

## **Summary**

## **Nederlandse samenvatting**

## **List of publications**

## **PhD Portofolio**



## SUMMARY

Lower extremity peripheral arterial disease (PAD) is the third leading cause of atherosclerotic vascular morbidity (after coronary heart disease and stroke) and is associated with significant morbidity, mortality and quality of life impairment. Symptoms vary from reduced walking distance, to rest pain and tissue gangrene due to impaired blood flow to the extremities. Prevalence of symptomatic PAD is estimated at 202 million people around the world.

When intervention is indicated, treatment can be grossly divided in two techniques; Surgical and endovascular. Surgical techniques consist of open bypass surgery or atherectomy procedures. Endovascular technique consists of percutane transluminal angioplasty (PTA), with or without stent placement. Selecting the best treatment modality for patients with symptomatic PAD is determined by patient factors such as age, severity of disease and comorbidities, as well as lesion characteristics, such as location, lesion length and calcification.

Bypass surgery and atherectomy provide excellent long-term patency, however have increased morbidity and mortality rates. In the past decades, endovascular treatment of lower extremity arterial occlusive disease has gained popularity in the frail and aging vascular population due to its minimal invasive character and increasing durable results. In this thesis multiple novel endovascular techniques and strategies of endovascular treatment of iliac, femoropopliteal and crural arterial occlusive disease are being studied.

**Part I** consists of two chapters discussing endovascular treatment of (aorto)iliac artery occlusive disease (AIOD). Open surgical procedures provide durable results, with high long-term patency rates, however with increased morbidity (such as cardiac arrest during procedure, hematoma, posthemorrhagic anemia, infection) and mortality rates in AIOD. Endovascular treatment shows excellent safety and short-term efficacy with decreased morbidity, complications and costs compared with open surgical procedures, however with reduced durability. The Trans-atlantic Inter-Society Consensus (TASC II) recommends endovascular treatment for simple, straightforward aortoiliac lesions and open surgical treatment for complex lesions. However, due to rapid development of endovascular techniques and improved competence, experienced centers advocate an 'endovascular-first' approach in all aortoiliac lesions.

**Chapter 2** is a systematic review with meta-analyses comparing PTA with selective stenting and primary stent (PS) placement in AIOD. Both techniques are commonly used treatment options, however there is limited evidence to prove which endovascular treatment strategy is superior. Two RCTs meeting the selection criteria were identified with a total of 397 participants. It was not possible to pool the data from the two studies due

to heterogeneity. No significant differences in clinical outcome between PTA and PS were found in the studies. It was concluded that there was insufficient evidence to assess the effects of PTA versus PS for stenotic and occlusive lesions of the iliac artery. **Chapter 3** is a systematic review on the current endovascular treatment strategies in patients with AIOD and covers indications for primary and selective stenting in the iliac artery and physical properties and future perspectives of self-expanding stents. Main conclusions of the review are: PTA and stenting is the preferred treatment modality in patients with AIOD and has been associated with satisfactory long-term results, even in challenging lesions. Primary stenting is indicated in iliac artery occlusions, while in iliac artery stenoses selective stenting is preferred. Unfortunately, detailed information about the performance of different stent types in clearly defined iliac artery segments is limited. The unique properties of self-expanding stents make them particularly suitable for the treatment of long, tortuous, and mobile arteries, like the EIA. The most important limitation is in-stent restenosis resulting from neointimal hyperplasia. Use of covered or DESs seems promising, but more evidence is needed to finally prove these concepts.

**Part II** consists of 3 chapters discussing endovascular treatment of femoropopliteal arterial occlusive disease. The femoropopliteal trajectory is one of the longest arterial trajectories and various treatment strategies exist. The TASC II document recommends endovascular treatment for short, focal lesions and bypass surgery for long and heavily calcified lesions. Reasons for this strategy are the durable results of (venous) bypass surgery and the high rate of restenosis after uncoated balloon (UCB) angioplasty.

In quest of more durable results after angioplasty, various stents have demonstrated superior outcomes compared to UCB with regard to patency and target lesion revascularization (TLR) rates, especially in long and calcified lesions. Although improved outcomes, stenting is also associated with late complications like stent fracture, in-stent stenosis, stent occlusion and may limit future treatment options.

Drug-eluting balloon angioplasty (DEB) was introduced to improve the durability of endovascular treatment, without leaving an implant in the artery. DEBs are PTA balloon that are coated with antiproliferative medication (Paclitaxel). During balloon inflation, Paclitaxel is transferred to the vessel wall through a specific coating on the balloon and inhibits neo-intimal hyperplasia. Since 2008 several RCTs were conducted comparing DEBs with uncoated balloon angioplasty (UCB).

