collagen characteristics.
- With regard to prevention of incisional hernia natural orifice surgery may be a suitable option.
- For future hernia research alternative models are suitable to be used to avoid research on patients and animals.

In **Chapter 2** the small bite suture technique was investigated in an experimental model. The bursting strength of large and small bites in porcine abdominal walls was studied. The small bites had a higher bursting strength compared to the large bites suture technique. The result of this experimental study was the fundament of the STITCH trial.

In **Chapter 3** the protocol of the STITCH trial is disclosed. The STITCH trial is a multicenter randomized controlled clinical trial in surgical, gynecological and urological departments in which the small bites suture technique was compared with the commonly used mass closure technique for incisional hernia development.

In **Chapter 4** the results of this large multicentre trial are described. Five hundred sixty patients who were scheduled to undergo elective abdominal surgery with midline laparotomy were randomly assigned to receive small tissue bites of 5 mm every 5 mm or large bites of 1 cm every 1 cm. At 1 year follow-up 21% of 277 patients in the large bites group and 13% of 268 patients in the small bites group had an incisional hernia. Rates of adverse events did not differ significantly between the groups. The findings show that the small bites suture technique is more effective than the large bites closure technique for prevention of incisional hernia in midline incisions. The small bites technique should become the standard closure technique for midline incisions.

In **Chapter 5** the aetiology of incisional hernia is investigated and determined if incisional hernia is an early complication of laparotomy closure. The rectus abdominus muscle distance was measured at one month and one year postoperatively and compared between small and large bites groups. A larger distance (>2 cm) between the rectus abdominal muscles one month after midline laparotomy was associated with later incisional hernia formation. Closure with small bites resulted in a smaller rectus abdominus muscle distance, which may induce a better fascia healing with lower risk of incisional hernia formation.

In **Chapter 6** the relation between advanced glycation endproducts (AGEs) and incisional hernia was investigated in order to select high risk patients on tissue characteristics. By skin measurements of autofluorescence of AGEs, the relation between non-enzymatic collagen crosslinks and incisional hernia formation was explored. In this small study incisional hernia patients had a higher level of AGEs compared to non-incisional hernia patients.

The unacceptable high incidence of incisional hernia despite recent developments advocates for novel study methods and approaches as addressed in the following Chapters:

In **Chapter 7** the anatomical limits of the posterior vaginal vault toward its use as a route for intra-abdominal procedures as natural orifice surgery concept was explored. Recent developments show that natural orifice surgery can avoid an incision in the abdominal wall and prevent incisional hernia formation.

In **Chapter 8** an experimental study is described investigating an inventive reinforced shoelace closure technique, the UX technique in an equine model. The UX technique was a very strong closure technique compared to the commonly used continuous technique and is already successfully used in living horses.

In **Chapter 9** the human abdominal wall is simulated in the 'AbdoMAN' project. This unique artificial abdominal wall is able to show what happens when the skin is closed providing a better understanding of the mechanical concepts of incisional hernia formation.

Nederlandse samenvatting

Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding over littekenbreuken en een overzicht van de opbouw van dit proefschrift. Een littekenbreuk is een frequente complicatie van een mediane laparotomie en gaat gepaard met hoge morbiditeit, verminderde kwaliteit van leven en hoge kosten.

In dit proefschrift worden de volgende hypothesen onderzocht:

- Een littekenbreuk is een vroege complicatie en het gevolg van het falen van de sluitingstechniek. Deze kan worden voorkomen door de “kleine steken”-hechttechniek.
- Patiënten met een verhoogd risico op littekenbreuken zijn reeds in een vroeg stadium te identificeren door hun collageenkenmerken.
- Voor preventie van littekenbreuken is “natuurlijke opening”-chirurgie een goede optie.
- Voor toekomstig onderzoek worden alternatieve modellen onderzocht om te om studies in patiënten en proefdieren zoveel mogelijk te beperken.

In **Hoofdstuk 2** werd de “kleine steken”-hechttechniek voor het sluiten van de buikwand onderzocht. Eerst werd de sterkte van de grote en kleine steken hechttechniek in varkensbuikwanden onderzocht. De kleine steken hadden een grotere treksterkte vergeleken met de “grote steken”-hechttechniek. Het resultaat van deze experimentele studie was het fundament van de STITCH trial.

In **Hoofdstuk 3** is het protocol van de STITCH trial beschreven. In deze multicentrische gerandomiseerde gecontroleerde klinische studie werd de “kleine steken”-hechttechniek vergeleken met de gangbare “grote haken en stappen”-hechttechniek voor de preventie van littekenbreuken.

