

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Behandlingen er konventionel hjertesvigtterapi, men nye resultater vedrørende bedring af PKM ved hæmning af prolaktinsekretionen med bromokriptin peger på nye veje i den farmakologiske behandling. Mens vi venter på resultatet af randomiserede forsøg, kan bromokriptin komme på tale som ultimo refugium ved behandling af PKM.

Korrespondance: *Ditte-Marie Bretler*, Gentofte Hospital, Kardiologisk Afdeling P, DK-2900 Hellerup. E-mail: dimabr01@geh.regionh.dk

Antaget: 21. august 2008

Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Pearson GD, Veille J-C, Rahimtoola S et al. Peripartum cardiomyopathy. National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283:1183-8.
2. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006;368: 687-93.
3. Elkayam U, Akhter MW, Singh H et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy. Clinical characteristics and comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111:2050-5.
4. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:363-5.
5. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:701-5.
6. Ansari AA, Fett JD, Caraway RE et al. Autoimmune mechanisms as the basis for human cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:301-4.
7. Adams JW, Sakata Y, Davis MG et al. Enhanced G $\alpha_q$  signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10140-5.
8. Corbacho AM, Martinez De la Escalera G, Clapp C. Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 2002;173:219-38.
9. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128:589-600.
10. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2354-5.

## Teknikker for rekonstruktion efter resektion for rectumcancer

### En gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Katrine J. Emmertsen & professor Søren Laurberg

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling P

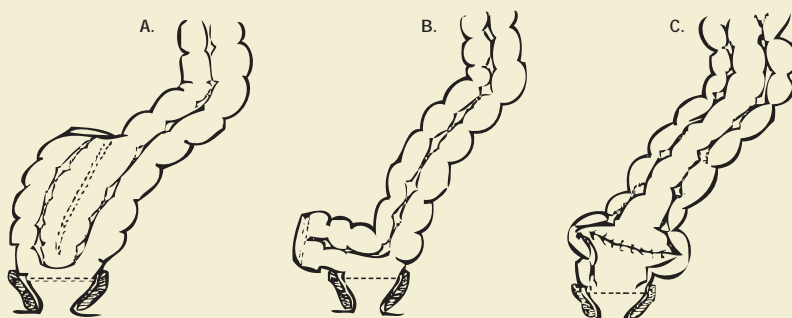
Rectumcancer er en af de hyppigste cancertyper i den vestlige verden med ca. 1.200 tilfælde årligt i Danmark. For cancer i den midterste og anale tredjedel af rectum består den primære behandling af kirurgisk resektion af rectum med tilhørende mesorektalt fedt efter princippet om total mesorektal ekscision (TME). Dette kombineres med anlæggelse af en koloanal/lav kolorektal anastomose eller en permanent kolostomi. Cancere i den øverste tredjedel kan behandles med en delvis mesorektal ekscision (PME), hvor rectum med tilhørende mesorectum deles 5 cm under tumor, og der anlægges en høj kolorektal anastomose. Patienter med lokal avanceret cancer tilbydes præoperativ kemo/stråleterapi. Gennem de sidste årtier er behandlingen blevet væsentligt forbedret med optimering af den kirurgiske teknik og reduktion i andelen af patienter, som får en permanent kolostomi. TME/PME har vist sig at give de bedste onkologiske resultater og har resulteret i en markant stigning i overlevelsen [1]. Dette indgreb er derfor blevet accepteret som »guldstandard«.

Desværre opnår en stor del af patienterne med lave anastomoser utilfredsstillende tarmfunktion med udvikling af fækal inkontinens, *urge* og hyppige defækationer. Denne kombination, der er kendt som *low anterior resection syndrome*, rammer op til 60% af patienterne i større eller mindre grad og har vist sig at være korreleret til tabet af den rektale reservoirfunktion. Ved kombination af kirurgien med kemo/stråleterapi forværres disse gener væsentligt. De funktionelle sequelae efter kirurgien stabiliseres inden for det første postoperative

#### Faktaboks

- Der er 1.200 nye tilfælde af rectumcancer i Danmark årligt.
- 500-600 opereres med lav anterior resektion.
- Op til 60% af disse opnår utilfredsstillende tarmfunktion efter operationen.
- Rekonstruktion af rectum giver væsentligt bedre resultater.
- Der findes flere rekonstruktionsteknikker: colon J-pouch, *side-to-end* og koloplastik.