**Chapter 4** is a systematic review with meta-analyses comparing DEB with UCB for femoropopliteal occlusions and stenosis. Nine RCTs with a total of 1448 patients were included in the review. Pooled data analyses showed a significant reduction of binary restenosis at 1 year, late lumen loss at 6 months and target-lesion revascularization at 1 and 2 year. No differences in clinical outcomes were found. Compared with UCB angioplasty, the use of DEBs increases the durability of the treatment effect in femoropopliteal arterial disease,

expressed by a significant decrease of binary restenosis, LLL, and TLR at short-term and midterm follow-up.

In **chapter 5** the results of the first 100 treatments with a DEB for femoropopliteal arterial occlusive disease in the Maasstad hospital, Rotterdam are reported. This retrospective analysis of a prospectively maintained database included all consecutive patients with femoropopliteal arterial stenosis and occlusions treated with DEB angioplasty from April 2014 to March 2016. The results from this 'real-world' registry are comparable to those found in large RCTs.

The optimal endovascular treatment of femoropopliteal arterial occlusive disease has yet to be assessed as many devices and strategies exist. Drug-eluting stents (DES) have shown to possess anti-restenotic features compared to UCB angioplasty, just like DEBs. Data from the largest RCTs comparing DEB and DES versus UCB suggest that DEB and DES are comparable in efficacy and durability. These devices have not been compared directly to date. As mentioned before, stent placement has potential long-term limitations.

**Chapter 6** is a study protocol for a RCT comparing DEB versus drug-eluting stent angioplasty (DES) in femoropopliteal arterial stenosis and occlusions. The objective of this study is to perform a noninferiority analysis of DEB angioplasty with provisional bare-metal stenting and primary stenting with DESs in the treatment of femoropopliteal arterial occlusive disease. If DEB angioplasty with provisional bare-metal stenting proves to be noninferior to primary stenting with DESs, DEB angioplasty may be the favorable technique because the postoperative long-term limitations of stents will be restricted. In this prospective, randomized, single-blind, multicenter trial, 254 patients with symptomatic peripheral arterial occlusive disease with de novo femoropopliteal stenosis or occlusions will be randomized to treatment with either DEB angioplasty with provisional stenting or primary DES placement. The primary endpoint is 2-year freedom from binary restenosis. Secondary endpoints are technical success, target lesion revascularization, target vessel revascularization, improvement in ankle-brachial index, improvement in Rutherford classification, amputation rate, and mortality rate. Trial registration: Dutch Trial Register (Trialregister.nl): NTR5797.

**Part III** consists of 2 chapters and covers endovascular treatment of autologous infrainguinal bypass grafts at risk. Autologous infrainguinal bypass grafts provide excellent patency (up to 80% after 5 years). One third of these patients will develop a significant stenosis in the graft. Significant stenosis may lead to bypass occlusion, which is associated with poor outcomes. Therefore, bypass surveillance using duplex ultrasound imaging is widely accepted as well as treatment of an autologous bypass at risk for stenosis.

In **chapter 7** the outcomes from a retrospective data cohort on the treatment of autologous bypass at risk (BAR) are reported. All consecutive patients from January 2009 to December 2013 undergoing PTA for BAR were included. A total of 69 infrainguinal bypasses at risk in 69 patients were identified and treated with PTA. Secondary interventions

after PTA of a BAR are common. However, repeated secondary interventions of autologous infrainguinal bypasses at risk result in patency rates of more than 80% at 1 year.

As is mentioned in part II, DEB angioplasty has proven to possess anti-restenotic features compared to UCB in femoropopliteal arterial occlusive disease. **Chapter 8** is a cohort study evaluating the effects DEB and UCB angioplasty in the treatment of BAR. All consecutive patients treated endovascularly for BAR from December 1, 2012, to July 31, 2015, were included in this study. Twenty-one patients were treated in the DEB group and 18 were treated in the UCB group. The 2 groups were evenly distributed in demographics, bypass-, treatment-, and lesion characteristics. No statistically significant differences were found in the primary (combined) endpoint of freedom from recurrent stenosis and the occlusion rate after 1 year between the UCB group and the DEB group. Also no statistically significant differences were found in the secondary endpoints of primary-assisted patency, secondary patency, number of restenosis and bypass occlusions. It was concluded that DEB and UCB perform equally in the treatment of significant stenosis in infrainguinal autologous bypasses with regard to freedom from restenosis or bypass occlusion, primary assisted patency, and secondary patency at 1 year. Therefore we suggest using a less expensive UCB in the treatment of BAR.