In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten van de STITCH-trial beschreven. Vijfhonderd zestig patiënten, die gepland waren voor electieve abdominale chirurgie, ondergingen een mediane laparotomie en werden gerandomiseerd tussen de “kleine steken”-hechttechniek (5 mm per 5 mm) en de “grote steken”-techniek (1 cm per 1 cm). Na een follow-up van 1 jaar had 21% van de 277 patiënten in de “grote steken”-groep een littekenbreuk en 13% van de 268 patiënten in de “kleine steken”-groep. Het aantal complicaties verschilde niet significant tussen de groepen. De bevindingen tonen aan dat de “kleine steken”-hechttechniek effectiever is dan de traditionele “grote steken”-hechttechniek voor de preventie

van littekenbreuken na mediane laparotomie is niet geassocieerd met een hoger percentage complicaties. De “kleine steken”-hechttechniek moet de standaard sluitingstechniek worden voor mediane incisies.

In **Hoofdstuk 5** wordt de etiologie van littekenbreuken onderzocht. Een maand en een jaar postoperatief werd de afstand tussen de rectus abdominus spieren gemeten en vergeleken tussen de grote en kleine steken-hechttechnieken. Er werd vastgesteld dat een littekenbreuk een vroege complicatie is na abdominale chirurgie.

In **Hoofdstuk 6** wordt de relatie tussen de advanced glycation end-products (AGEs) en een littekenbreuk onderzocht, met als doel om risicovolle patiënten op weefselkenmerken te identificeren. Door het meten van de autofluorescentie van AGEs in de huid werd de relatie met het risico op een littekenbreuk onderzocht. In deze kleine studie hadden littekenbreukpatiënten meer AGEs dan patiënten, die een operatie hadden ondergaan zonder het ontwikkelen van een littekenbreuk.

Ondanks de recente ontwikkelingen, is er nog steeds een onaanvaardbaar hoge incidentie van littekenbreuken. Hierdoor is essentieel dat nieuwe onderzoeksmethoden en benaderingen ontwikkeld worden, zoals in de volgende Hoofdstukken beschreven:

In **Hoofdstuk 7** werden de anatomische begrenzingen van de ruimte achter de vagina-achterwand bepaald met als doel om deze natuurlijke toegang als route voor intra-abdominale procedures te benutten. Recente ontwikkelingen laten zien dat “natuurlijke openingen”-chirurgie een wond in de buikwand kan vermijden.

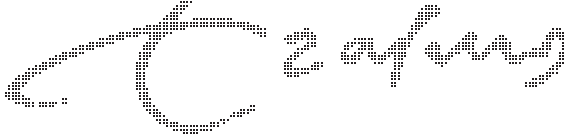
In **Hoofdstuk 8** wordt een experimentele studie in een paardenmodel beschreven, waarbij een innovatieve sluitingstechniek, de UX-techniek, onderzocht werd. Deze techniek bleek een zeer relevante sluitingstechniek in vergelijking met de gangbare techniek te zijn en wordt inmiddels ook al met succes gebruikt bij levende paarden.

In **Hoofdstuk 9** wordt de buikwand van de mens gesimuleerd in het project ‘Abdoman’. Deze unieke artificiële buikwand is in staat om te laten zien wat er met de buikwand gebeurt, zodra de huid gesloten is. Dit model helpt de mechanica van de buikwand, nadat deze gesloten is, beter te begrijpen.