Figur 1. Rekonstruktion af rectum.  
A. Colon J-pouch. B. Side-to-end. C. Koloplastik.



år, mens sequelae til kemo/stråleterapi gradvist progredierer [2, 3]. En række forskellige metoder til rekonstruktion af reservoir er udviklet i forsøget på at undgå eller reducere problemet: Colon J-pouch (CJP), koloplastik (*transverse coloplasty* (TCP)) og *side-to-end* (STE)-anastomose som alternativer til den oprindelige *end-to-end*-anastomose (*straight coloanal anastomosis* (SCA)) (se **Figur 1**).

Mange studier har sammenlignet patienternes funktionelle resultater efter to eller flere anastomosetyper. Resultaterne fra disse studier er blevet gennemgået systematisk i en analyse publiceret i år i *Cochrane Database of Systematic Reviews* [4].

### Cochraneanalysens resultater

Cochraneanalysen omfattede randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser, der omhandlede tarmfunktion efter rektal rekonstruktion med to eller flere af de ovennævnte anastomosetyper. I alt 23 studier opfyldte søgekriterierne. Af disse blev syv ekskluderet fra analysen pga. manglende randomisering (to studier), manglende opgørelse af tarmfunktion (tre studier) eller pga. tydeligt patientoverlap med andre publicerede studier (to). Af de resterende 16 inkluderede studier sammenlignede ni studier SCA med CJP (n = 438), fire studier sammenlignede STE med CJP (n = 215), og tre studier sammenlignede CJP med TCP (n = 158).

Alle studier blev kvalitativt vurderede mht. randomisering, blinding og kompletthed af opfølgning. Data, som omhandlede tarmfunktion, blev opsamlet og kvalitativt summeret. Data om forekomst af postoperative komplikationer blev behandlet i en metaanalyse.

Sammenligningen af SCA og CJP viste, at CJP resulterer i bedre funktionelle resultater i op til 18 måneder postoperativt. Der foreligger for få data til at vurdere, om dette også gælder efter 18 måneder. Metaanalysen påviste ingen forskel i forekomsten af postoperativ mortalitet, anastomoselækage, sårinfektion eller pneumoni.

Ved sammenligning af STE og CJP samt TCP og CJP fandtes ingen signifikante forskelle i tarmfunktionen mellem grupperne. Metaanalysen viste ingen signifikante forskelle i forekomsten af postoperative komplikationer. I to studier, som sammenlignede TCP og CJP, påviste man dog en tendens til

højere frekvens af anastomoselækage i TCP-gruppen, men forskellen var insignifikant.

Hovedkonklusionen på Cochraneanalysen var, at CJP giver væsentligt bedre resultater end SCA og derfor bør være førstevalg ved rektale rekonstruktioner. Både STE og TCP viste ligeværdige resultater mhp. tarmfunktionen, men dette er baseret på få, mindre studier, hvorfor yderligere studier af disse rekonstruktionsteknikker er nødvendige.

### Cochraneanalysens styrker og svagheder

Cochraneanalysen omfatter de bedste af de studier, der omhandler problemstillingen, og som var tilgængelige, da analysen blev udført. Desværre er ingen af studierne rapporteret som dobbeltblindede. Dette er meget kritisabelt, da det ville være nemt at blinde både patienter og bedømmere mht. rekonstruktionstypen og hermed undgå en potentielt betydelig bias. Derudover redegør tre af studierne ikke for komplettheden af opfølgningen. Brugen af kemo/stråleterapi er rapporteret som værende jævnt fordelt mellem de forskellige behandlingsgrupper i de fleste inkluderede studier – dog har tre studier ikke rapporteret om – og i hvilket omfang – patienterne har modtaget adjuverende behandling. Da dette influerer betydeligt på funktionen, kunne en subgruppeanalyse være tilrådelig i fremtidige studier.