**Part IV** focuses on angiosome directed revascularization theory. Nearly thirty years ago, Taylor and Palmer introduced the angiosome concept to provide a basis for planning of incisions and flaps in reconstructive surgery. An angiosome is a three dimensional unit of tissue fed by a source artery. In the foot and ankle six angiosomes have been identified. Critical limb ischemia (CLI) is the most advanced stage of PAD. The prognosis is poor, with amputation rates up to 30%, and mortality up to 25% after 1 year. Treatment of patients with CLI is aimed at wound healing, improvement in quality of life, limb salvage and prolonged survival. Current strategies propose open or endovascular revascularization of infrapopliteal arteries with runoff through the ankle, but not specifically targeted to the location of the ischemia. Direct revascularization (DR) of the feeding artery of an affected angiosome provides direct blood flow to the site of tissue loss in patients with CLI and may lead to improved outcomes. The evidence however is controversial. **Chapter 9** is a systematic review with meta-analyses comparing DR with indirect revascularization (IR) in patients with CLI. For this review 306 articles were screened, yielding 19 cohort studies with 3932 patients for inclusion. DR significantly improved wound healing, major amputation and amputation-free survival rates compared with IR. This significance was lost in major amputation on sensitivity analysis for bypass studies. In studies stratifying for collaterals, no differences between DR and IR were found in wound healing or major amputations in the presence of collaterals. In conclusion, DR significantly improves wound healing and major amputation rates after endovascular treatment in patients with CLI, supporting the angiosome theory. In the presence of collaterals, outcomes after IR are similar to outcomes

after DR. Alternatively, patients without collaterals may benefit even more from DR as a primary treatment strategy. In bypass surgery the angiosome theory is less applicable, since bypasses are generally anastomosed to the least affected artery with run-off passing the ankle in order to maintain bypass patency.





## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Perifeer arterieel vaatlijden (PAV) is een aandoening waarbij arteriën als gevolg van atherosclerose stenoser en/of occluderen. Dit leidt tot ischemie in de extremiteiten als gevolg van onvoldoende toevoer van zuurstofrijk bloed. Symptomen variëren van beperkte loopafstand door pijn (claudicatio intermittens), tot rust- en nachtpijn of zelfs weefselverlies (kritieke ischemie). Het is na cardiale en cerebrovasculaire ischemie de meest voorkomende vorm van hart- en vaatziekten in ontwikkelde landen en gaat gepaard met significante morbiditeit, mortaliteit en verlies van kwaliteit van leven. Er wordt geschat dat 202 miljoen personen in de wereld lijden aan PAV.

Wanneer een interventie is geïndiceerd, kan behandeling van PAV grofweg worden verdeeld in 2 technieken; chirurgisch en endovasculair. Chirurgische technieken bestaan uit bypass chirurgie en endarteriectomiën. Endovasculaire behandeling bestaat uit percutane transluminale angioplastiek (PTA), al dan niet met stentplaatsing. De keuze van behandeling is afhankelijk van verschillende factoren zoals leeftijd, ernst van de ziekte en comorbiditeit, maar ook van karakteristieken van de vernauwingen.

Open chirurgie kent een uitstekend duurzaam resultaat. Het gaat echter gepaard met een verhoogd morbiditeits- en mortaliteitsrisico. Endovasculaire technieken winnen aan populariteit in de kwetsbare en vergrijzende vaatpopulatie, aangezien deze een minimaal invasief karakter kennen. De grootste tekortkoming van endovasculaire behandeling is echter de duurzaamheid. In de afgelopen decennia hebben technische innovatie en geoptimaliseerde behandelstrategieën geleid tot verbeterde uitkomsten in de endovasculaire behandeling van PAV. Dit proefschrift geeft een overzicht van een aantal van deze innovaties en is ingedeeld in 4 delen.

**Deel I** van dit proefschrift bestaat uit twee hoofdstukken en behandelt de endovasculaire behandeling van aorto-iliacaal arterieel occlusief vaatlijden (AIOV). Open chirurgische technieken geven uitstekende lange-termijnsresultaten in de behandeling van AIOV. Patency ratio's van 90% na 5 jaar en 80% na 10 jaar zijn beschreven in grote meta-analyses. Daartegenover staat een morbiditeitsratio van 8% en mortaliteit van 3%. Endovasculaire behandeling van AIOV reduceert deze morbiditeit en mortaliteit, echter de belangrijkste tekortkoming is lagere patency. Het Trans-atlantic Inter-Society Consensus document over behandeling van perifeer vaatlijden beveelt endovasculaire behandeling aan voor simpele, niet-complexe aorto-iliacale lesies, en open chirurgie voor complexe lesies. Echter in ervaren centra is endovasculaire behandeling eerste keus als gevolg van recente ontwikkelingen in technieken en materialen.

