

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Endvidere er et typisk behandlingsforløb blot forbundet med 1-2 sygedage og er alt i alt for patienten en tolerabel behandling.

Korrespondance: Reservelæge *Thomas Ege Nielsen*, Prins Knuds Vej 20, DK-8240 Risskov. E-mail: flyoak@mac.com

Antaget: 21. april 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Reidy JJ, M Peter Paulus, Gona S. Recurrent erosions of the cornea. *Cornea* 2000;19:767-71.
2. Ehlers N, Møller HU. Pathology and pathomechanisms of epithelial microcystic and basement membrane abnormalities of the cornea. *Acta Ophthalmologica* 1988;66:318-26.
3. Rosenberg ME, Tervo MT, Petroll M et al. In vivo confocal microscopy of patients with corneal recurrent erosion syndrome or epithelial basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 2000;107:565-73.
4. Hernandez-Qintela E, Mayer F, Dighiero P et al. Confocal microscopy of cystic disorders of the corneal epithelium. *Ophthalmology* 1998;105:631-6.
5. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research* 2003;76:521-42.
6. Ohman L, Fagerholm P. The influence of excimer laser ablation on recurrent corneal erosions: A prospective randomized study. *Cornea* 1998;17:349-52.
7. Ohman L, Fagerholm P, Tengroth B. Treatment of recurrent corneal erosion with the excimer laser. *Acta Ophthalmologica* 1994;72:461-3.
8. Cavanaugh TB, Lind DM, Cutarelli PE et al. Phototherapeutic keratectomy for recurrent erosion syndrome in anterior basement membrane dystrophy. *Ophthalmology* 1999;106:971-6.
9. Jain S, Austin DJ. Phototherapeutic keratectomy for treatment of recurrent corneal erosion. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1610-4.
10. Maini R, Loughnan MS. Phototherapeutic keratectomy re.treatment for recurrent corneal erosion syndrome. *Br J Ophthalmol* 2002;86:270-2.
11. Seitz B, Langenbacher A, Hafber A et al. Phototherapeutische Keratektomie bei rezidivierender Erosio corneae (e-PTK) Bericht über 116 konsekutive Eingriffe. *Ophthalmologie* 2002;99:703-8.
12. Geissler S, Duncker GIW. Rezidivierende erosio corneae nach mechanischen Traumata. *Ophthalmologie* 2001;98:950-4.
13. Gyldenkerne GJ, Ehlers N. Excimer-laserbehandling af recidiverende korneale erosioner *Ugeskr Læger* 1994;156:5282-4.

Ny behandling af cystiske hygromer/lymfangiomer

Overlæge Birgitte W. Charabi, overlæge Lars Holme Nielsen, overlæge Flemming Jensen, overläkare Gösta Claesson & professor Poul Bretlau

H:S Rigshospitalet, Øre-, Næse- og Halskirurgisk Klinik og Radiologisk Klinik X, og Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

Resumé

Introduktion: Lymfangiom er en medfødt misdannelse i lymfekarsystemet (oftest i hoved-hals-området) og optræder med en incidens på 17 pr. 100 000 fødsler. Regression er sjælden, og den primære behandling har hidtil været kirurgisk med risiko for skade på specielt perifere motoriske nerver pga. lymfangiomernes infiltrative vækst. Ved en nylig opgørelse har vi vist, at den kirurgiske behandling ikke altid er optimal, og da en ny injektionsbehandling med et immunstimulerende stof OK-432 (Picibanil) nu er mulig, har vi fundet det af interesse at publicere de første resultater af en sådan behandling på Øre-, Næse- og Halskirurgisk Klinik, H:S Rigshospitalet.

Materiale og metoder: Fjorten patienter i alderen fra to dage til 39 år (median fire år) med lymfangiom blev behandlet med ultralyd-vejledt intracystisk injektion af OK-432 forudgået af ultralydskanning, CT/MR-skanning og klinisk foto. Fem patienter var opereret tidligere.