List of publications

1. **Harlaar JJ***, Deerenberg EB*, Dwarkasing RS, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF * contributed equally
Development of incisional hernia. BJS open 2017
2. **Harlaar JJ**, Eker HH, Vakalopoulos KA, Castro Cabezas M, van der Ham AC, Vrijland, WW, Jeekel J, Lange JF
Advanced glycation end products as a biomarker for incisional hernia. Hernia, 2017
3. L. F. Kroese **J. J. Harlaar** C. Ordrenneau J. Verhelst G. Guerin F. Turquier R. H. M. Goossens J. Jeekel G. J. Kleinrensink J. F. Lange
The 'Abdoman': an artificial abdominal wall simulator for biomechanical studies on laparotomy closure techniques, Hernia 2017
4. Wilson MJ, **Harlaar JJ**, van Haaren M, Hee Chul Park, Bonjer HJ, Jeekel J, Zwaginga JJ, Schipperus M
Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Surg Onc. 2017
5. Deerenberg EB*, **Harlaar JJ***, Steyerberg EW, Lont HE, van Doorn HC, Heisterkamp J, Wijnhoven BP, Schouten WR, Cense HA, Stockmann HB, Berends FJ, Dijkhuizen FP, Dwarkasing RS, Jairam AP, van Ramshorst GH, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. * contributed equally
Small bites versus large bites for closure of abdominal midline incisions (STITCH): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2015
6. Horeman T, Meijer EJ, **Harlaar JJ**, Lange JF, van den Dobbelsteen JJ, Dankelman J
Force sensing in surgical sutures. PLoS One. 2013
7. Ditzel M, Deerenberg EB, Grotenhuis N. **Harlaar JJ**, Monkhorst K, Bastiaansen Y, Jeekel J, Lange JF
No difference between biologicals and synthetic meshes in ventral hernia repair. An experimental study with long term follow-up. Surg Endosc. 2013
8. **Harlaar JJ**, Gosselink MP, Hop WCJ, Lange JF, Busch ORC, Jeekel J
Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer, long term results of a randomized controlled trial. Ann Surg. 2012
9. Slieker JC, Ditzel M, **Harlaar JJ**, Mulder IM, Deerenberg EB, Bastiaansen Y, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF
Effects of a new anti-adhesion polyvinyl alcohol-based gel on the healing of colon anastomoses in the rat. Surg Infect. 2012
10. Goselink RJM, **Harlaar JJ**, Biter LU, Vermeij FH, Mannaerts GHH, den Heijer T
Beriberi na bariatrische chirurgie. Ned Tijdschr Geneesk. 2011

11. **Harlaar JJ**, Deerenberg EB, van Ramshorst GH, Lont HE, van der Borst EC, Schouten WR, Heisterkamp J, van Doorn HC, Cense HA, Berends F, Stockmann HB, Vrijland WW, Consten EC, Ottow RT, Go PM, Hermans JJ, Steyerberg EW, Lange JF
A multicenter randomized controlled trial evaluating the effect of small stitches on the incidence of incisional hernia in midline incisions. BMC Surg. 2011
12. Wilhelm T, Klemm W, Leschber G, **Harlaar JJ**, Kerver AL, Kleinrensink GJ, Nemat A
Development of a new trans-oral endoscopic approach for mediastinal surgery based on ‘natural orifice surgery’: preclinical studies on surgical technique, feasibility, and safety. Eur J Cardiothorac Surg. 2011
13. **Harlaar JJ**, van Ramshorst GH, Jeekel H, Lange JF
Effect of stitch length on wound complications. Arch Surg. 2010
14. Van Ramshorst GH, Eker HH, **Harlaar JJ**, Nijens KJ, Jeekel J, Lange JF
Therapeutic alternatives for burst abdomen. Surg Technol Int. 2010
15. Wilhelm T, **Harlaar JJ**, Kerver A, Kleinrensink GJ, Benhidjeb T
Development of a new trans-oral endoscopic approach for mediastinal surgery based on ‘natural orifice surgery’: preclinical studies on surgical technique, feasibility, and safety. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010
16. Van der Pool AE, **Harlaar JJ**, den Hoed PT, Weidema WF, van Veen RN
Long-term follow-up of chronic pain after total extraperitoneal repair of primary and recurrent inguinal hernia. Surg Endosc, 2010
17. Wilhelm T, **Harlaar J**, Kerver A, Kleinrensink GJ, Benhidjeb T
Transoral endoscopic thyroidectomy. Part 1: Rationale and anatomical studies. Chirurg, 2010
18. Benhidjeb T, **Harlaar J**, Kerver A, Kleinrensink GJ, Wilhelm T
Transoral endoscopic thyroidectomy. Part 2: Surgical technique. Chirurg, 2010
19. **Harlaar JJ**, van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Ten Brinke JG, Hop WC, Kleinrensink GJ, Jeekel H, Lange JF
Small bites with small suture distances increase laparotomy closure strength. Am J Surg. 2009
20. Benhidjeb T, Wilhelm T, **Harlaar J**, Kleinrensink GJ, Schneider TA, Stark M
Natural orifice surgery on thyroid gland: totally transoral video-assisted thyroidectomy (TOVAT): report of first experimental results of a new surgical method. Surg Endosc. 2008
21. **Harlaar JJ**, Kleinrensink GJ, Hop WC, Stark M, Schneider AJ
The anatomical limits of the posterior vaginal vault toward its use as route for intra-abdominal procedures. Surg Endosc. 2008