**Hoofdstuk 2** is een systematische review met meta-analyse die PTA met selectief stenten (PTA) en primair stenten (PS) als behandeling van iliacaal stenosen en occlusies met

elkaar vergelijkt. Beide technieken worden veelal gebruikt in de behandeling van iliacaal stenosen en oclusies. Er is nog weinig bewijs welke behandeling beter is. Twee RCTs konden worden geïncludeerd in de review met in totaal 397 deelnemers. Het was niet mogelijk om de data van deze twee studies te 'poolen' aangezien deze te heterogeen waren. Er werden geen significante verschillen in uitkomsten gevonden tussen PTA en PS in de studies. Er werd geconcludeerd dat er onvoldoende bewijsmateriaal beschikbaar is om PTA en PS met elkaar te vergelijken in iliacaal stenosen en oclusies. **Hoofdstuk 3** is een systematische review over de beschikbare endovasculaire behandelstrategieën van iliacaal vaatlijden en behandelt de indicaties voor primair en selectief stenten, de fysieke eigenschappen en de toekomstperspectieven van self-expanding stents. De belangrijkste conclusies van de review zijn: PTA met stentplaatsing is de voorkeursbehandeling in patiënten met AIOV en is geassocieerd met bevredigende lange-termijnsresultaten, zelfs in uitdagende lesies. Primaire stentplaatsing is geïndiceerd bij iliacaal oclusies, terwijl in iliacaal stenoses selectief stenten wordt geadviseerd. Helaas is gedetailleerde informatie over de prestaties van de verschillende soorten stent types in gedefinieerde delen van het iliacaal segment slechts schaars aanwezig. De unieke eigenschappen van 'self-expanding' stents maken ze uitermate geschikt voor behandeling van lange, tortueuze en mobiele arteriën, zoals de arteria iliaca externa. De belangrijkste tekortkoming is in-stent restenose, als gevolg van neointimale hyperplasie. Het gebruik van gecoverde stents of drug-eluting stents is veelbelovend, echter meer bewijs is nodig om deze concepten te bewijzen.

**Deel II** bestaat uit 3 hoofdstukken en behandelt de endovasculaire behandeling van femoropopliteaal arterieel vaatlijden. Het femoropopliteale traject is een van de langste vaattrajecten en kent vele verschillende behandelingen voor oclusief vaatlijden. Het TASC II consensus document adviseert endovasculaire behandeling voor simpele, korte lesies en open bypass chirurgie voor complexe lesies. Dit heeft te maken met de duurzaamheid van de open behandeling en het hoge recidiefpercentage na endovasculaire behandeling.

In de afgelopen decennia is veel vooruitgang geboekt op het gebied van duurzaamheid in de endovasculaire behandeling door het gebruik van verschillende soorten stents (nitol, drug-eluting, gecoverde). Vooral in lange en gecalcificeerde lesies laten stents een significante verbetering zien in patency en TLR (target lesion revascularization), in vergelijking met percutane ongecoate ballon angioplastiek (UCB). Echter hebben stents ook nadelen als gevolg van het achterlaten van een implantaat in het bloedvat. Zo zijn stents geassocieerd met complicaties op termijn zoals stent fractuur, in-stent restenose, stent oclusie en kunnen ze toekomstige operaties bemoeilijken.

Drug-eluting balloons (DEB) zijn ontwikkeld om een duurzaam resultaat te behalen in endovasculaire behandeling, zonder een implantaat achter te laten in het bloedvat. DEBs zijn PTA ballonnen die gecoat zijn met antiproliferatieve medicatie (Paclitaxel). Middels een carrier kan in relatief korte tijd de werkzame stof afgegeven worden aan de vaatwand

en remt zo de neointimale hyperplasie. Sinds 2008 zijn verschillende RCTs opgezet om de werking van DEBs te vergelijken met gewone PTA.

**Hoofdstuk 4** is een systematische review met meta-analyse die DEB vergelijkt met UCB in de behandeling van femoropopliteale stenosen en occlusies. In totaal werden 9 RCTs geïncludeerd met een totaal van 1448 patiënten. Analyse van de gepoolde data laat een significante reductie zien van restose na 1 jaar, late lumen loss na 6 maanden en target-lesion revascularization (TLR, het aantal reïnterventies) na 1 en 2 jaar. Er werden geen verschillen gevonden in klinische uitkomstmaten zoals rutherford-baker classificatie en enkel-arm index. De conclusie van de review is dat DEB angioplastiek de duurzaamheid van de endovasculaire behandeling van femoropopliteale stenosen en occlusies verbeterd in vergelijking met UCB, uitgedrukt door een significante daling van het aantal restenosen en reïnterventies, gedurende midden termijn follow up (2 jaar).