Resultater: Patienterne blev behandlet 1-8 gange, median to. Observationsperioden var 12-58 mdr., median 25 mdr. Hos ti patienter blev der opnået fuld regression, hos tre patienter partiel regression og hos en patient ingen regression. Responset var afhængigt af tilstedeværelsen af cystiske områder, der kunne erkendes visuelt.

Diskussion: Den optimale behandling af lymfangiomer i hoved-hals-området er krævende og fordrer behandling på højt specialiseret niveau. Den kirurgiske behandling er ofte kompliceret af lymfangiomernes infiltrative vækst omkring neurovaskulære strukturer, og nervelæsion samt recidiv er hyppigt forekommende. Behandling med OK-432 kan anvendes til patienter med makrocystiske lymfangiomer og udgør et velkomment og ukompliceret alternativ eller supplement til operation. Mikrocystiske lymfangiomer udgør fortsat et behandlingsmæssigt problem.

Lymfangiom er en medfødt misdannelse af lymfekarsystemet. I henhold til International Society for the Study of Vascular Anomalies tilhører lymfangiomer definitionsmæssigt gruppen af vaskulære læsioner, der også omfatter venøse, arterielle, arteriovenøse, kapillære og kombinerede malformationer samt hæmangiomer, der opfattes som benigne tumorer [1].

Lymfangiomer opdeles i makrocystiske (tidligere benævnt cystiske hygromer), mikrocystiske og blandede lymfangiomer. Histologisk set karakteriseres lymfangiomer af cystiske hulrum i varierende størrelse omgivet af et tyndt endotel, bekræftet ved farvning med faktor VIII- associeret antigen [2].

Lidelsen kan detekteres allerede intrauterint ved ultralydskanning og er beskrevet hos 0,3% af fostrene som septale hygromer i første trimester og tidligt i andet trimester [3]. Den prænatale mortalitet er høj, og den postnatale incidens er tilsvarende lav, kun ca. 17 pr. 100.000 levendefødte [3]. 50-65% diagnosticeres ved fødslen, og 80-90% inden for de første to leveår [4]. Ætiologien er kun delvis kendt, idet der er obser-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. MR-skanning af patient nr. 1. Der ses et stort makrocystisk lymfangiom på højre side af halsen strækkende sig ned i thorax og ud på skulderen.

veret en sammenhæng med kromosomanomalier fortrinsvis Turners syndrom og trisomi 21 i 60% af de prænatalt identificerede lymfangiomer [5].

Symptomgivende lymfangiom er hyppigst lokaliseret til hoved-hals-området, hvor det ud over de rent kosmetiske gener kan give problemer med respiration, fødeindtagelse og udtale [4, 6].

Den primære behandling af patienter med lymfangiom har hidtil været kirurgisk, men injektion med skleroserende midler eller strålebehandling har også været anvendt med veks-lende succes og udtalte bivirkninger [3, 6-8].

Siden 1986 har den japanske børnekirurg *Ogita* behandlet lymfangiomer med intralæsional injektion af stoffet OK-432 (Picibanil) [9-11], som oprindeligt er udviklet til immunbe-handling af maligne lidelser [12]. Præparatet består af en lyo-

filiseret del af en penicillinbehandlet stamme af *Streptococcus pyogenes*, gruppe A [9], hvorfor penicillinallergi er kontraindikation for behandlingen. *Ogita* rapporterer om en blivende effekt med markant svind af lymfangiomerne med store cystiske hulrum (makrocystiske) i ca. 90% af tilfældene og hos 50% af patienterne med kavernøse (mikrocystiske) lymfangiomer, mens metoden ikke anbefales til patienter uden cystiske områder.

Der er i de seneste år rapporteret lignende succesrater fra bl.a. USA, Østrig, Korea, England, Finland og Sverige [13-18]. Hensigten med dette arbejde er at beskrive de første erfaringer med stoffet til behandling af børn med lymfangiom i Danmark.

Materiale og metoder

I perioden fra 1998 til april 2002 har vi behandlet 14 patienter (ti børn, fire voksne) med lymfangiom. Alder ved første behandling var fra to dage til 39 år, median fire år. Mandkvindratioen var 8/6. Fem patienter (et barn, fire voksne) var opereret tidligere, heraf havde to voksne patienter (opereret andetsteds) kranienervpareser.