Intentionen var at udføre metaanalyse på de resultater, der omhandlede tarmfunktion, men resultaterne fra de forskellige studier var rapporteret i mange forskellige skalaer og enheder, hvilket gjorde en metaanalyse umulig at gennemføre, og data måtte derfor behandles kvalitativt og i tabelform. Kun få studier rapporterede om langtidsresultaterne, hvorfor endelige konklusioner om disse må afvente flere og større studier.

Siden udførelsen af analysen er der publiceret en stor randomiseret og klinisk kontrolleret multicenterundersøgelse, som sammenlignede CJP, SCA og TCP [5]. Undersøgelsen inkluderede i alt 364 patienter, af hvilke 297 patienter fik evalueret deres tarmfunktion 24 måneder postoperativt. Afhængigt af pladsforholdene i bækkenet, der blev bedømt under operationen, blev patienterne opdelt i to grupper – pouch-kvalificerede og pouch-ukvalificerede. Herefter blev de

## Abstract

**Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer**

Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 2 (Status: New)*

Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley &amp; Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD006040.pub2. This version first published online: 16 April 2008 in Issue 2, 2008

*This record should be cited as: Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006040. DOI: 10.1002/14651858.CD006040.pub2.***Background**

Total mesorectal resection (TME) has led to improved survival and reduced local recurrence in patients with rectal cancer. Straight coloanal anastomosis (SCA) after TME can lead to problems with frequent bowel movements, fecal urgency and incontinence. The colonic J pouch (CJP), side-to-end anastomosis (STE) and transverse coloplasty (TC) have been developed as alternative surgical strategies in order to improve bowel function.

**Objectives**

The purpose of this study is to determine which rectal reconstructive technique results in the best postoperative bowel function.

**Search strategy**

A systematic search of the literature (MEDLINE, Cancerlit, Embase and Cochrane Databases) was conducted from inception to Feb 14, 2006 by two independent investigators.

**Selection criteria**

Randomized controlled trials in which patients with rectal cancer

undergoing low rectal resection and coloanal anastomosis were randomized to at least two different anastomotic techniques. Furthermore, a measure of postoperative bowel function was necessary for inclusion.

**Data collection and analysis**

Studies identified for potential inclusion were independently assessed for eligibility by at least two reviewers. Data from included trials was collected using a standardized data collection form. Data was collated and qualitatively summarized for bowel function outcomes and meta-analysis statistical techniques were used to pool data on postoperative complications.

**Main results**

Of 2609 relevant studies, 16 randomized controlled trials (RCTs) met our inclusion criteria. Nine RCTs (n=473) compared straight SCA to the CJP. Up to 18 months postoperatively, the CJP was superior to SCA in most studies in bowel frequency, urgency, fecal incontinence and use of antidiarrheal medication. There were too few patients with long-term bowel function outcomes to determine if this advantage continued after 18 months postop. Four RCTs (n=215) compared the STE to the CJP. These studies showed no difference in bowel function outcomes between these two techniques. Similarly, three RCTs (n=158) compared TC to CJP. Similarly, there were no differences in bowel function outcomes in these small studies. Overall, there were no significant differences in postoperative complications with any of the anastomotic strategies.

**Authors' conclusions**

In several randomized controlled trials, the CJP has been shown to be superior to the SCA in bowel function outcomes in patients with rectal cancer for at least 18 months after gastrointestinal continuity is re-established. The TC and STE anastomoses have been shown to have similar bowel function outcomes when compared to the CJP in small randomized controlled trials; further study is necessary to determine the role of these alternative coloanal anastomotic strategies.

pouch-kvalificerede patienter randomiseret til CJP/TCP, mens de pouch-ukvalificerede blev randomiseret til SCA/TCP. Resultaterne viste, at CJP-gruppen opnåede signifikant bedre resultater end TCP-gruppen mht. antallet af daglige defækationer, fækal inkontinens (målt i brug af ble/indlæg samt *Fecal Incontinence Severity Index* (FISI) og gentagne defækationer inden for korte intervaller. Der var ingen forskel mellem SCA og TCP. Hyppigheden af komplikationer var ens i alle grupperne. Desværre blev operationsmetoden ikke blindet hverken for patienter eller bedømmere. Konklusionen på dette store studie var, at CJP giver de bedste

funktionelle resultater og derfor bør benyttes, når pladsforholdende tillader det. I deres arbejde indgik dog ikke STE-anastomososen som ifølge Cochraneanalysen giver lige så gode resultater som CJP.