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van de eerste 100 behandelingen van femoropopliteale stenosen en occlusies met een DEB in het Maasstad ziekenhuis, Rotterdam besproken. Het betreft een retrospectieve analyse van een prospectief bijgehouden database met patiënten die van april 2014 tot maart 2016 werden behandeld met een DEB. De resultaten van deze serie laten zien dat het gebruik van DEB in een 'gewone' vaatpopulatie vergelijkbare resultaten geeft als die gevonden zijn in de DEB groep van grote RCTs.

Net zoals DEBs, laten drug-eluting stents (DES) significant betere resultaten laten zien ten opzichte van UCB in de endovasculaire behandeling van femoropopliteale stenosen en occlusies. De de grootste RCTs die DEB en DES met UCB vergelijken laten vergelijkbare resultaten zien. DEB en DES zijn echter nooit direct met elkaar vergeleken. Zoals gezegd kent stentplaatsing ook beperkingen. **Hoofdstuk 6** bestaat uit een studie protocol voor een RCT die DEB en DES direct met elkaar gaat vergelijken in de behandeling van femoropopliteale stenosen en occlusies. Het doel is om een non-inferiority analyse uit te voeren. Als DEB angioplastiek geen slechtere resultaten laat zien ten opzichte van DES, dan is DEB de behandeling van voorkeur in femoropopliteale stenosen en occlusies aangezien er niets wordt achtergelaten in het bloedvat en de lange termijnsbeperkingen van stents worden vermeden. In deze studie zullen 254 patiënten worden gerandomiseerd naar behandeling met DEB met selectieve stentplaatsing of behandeling door primair plaatsen van een DES. De primaire uitkomstmaat is vrijheid van restenose na 2 jaar.

**Deel III** bestaat uit 2 hoofdstukken en gaat over de endovasculaire behandeling van stenosen in een perifere autologe bypassen. Een veneuze bypass is de gouden standaard in de behandeling van femoropopliteaal vaatlijden en kent een uitstekende patency (tot 80% na 5 jaar). Een derde van deze patiënten met een bypass zal een stenose ontwikkelen, meestal bij een van de aansluitingen. Een stenose kan leiden tot bypass occlusie, wat weer geassocieerd is met slechte uitkomstmaten. Aangezien patiënten niet altijd last hebben van een stenose, maar wel een risico lopen op een occlusie (bypass at risk, BAR) is surveillance

middels duplex echografie gedurende het eerste jaar na het aanleggen van een bypass een geaccepteerde strategie om stenosen in een bypass te herkennen. Deze stenosen worden meestal met PTA behandeld.

In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van een retrospectief data cohort beschreven van patienten met BAR die behandeld zijn met PTA in het Maasstad ziekenhuis van januari 2009 tot december 2013. In totaal werden 69 bypasses behandeld. Het resultaat na 1 PTA behandeling van BAR is tegenvallend, echter herhaaldelijke PTA leidt tot duurzame bypasses met patency rates van meer dan 80% na 1 jaar.

Zoals in deel II is genoemd bezitten DEBs anti-restenotische eigenschappen in vergelijking met gewone PTA ballonnen (UCB). **Hoofdstuk 8** is een cohort studie die de effecten DEB en UCB angioplastiek met elkaar vergelijkt in de behandeling van BAR. 21 DEB behandelingen werden vergeleken met 18 UCB behandeling voor BAR, uit de periode december 2012 tot juli 2015. Er werden geen significante verschillen gevonden in de primaire uitkomstmaat (vrijheid van restenose en occlusie) na 1 jaar. Er werden ook geen significante verschillen gevonden in de andere uitkomstmaten (succes van reïnterventies, bypass occlusie). In deze studie lijkt er geen voordeel van de DEB in de behandeling van BAR. Daarom wordt ook geadviseerd om de (goedkopere) UCB te gebruiken.

**Deel IV** richt zich op de angiosoom theorie in patienten met kritieke ischemie. Ongeveer 30 jaar geleden hebben Taylor en Palmer het angiosoom concept geïntroduceerd. Een angiosoom is een driedimensionale eenheid van weefsel die door 1 bloedvat van bloed wordt voorzien. Plastisch chirurgen gebruiken dit concept om incisielijnen te bepalen in vrije- en gesteeldelap chirurgie. De voet en enkel kennen 6 angiosomen. Kritieke ischemie is het meest vergevorderde stadium van perifeer vaatlijden. De prognose van deze patienten is slecht, met een kans op amputatie van 30% en overlijden van 25% na 1 jaar. De behandeling van kritieke ischemie is dan ook anders dan in claudicatio intermittens en richt zich met name op wondgenezing, verbetering van kwaliteit van leven, behoud van ledematen en verbetering van overleving. Bij de endovasculaire behandeling wordt geadviseerd om tenminste 1 arterie onder de knie te revasculariseren met run-off voorbij de enkel, echter niet specifiek de arterie die naar de locatie van de ischemie gaat. Bij directe revascularisatie (DR) volgens het angiosome principe wordt de voedende arterie van het angiosome waarin zich de ischemie bevindt gerevasculiseerd. Dit zou kunnen leiden tot betere uitkomsten, echter is het bewijs dat tot nu toe is geleverd controversieel. Er bestaan namelijk verschillende compensatie mechanismen zoals collateraalvorming, de pedale arcus en 'choke'-vaten.