PhD portfolio

Name PhD student: Drs. JJ Harlaar PhD period: 2007 - 2017
Erasmus MC Promotor(s): Prof. dr. J.F. Lange
Department: Surgery Prof. dr. G.J. Kleinrensink
Co-promotor: Prof. dr. J. Jeekel

1. PhD training	Year	Workload (ECTS)
General courses		
- BROK (Basiscursus Regelgeving Klinisch Onderzoek)	2009	4.0
Specific courses (e.g. Research school, Medical Training)		
- Laboratory Animal Science Course	2008	4.0
- Workshop hernia surgery	2014	0.3
Presentations		
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (4 presentations)	2008 - 2009 2010 - 2015	4.0
- European Hernia Society (4 presentations)	2008 - 2012 2014 - 2015	4.0
- American Hernia Society (2 presentations)	2011 - 2012	2.0
- European Surgical Association	2012	1.0
- Suvretta meeting (St. Moritz)	2008	1.0
- Rotterdam Interactive congress on Hernia	2007	1.0

2. Teaching	Year	Workload (ECTS)
Supervising practicals and excursions, tutoring		
- Erasmus MC Anatomy Research Project (EARP)	2007	6.0
- Project Advanced Products (TU Delft)	2008 - 2009	4.0
- Bachelor thesis Hogeschool Rotterdam	2009 - 2010	2.0
- Tutor pathology course Thanatopraxi	2011	0.5
Supervising Master thesis Erasmus MC		
- 2 Master Thesis	2009 - 2010	2.0
Other		
- President resident association VU Medical Center, Amsterdam	2013 - 2014	1.0
- President resident association West Fries Gasthuis, Hoorn	2015 - 2016	1.0
- Member of the Bloodgroup (research group on transfusion in colorectal cancer)	2015 - currently	3.0

Dankwoord

Naast alle patiënten die deelnamen aan mijn studies wil ik graag iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan de totstandkoming van dit proefschrift. Het is onmogelijk iedereen bij naam te noemen zonder iemand te vergeten. Een aantal wil ik in het bijzonder noemen.

Beste professor Lange, het heeft even geduurd maar eindelijk is het daar. Het is een groot voorrecht om onder u onderzoek te mogen doen. Veel dank voor de vrijheid en het vertrouwen dat ik als jonge onderzoeker heb gekregen. Ik heb de mooiste projecten mogen ontwikkelen en uitvoeren. Om van je afstudeerscriptie uiteindelijk een Lancet publicatie te ontwikkelen is vrij uniek.

Beste professor Kleinrensink, in het tweede studiejaar wist jij mij samen met Joost ten Brinke te enthousiasmeren voor de REPAIR onderzoeksgroep. Het meest geniet jij van andermans succes. Mijn onderzoekstijd was een prachtige tijd met name door de oprichting van de EARP en de gastvrijheid van de snijzaal. Ik hoop dat de Paardendal traditie tot ver na jouw emeritaat zal voortduren.

Beste professor Jeekel, het is een zeer grote eer om tot de dag van vandaag onderzoek met u te mogen doen. Uw onuitputtelijke interesse in de wereld, wetenschap, mensen en muziek zorgen dat er steeds weer nieuwe projecten ontstaan. Veel dank voor de prachtige kans die u mij heeft gegeven. Dank dat u er altijd voor me bent.

Geachte leden van de beoordelingscommissie, veel dank voor de moeite die u heeft genomen bij het beoordelen van dit proefschrift.

Veel dank aan alle STITCH trial participanten, zowel studie-coördinatoren, operateurs, operatie-assistenten, secretaresses en radiologen. Jullie doorzettingsvermogen - als er na 5 uur zwoegen kleine steken werden geloot - was enorm.

Beste REPAIRders, we zijn tegenwoordig met zoveel dat de kans dat ik iemand vergeet groot is. Veel dank voor het opvoeden en vormen van mij van student tot arts-onderzoeker. Veel dank aan Jeroen, Jens, Hans-Christiaan, Gabriëlle, Arthur,

Niels, Max, Juliëtte, Hasan, Konstantinos, Joost, An en Leonard voor jullie hulp in onze projecten.

Beste Hilco, wat fijn dat ik jou precies leerde kennen toen je de EARP met Gert-Jan ging oprichten. Dank voor je hulp en wat een schitterend project is het geworden!

Veel dank aan Wim Hop en Astrid Kamperman voor de statistiek, jullie haarscherpe blik deed mijn ogen vaak weer openen.