Metoder

Patienterne blev før behandling udredt rutinemæssigt med UL- og CT/MR-skanning, (Figur 1), og evt. punktur, i enkelte tilfælde blot med ultralydskanning hvis læsionen var lille og lokaliseret. Der blev taget et klinisk foto til dokumentation, (Figur 2A). Patienten blev udspurgt om evt. penicillinallergi.

Ved ultralydvejledt punktur blev cysterne udtømt, hvorefter cystevæsken blev erstattet af OK-432 i en NaCl-opløsning i koncentrationen 0,1 KE pr. ml. Der injiceredes maks. 20 ml i alt pr. behandling. I mikrocystiske områder kunne opløsningen injiceres diffust. Afhængigt af læsionens lokalisering og udbredning samt patientens alder og evne til Kooperation blev der behandlet enten i generel anæstesi eller lokal analgesi. Efter behandlingen blev der givet analgetika i form af paracetamol, idet andre *non steroid antiinflammatory drugs*



Figur 2 A, B, C. Klinisk foto af patient nr. 6 (2½ år) før behandling, med maksimal hævelse to uger efter behandling og 29 mdr. efter behandling.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Tabel med data over samtlige behandlede patienter.

Køn	Alder ved første behandling år, mdr.	Lokalisation	Dimension cm	Dominerende cystetype	Kirurgi før/efter	Aspiration, første behandling, ml	Antal behandlinger	Komplikation	Observationstid, mdr.	Regression
M	1,0	Højre skulder/thorax	14×10×4	Makro	- / -	90	2	-	54	Komplet
M	0,0	Venstre kind/hals	20×15×10	Blandet	- / +	?	8	-	58	Partiel
K	15,7	Højre temporalregion	3×2×2	Makro	- / -	6	1	-	45	Komplet
M	37,0	Venstre kind	3×2×2	Blandet	+ / -	2	2	-	34	Komplet
K	0,2	Venstre kind	6×5×2	Mikro	- / -	2	6	-	33	Ingen
K	2,6	Venstre kind/mundbund	8×6×4	Makro	- / -	18	2	-	29	Komplet
M	3,0	Højre kind/mundbund	5×4×4	Makro	- / -	20	2	-	27	Komplet
M	2,3	Venstre kind/mundbund/hals	11×9×9	Makro	- / -	100	3	-	23	Komplet
M	5,11	Højre skulder	5×2×2	Makro	- / -	2	1	-	18	Komplet
M	39,0	Venstre kind/hals/skulder	15×5×3	Blandet	+ / -	30	2	-	18	Komplet
K	20,0	Venstre kind	2×2×1	Makro	+ / -	2	1	hæmatom	15	Komplet
K	12,9	Venstre kind og hage	2×2×3	Blandet	+ / -	?	1	-	15	Partiel
M	7,10	Venstre hals	7×7×5	Makro	- / -	90	1	-	12	Komplet
K	26,11	Venstre kind	4×3×2	Blandet	+ / -	?	1	-	12	Partiel

(NSAID)-præparater kan hæmme det ønskværdige inflammatoriske respons. Patienterne blev behandlet ambulant eller under indlæggelse i op til otte dage ved forventet reaktion i øvre luftveje. Patienterne sås hhv. to og seks uger efter behandlingen og blev herefter fulgt med regelmæssige intervaller, hvis der ikke umiddelbart skønnedes indikation for yderligere injektionsbehandling. Proceduren kunne gentages efter min. 6 uger ved inkomplet respons. Ved afsluttet behandling eller som hjælp ved stillingtagen til yderligere behandling blev der foretaget CT/MR-skanning/ultralydskanning. Der blev suppleret med fotodokumentation undervejs og ved afsluttet behandling. (Figur 2B og C).