**Hoofdstuk 9** is een systematische review met meta-analyse die DR en indirecte revascularisatie (IR) in patienten met kritieke ischemie met elkaar vergelijkt. Uit 306 artikelen werden 19 studies geselecteerd met in totaal 3932 patienten. Uit de gepoolde data kon worden opgemaakt dat DR leidt tot een verbeterde wondgenezing, minder amputaties en een langere amputatie vrije overleving in vergelijking met IR bij endovasculaire behandelingen.

Enkele studies maakten onderscheid tussen patiënten *met* en *zonder* collateralen. Na analyse van de gepoolde data van deze studies blijkt dat wanneer collateralen aanwezig zijn, de uitkomsten tussen IR en DR hetzelfde zijn. Andersgezegd, patiënten zonder collateralen lijken nog meer te profiteren van DR. In bypass chirurgie lijkt de angiosoom theorie minder goed van toepassing, aangezien bypasses over het algemeen distaal worden aangesloten op het beste bloedvat met run-off voorbij de enkel.



## LIST OF PUBLICATIONS

- Bekken JA, **Jongsma H**, Fioole B. The use of covered stents in aortoiliac obstructions: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of cardiovascular surgery* 59 (1), 14-25
- Bekken JA, de Boer SW, van der Sluijs R, **Jongsma H**, de Vries JPPM, Fioole B. (2018). Remote Iliac Artery Endarterectomy: A Case Series and Systematic Review. *Journal of Endovascular Therapy* 25 (1), 140-149
- Jongsma H**, van Mierlo-van den Broek P, Imani F, van den Heuvel D, de Vries JPPM, Fioole B. Randomized comparison of femoropopliteal artery drug-eluting balloons and drug-eluting stents (FOR-EST trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *J Vasc Surg.* 2017;66(4):1293–8.
- Bekken JA, **Jongsma H**, Fioole B. The use of covered stents in aortoiliac obstructions: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2017;9.
- Jongsma H**, Akkersdijk GP, de Smet AAEA, Vroegindewij D, de Vries J-PPM, Fioole B. Drug-eluting balloons and uncoated balloons perform equally to rescue infrainguinal autologous bypasses at risk. *J Vasc Surg.* 2017;1–7.
- Jongsma H**, Bekken JA, Akkersdijk GP, Hoeks SE, Verhagen HJ, Fioole B. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2017;65(4):1208–1219.e1.
- Jongsma H**, Bekken JA, Bekkers WJ, Zeebregts C, van Herwaarden JA, Hoksbergen A, Cuypers P, de Vries JP, Verhagen HJ, Fioole B. Endovascular treatment of common iliac artery aneurysms with the ZBIS iliac branch device: a multicenter series of 140 patients. *J Endovasc Ther.* 2016 nov. Doi: 10.1177/15266602816679132
- Jongsma H**, Bekken JA, de Vries JP, Verhagen H, Fioole B. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty in patients with femoropopliteal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2016 Nov;64(5):1503-1514. doi: 10.1016/j.jvs.2016.05.084.
- Jongsma H**, Bekken JA, van Buchem F, Bekkers WJ, Azizi F, Fioole B. Secondary interventions in patients with autologous infrainguinal bypass grafts strongly improve patency rates. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):385-390.
- Bekken JA, **Jongsma H**, Ayez N, Hoogewerf CJ, Van Weel V, Fioole B. Angioplasty versus stenting for iliac artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD007561.
- Bekken JA, **Jongsma H**, de Vries JP, Fioole B. Self-expanding stents and aortoiliac occlusive disease: a review of the literature. *Med Devices (Auckl).* 2014;7:99-105.
- Jongsma H**, Bouts AH, Cornelissen EA, Beersma MF, Cransberg K. Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric kidney transplantation: the Dutch experience. *Pediatr Transplant.* 2013;17(6):510-517.