Veel dank aan mijn collega-onderzoekers van het Erasmus MC voor de mooie borrels en gezelligheid.

De AbdoMAN kent een lange ontwikkelgeschiedenis. Veel dank aan de meerdere PAP-groepen van de TU Delft. Bas Koekkoek, Juriaan van Slingeland, Tim Horreman, Jan-Willem Potters en Ralph Poelstra voor het technische fix werk.

Beste opleiders en collega's van het VUMC, veel dank voor de goede sfeer en het fundament van mijn opleiding. Ik heb veel bij jullie geleerd.

Dank aan al mijn collega's uit regio 1. Wat is het een voorrecht om in 020 opleiding te zijn. Zeker met de huidige landskampioen.

Johan F.M. Lange, veel dank voor de mooie omslag van dit werk. Ook de creaties die het niet zijn geworden waren zeer geestig.

Peter Wiemer en Frans Ugahary, veel dank voor de hippische kant van mijn proefschrift en dank voor het implementeren van de kleine steken techniek in de paardenchirurgie.

Beste opleiders en collega's van het West Friesgasthuis. Het is elke dag een feest om met jullie te mogen werken. Dank voor mogelijkheid om 6 maanden in Zambia te mogen werken.

Beste Eva, lieve paranimf, niemand had de STITCH trial beter kunnen uitvoeren dan jij. Ook was de samenwerking altijd top. Dank dat je mijn paranimf wilt zijn.

Niels, beste broer en paranimf, in mijn 2^e studie jaar vertelde je mij dat je ook chirurg ging worden waarop ik zei dat dat nog maar de vraag was. Wat mooi dat jij nu chirurg bent en dat we deze maand promoveren.

Liesbeth, liefste zusje van de wereld. Met twee gepromoveerde chirurgie broers, een vader als internist en twee schoonzussen die ook nog dokter zijn, zijn de gesprekken soms wat eentonig. Gelukkig is er nu met je kleine neefje een andere tijd aangebroken.

Lieve papa en mama, trotse ouders, in woorden valt moeilijk uit te drukken hoeveel ik jullie wil bedanken. Veel dank voor jullie steun en liefde.

Tinus, mijn lieve vriendinnetje. Mijn dank en liefde is oneindig. Niemand heeft zoveel meegenoten van dit proefschrift als jij. Gelukkig ligt jouw boekje nu ook klaar en kan ons avontuur (zonder beeldschermen) beginnen!

Curriculum vitae auctoris

Joris Jan Harlaar werd geboren op 4 mei 1984 in Amsterdam. In 2003 behaalde hij zijn gymnasium diploma aan scholengemeenschap “de Driemark” te Winterswijk. Na een week werktuigbouwkunde te hebben gestudeerd in Delft, startte hij in 2003 met Geneeskunde aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam. In het tweede jaar kwam hij in aanraking met de chirurgische anatomie in de snijzaal van prof. dr. G.J. Kleinrensink. Hierna begon hij als student-onderzoeker bij de REPAIR groep (prof. dr. J.F. Lange, prof. dr. Jeekel en prof. dr. G.J. Kleinrensink) met een experimentele studie van twee verschillende hechttechnieken in varkensbuikwanden. Dit onderzoek heeft de basis gevormd van de STITCH trial. In 2008 behaalde hij het doctoraal examen en ging hij voor 1 jaar full time onderzoek doen. In dit jaar werden er twee subsidies voor de STITCH trial gehonoreerd en werd er de Abdoman ontwikkeld in samenwerking met de TU Delft. In december 2011 behaalde hij zijn artsexamen en in 2012 werkte hij als ANIOS chirurgie in het Sint Franciscus Gasthuis (opleider dr. G.H. Mannaerts). In 2013 startte hij de opleiding tot chirurg in regio 1 in het VU Medisch centrum Amsterdam (afdelingshoofd prof. dr. H.J. Bonjer en opleider Prof. Dr. D.L. van der Peet). In 2015 zette hij zijn opleiding voort in het West Fries Gasthuis in Hoorn (opleiders dr. D.J.A. Sonneveld en dr. J.W.D. de Waard) en in 2017 startte hij met de differentiatie Gastro Intestinale chirurgie. Tot december 2017 zal hij met zijn vriendin Leontien van Ravesteyn in een districtsziekenhuis in Zambia gaan werken (opleider prof. Dr. Bleichrodt) om hierna in het West Fries Gasthuis medio 2019 zijn opleiding af te ronden.