Resultater

Antallet af behandlinger varierede mellem en og otte, median to. Observationsperioden var 12-58 mdr., median 25 mdr. Ti patienter, hvor elementerne fortrinsvis var makrocystiske, havde fuld kosmetisk regression (71%), mens de øvrige patienter, hvor der fortrinsvis var tale om mikrocystiske områder, havde partiel regression (tre patienter, 21%) eller ingen regression (en patient, 7%), (Tabel 1). Der fandtes ingen sammenhæng mellem lokalisation (suprahyoid/infrahyoid) og regressionstendens.

Alle patienter fik temperaturforhøjelse samt rødme og hævelse med ledsagende smerter ved behandlingsområdet inden for det første døgn. Tilstanden kunne kureres med paracetamol. En patient, der blev behandlet i parotisregionen fik hæmatom distalt på halsen efter ca. to uger. Der observeredes ingen andre bivirkninger eller komplikationer.

Diskussion

Den optimale behandling af lymfangiomer i hoved-halsområdet har altid været en stor udfordring og krævet behandling på højt specialiseret niveau, som regel forudgået af radiologisk undersøgelse i form af MR-, CT og/eller ultralydskanning for at kortlægge udbredelsen. Den kirurgiske behandling er ofte vanskeliggjort af lymfangiomernes infiltrative vækst omkring neurovaskulære strukturer, og det er vigtigt at undgå nerve-læsion i forsøg på at opnå radikalitet.

Vi har for nylig foretaget en langtidsfollow-upundersøgelse af 44 patienter, som i perioden 1962-1996 er blevet behandlet kirurgisk [19]. Den mediane observationstid var 16 år. 50% af disse patienter havde recidiv/restlymfangiom på opgørelses-tidspunktet. Patienter med suprahyoid lokalisation af lymfangiom havde signifikant hyppigere recidiv/rest end patienter med infrahyoid lokalisation. 17% af patienterne havde parese af ramus marginalis nervus facialis, 8% havde accessoriusparese, og 6% havde total facialisparese. Disse resultater, som er i overensstemmelse med andre rapporter [4, 6, 7], har forstærket vor søgning efter medicinske behandlingsmetoder, hvoraf den nyligt fremførte japanske behandling med intracystisk injektion med OK-432 synes lovende.

Behandling med OK-432 er fortrinsvis anvendelig til makrocystiske lymfangiomer (hygromer), mens der kun er ringe effekt på behandling af de mikrocystiske lymfangiomer [9-11], som også kirurgisk set desværre udgør den største udfordring pga. den diffuse vækst. I vort materiale så vi som ventet fuld regression af alle cystiske områder, uafhængigt af lokalisation og udbredning.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Virkningsmekanismen ved behandling af lymfangiomer er delvis kendt. Stoffet forårsager en kraftig inflammatorisk reaktion lokalt med forbigående temperaturforhøjelse. Ved aspiration fra behandlede cyster har man set en kraftig øgning i cysteindholdet af tumornekrosefaktor (TNF), makrofager, neutrofile granulocytter og *natural killer cells*, som formodes at udgøre et vigtigt led i skrumpningen af cysterne [20]. Indtil nu har der ikke været rapporteret om langtidsbivirkninger ved anvendelse af stoffet. *Ogita* har patientobservationer i op til 87 mdr. uden recidiv eller følgevirkninger i form af arvævsdannelse, hudforandringer eller nerveskader [11]. I Japan anvendes behandling med OK-432 som førstevalgsbehandling og har siden 1995 været registreret til behandling af lymfangiom som en af indikationerne.

Sammenfattende synes den ny behandling at være et meget lovende alternativ eller supplement til operation af de makrocystiske lymfangiomer, mens de mikrocystiske lymfangiomer fortsat udgør et behandlingsmæssigt problem.