## PHD PORTOFOLIO

<b>Name PhD student:</b>	Hidde Jongsma
<b>Erasmus MC department:</b>	Surgery
<b>PhD period:</b>	2014 - 2018
<b>Promotor:</b>	Prof. dr. H.J.M. Verhagen
<b>Copromotor:</b>	Dr. B. Fioole Dr. J.P.P.M. de Vries
<b>Date thesis defense:</b>	26-10-2018

General Courses	Year	Workload (hours/ECTS)
ICH-GCP, <i>Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam</i>	2014	1.0
<b>Presentations at (inter)national Conferences</b>		
CMV profylaxe in niertransplantaties in kinderen in Nederland, <i>Bootcongres, Nederlandse transplantatie vereniging, Amsterdam</i>	2011	1.0
CMV profylaxis in pediatric kidney transplantation in the Netherlands, <i>Annual congress international pediatric transplantation association, Montreal, Canada</i>	2011	1.0
Drug-eluting balloons en stents ter behandeling van perifere vaatlijden, <i>Wetenschapsdag, Maasstad ziekenhuis, Rotterdam</i>	2014	1.0
Behandeling van perifere vaatlijden in het onderbeen met drug-eluting balloons en stents, <i>Vascular rounds Zuid-West Nederland, Rotterdam</i>	2015	1.0
Drug-eluting ballonnen versus ongecoate ballonnen in femoropopliteaal vaatlijden - Systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde trials, <i>Vaatdagen NVvH, Noordwijkerhout</i>	2016	1.0
Bilclaudicatio en iliac branch devices. Regiobespreking claudicationet, <i>Maasstad ziekenhuis, Rotterdam</i>	2016	1.0
Dutch iliac branch device registry, <i>Dutch Vascular Course, Kopenhagen, Denemarken</i>	2016	1.0
Drug-eluting balloons versus uncoated balloons in femoropopliteaal arterial disease – a systematic review with meta-analysis, <i>ESVS annual meeting, Kopenhagen, Denemarken</i>	2016	1.0
Endovascular treatment of common iliac artery aneurysms with an iliac branch device. 1st prize, poster pitch <i>Wetenschapsdag, Maasstad ziekenhuis, Rotterdam</i>	2016	1.0

FOREST trial - a randomized controlled trial comparing drug-eluting balloons and drug-eluting stents in femoropopliteal arterial occlusive disease, <i>Leipzig Interventional Course (LINC), Leipzig, Duitsland</i>	2017	1.0
---	------	-----

Drug-eluting ballon angioplastiek in femoropopliteaal arterieel vaatlijden, <i>Voorjaarssymposium, Amphia Ziekenhuis, Breda</i>	2018	1.0
---	------	-----

#### Attendance at (inter)national Conferences

Chirurgendagen	2014 - 2018	5.0
----------------	-------------	-----

Vaatdagen	2016	1.0
-----------	------	-----

European Society for vascular surgery annual meeting (ESVS)	2016	1.0
---	------	-----

Dutch Vascular Course	2016	1.0
-----------------------	------	-----

Leipzig interventional course (LINC)	2017	1.0
--------------------------------------	------	-----

## 2. Teaching

	Year	Workload (hours/ECTS)
Supervising two medical students	2014	2.0

## DANKWOORD

Dit proefschrift was nooit tot stand gekomen zonder hulp van anderen. Ik wil graag iedereen bedanken die op welke manier dan ook heeft bijgedragen. Een aantal mensen in het bijzonder.

Geachte promotor, prof. dr. H.J.M. Verhagen, beste professor. Hartelijk dank voor de mogelijkheid om onder uw supervisie te mogen promoveren. Ik wil u bedanken voor het enthousiasme waarmee u ons heeft ontvangen, en u bedanken voor de prettige samenwerking die hieruit is ontstaan. Uw visie en commentaren heb ik als zeer waardevol ervaren en ik kijk met veel plezier terug op onze gesprekken.

Geachte co-promotor, dr. B. Fioole, beste Bram. Wat begon gedurende wat vrije tijd door een polsbleedure, is nu daadwerkelijk uitgelopen op dit proefschrift. Ik wil je bedanken voor alles wat we samen bereikt hebben. Je hebt me de weg gewezen in het doen van onderzoek. Je voorzag mijn stukken van scherpe kritiek, had altijd wel een idee voor een nieuwe studie en wist me op de juiste manier te prikkelen om deadlines te halen. Daarnaast dacht je actief mee over mijn loopbaan. Ik heb onwaarschijnlijk veel bewondering voor het feit dat je dit naast je werk en privé voor mij wilde betekenen. Ik hoop dat we in de toekomst nog veel zullen samenwerken.

Geachte co-promotor, dr. J.P.M. de Vries, beste Jean-paul. Als arts en onderzoeker ben je nauw betrokken bij innovaties binnen de vaatchirurgie. Het was prettig om iemand met zoveel expertise in de 'kleine' kring te hebben. Je was altijd bereid om stukken te beoordelen en te voorzien van kritieken en suggesties. Dank voor je betrokkenheid en bijdrage aan dit proefschrift.

Geachte leden van de leescommissie, prof. dr. Sijbrands, prof. dr. Wisselink en prof. dr. van den Berg. Hartelijk dank voor het kritisch doornemen en beoordelen van mijn proefschrift. Tevens wil ik prof. dr. Zeebregts, prof. dr. de Jaegere en prof. dr. ir. Slump danken voor hun bereidheid om als opponent zitting te nemen in de promotiecommissie.

Beste co-auteurs, dank voor jullie waardevolle input bij alle artikelen. Ik heb de samenwerking altijd als zeer prettig ervaren. Wouter, dank voor het meereizen door het hele land om data te verzamelen.

Chirurgen en (oud-)assistenten van het Maasstad ziekenhuis. In 2013 startte ik hier met mijn eerste ANIOS-baan. Ik kijk met veel plezier terug op twee ontzettend leerzame en leuke jaren waarin mijn liefde voor de chirurgie werd bevestigd.

Vakgroep vaatchirurgie Maasstad ziekenhuis. Beste André en George. Veel dank voor de mogelijkheid om een aantal maanden 'full-time' onderzoek te kunnen doen. Deze tijd en het vertrouwen hebben veel bijgedragen aan dit proefschrift.

Intensive Care Maasstad ziekenhuis. Intensivisten en arts-assistenten, dank voor een uitermate leerzaam jaar waarin ook veel ruimte werd geboden om aan dit proefschrift te werken.

Chirurgen en assistenten van het Amphia ziekenhuis. Ruim anderhalf jaar geleden ben ik hier begonnen met mijn opleiding. Ik voel mij ontzettend thuis in het 'Bredase' en ik ben blij dat ik hier mijn opleiding mag genieten.

Beste paranimfen,

Joost, dat jij mijn paranimf zou worden stond voor mij vanaf het begin vast. Nagenoeg alle artikelen in dit proefschrift hebben we samen geschreven. Je bent naast een open en eerlijke collega, een goede vriend. Dank voor al je hulp.

Maarten, in de afgelopen anderhalf jaar zijn we naar elkaar toe gegroeid, zowel op professioneel als persoonlijk vlak. Je bent een goede vriend en ik ben blij dat je 23 november naast mij wil staan.

Familie, vrienden, collega's en mensen die ik niet persoonlijk heb genoemd. Bedankt voor jullie interesse en medeleven.

Papa en Mama, Daniel en Barbara. Dank voor jullie jarenlange steun en vertrouwen. Het is heerlijk om zo'n fijn en veilig 'thuis' te hebben waarop je altijd kan terugvallen.

Lieve Eva. Het is klaar! Ons samenzijn is ongeveer op hetzelfde moment gestart als dit proefschrift. Dank voor je steun en motivatie die je me gedurende de hele periode hebt gegeven. En dank voor je eindeloze geduld en begrip als ik 's avonds of in het weekend 'nog even wat moest doen'. Ik weet dat dit ook veel van jou heeft gevraagd en ik ben je er onwaarschijnlijk dankbaar voor. Ik ben ontzettend trots op jou en ik kijk uit naar alles wat het leven ons gaat geven. Ik hou van je.

## CURRICULUM VITAE AUCTORIS

Hidde Jongsma werd geboren op 18 mei 1987 in Veghel als zoon van Jan en Nancy Jongsma. Hij groeide met zijn broertje en zusje op in Tokyo, Veghel en in Oss. In 2005 behaalde hij zijn VWO-diploma aan Gymnasium Bernrode te Heeswijk en in datzelfde jaar begon hij zijn studie Geneeskunde aan de Erasmus Universiteit Rotterdam.

Na het behalen van het arts-examen in maart 2013 heeft hij gedurende 3 jaar met veel plezier en enthousiasme gewerkt als arts-assistent in het Maasstadziekenhuis in Rotterdam. Twee jaar op de afdeling heekkunde (R.A. Klaassen), vervolgens één jaar op de intensive care (S. Duran). Gedurende deze jaren heeft hij zich onder supervisie van Dr. B. Fioole toegelegd op het wetenschappelijk onderzoek dat uiteindelijk heeft geleid tot dit proefschrift.

Op 1 januari 2017 is hij gestart met zijn opleiding tot chirurg in Onderwijs- en Opleiding-regio Rotterdam (regio IV) onder supervisie van Dr. L. Van der Laan (Amphia Ziekenhuis, Breda) en Dr. B.P.L. Wijnhoven (Erasmus Universitair Medisch Centrum, Rotterdam).