Korrespondance: Birgitte W. Charabi, Øre-, Næse- og Halskirurgisk Klinik, HovedOrtoCentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: Charabi@rh.dk

Antaget: 4. marts 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69:412-22.
- Bowman CA, Witte MH, Witte CL et al. Cystic hygroma reconsidered: Hamartoma or neoplasm? *Lymphology* 1984;17:15-22.
- Bronshtein M, Bar-hava I, Blumenfeld I et al. The difference between septated and nonseptated nuchal cystic hygroma in the early second trimester. *Obstet Gynecol* 1993;81:683-7.
- Emery PJ, Bailey CM, Evans JN. Cystic hygroma of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1984; 98:613-619.
- Welborn JL, Timm NS. Trisomy 21 and cystic hygromas in early gestational age fetuses. *Am J Perinatol* 1994;11:19-20.
- Ricciardelli EJ, Richardson MA. Cervicofacial cystic hygroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:546-53.
- Kennedy TL. Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity. *Laryngoscope* 1989;99:1-10.
- Roed-Petersen K, Pless J, Christensen HE. Hygroma cysticum colli. *Ugeskr Læger* 1976;138:1818-21.
- Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K et al. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children. *Br J Surg* 1987;74:690-1.
- Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K et al. Treatment of cystic hygroma in children with special reference to OK-432 therapy. *Z Kinderchir* 1987;42:279-81.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K et al. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1994;29:784-5.
- Kubota E, Katano M, Kurokawa H et al. Tumorcidal effect of human PBMC following stimulation with OK-432 and its application for locoregional immunotherapy in head and neck cancer patients. *J Craniomaxillofacial Surg* 1993;21:30-7.
- Giguère CM, Bauman NM, Smith RJ. New treatment options for lymphangioma in infants and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:1066-75.
- Schmidt B, Schimpl G, Hollwarth ME. OK-432 therapy of lymphangiomas in children. *Eur J Pediatr* 1996;155:649-52.
- Sung MW, Lee DW, Kim DY et al. Sclerotherapy with Picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck. *Laryngoscope* 2001;111:1430-3.
- Brewis C, Pracy JP, Albert DM. Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK-432 (Picibanil). *Clin Otolaryngol* 2000;25: 130-4.
- Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R et al. OK-432 (Picibanil) therapy for lymphangiomas in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:274-8.
- Claesson G, Kuylenstierna R. OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;65:1-6.
- Charabi B, Bretlau P, Bille M et al. Cystic hygroma of the head and neck – a long-term follow-up of 44 cases. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:248-50.
- Ogita S, Tsuto T, Nakamura K et al. OK-432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work? *J Pediatr Surg* 1996;31:477-80.

Dokumentation af information og samtykke i patientjournaler – på sygehus og i almen praksis

Projektkoordinator Elin Kallestrup,
cand.scient.pol. Kent Kristensen,
alment praktiserende læge Poul Erik Heldgaard &
professor Jan Mainz

Aarhus Universitet, Den Sundhedsfaglige Kandidatuddannelse

Resumé

Introduktion: Af lov om patienters retsstilling af 1. juli 1998 fremgår det, at patienten skal give informeret samtykke til behandling. Af bekendtgørelse nr. 665 af 14. september 1998 fremgår det, at informationens indhold og patientens tilkendegivelse skal journalføres. Formålet med undersøgelsen var at belyse journalføring af information og samtykke samt årsager til udeladt journalføring.

Materiale og metoder: I alt 150 journalnotater fra tre sygehusafdelinger og syv lægepraksis blev vurderet i en ekstern, tværfaglig

auditgruppe. Der blev udarbejdet fire eksplicite standarder for journalføring jf. lovens krav: der skal journalføres information vedr. sygdom, behandling, bivirkninger og indhentet samtykke. En spørgeskemaundersøgelse skulle afdække årsagerne til udeladt journalføring.

Resultater: Tre ud af 150 notater opfyldte samtlige krav til journalføring af informeret samtykke. I almen praksis indeholdt 13% af notaterne mindst en af de fire ovennævnte standarder, det samme gjorde 12% på medicinsk afdeling, 49% på organiskirurgisk afdeling og 85% på gynækologisk afdeling. Enogfyrre læger (84%) besvarede spørgeskemaet. Besvarelserne viste, at nogle læger manglede kendskab til loven eller af andre årsager udviste manglende kompliance.

Diskussion: Den varierende journalføring kunne tyde på, at der er forskellige kulturer inden for afdelingerne mht. journalføring af information og samtykke. Yderligere undersøgelser til belysning