**Kliniske og videnskabelige perspektiver**

I Danmark gennemgår 500-600 patienter årligt en lav anterior resektion. I mange år har simpel SCA uden rektal rekonstruktion været den hyppigst benyttede teknik, men efterhånden benytter flere og flere danske kirurger STE ved rekonstruktion. Omkring 10% af patienterne rekonstrueres med en CJP

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

[6]. Der er nu god og overbevisende evidens for at rekonstruere det rektale reservoir hos alle patienter med en lav anastomose for at opnå de bedste funktionelle resultater. Brugen af en STE sparer tid under operationen, da den er hurtigere at anlægge end en CJP og giver færre staplerlinjer, hvilket teoretisk giver mindre risiko for anastomoselækage. Dette har dog ikke kunnet bekræftes i Cohcraneanalysen. Der er fortsat brug for større randomiserede kliniske undersøgelser til at sammenligne CJP og STE både mht. langtidsresultaterne for funktionen og hyppighed af komplikationer. En sådan undersøgelse er i øjeblikket i gang i Schweiz og forventes færdiggjort i 2012.

Hos de radikalt opererede patienter er 5-års overlevelsen i Danmark efterhånden kommet helt op på 65%. Dette betyder, at de fleste patienter kommer til at leve mange år efter deres kræftbehandling er overstået. For denne store patientgruppe er det væsentligt, at de opnår kontrol over deres tarmfunktion, for at de kan føre et normalt liv med en høj livskvalitet som overlevende kræftpatienter. Der bør derfor ofres mere opmærksomhed på de forventelige funktionelle resultater, når et behandlingsforløb planlægges, og ikke kun ses på de onkologiske resultater. I regi af *Danish Colorectal Cancer Group* (DCCG) gennemføres i øjeblikket et større studie, hvor omfanget af funktionelle problemer hos danske patienter forsøges kortlagt. I studiet undersøges også omfanget af blæregener og seksuelle gener og påvirkningen af patienternes livskvalitet.

Korrespondance: *Katrine J. Emmertsen*, Kirurgisk Afdeling P, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.  
E-mail: katrineemmersen@dadlnet.dk

Antaget: 7. september 2008  
Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

- MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
- Lundby L, Krogh K, Jensen VJ et al. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1343-9.
- Pedersen IK, Christiansen J, Hint K et al. Anorectal function after low anterior resection for carcinoma. *Ann Surg* 1986;204:133-5.
- Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006040.
- Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007;246:481-8.
- Harling H et al. Årsrapport 2006 fra KRC-databasen, DCCG. DCCG, 2008.

**Lægemiddelstyrelsen****Tilskud til lægemidler**

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 1. december 2008 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

(M-01-AE-01) Burana tabletter\*, Orion Corporation  
(N-06-BA-04) Citalopram »BMM Pharma« tabletter\*, BioPhausia A/S  
(C-09-AA-04) Coversyl Arginine tabletter\*, EuroPharmaDK ApS  
(C-09-BA-04) Coversyl Arginine Plus tabletter\*, EuroPharmaDK ApS  
(N-06-AB-03) Fluoxetin »BMM Pharma« tabletter\*, BioPhausia A/S  
(A-10-BH-01) Januvia tabletter\*, Orifarm A/S  
(A-10-BH-01) Januvia tabletter\*, PharmaCoDane ApS  
(J-01-CA-08) Penomax tabletter\*, Orion Corporation Orion Pharma  
(C-09-AA-04) Prestarium tabletter\*, 2care4 ApS  
(C-09-AA-05) Ramipril »Ranbaxy« tabletter\*, Ranbaxy Pharma AB

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

(N-06-AX-21) Cymbalta kapsler\*, EuroPharmaDK ApS

gruppe klausuleret til personer, der lider af følgende sygdom: moderat til svær depression.

En betingelse for at opnå tilskud er derfor, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

(J-07-AL-01) Pneumovax injektionsvæske, Sanofi Pasteur MSD

gruppe klausuleret til personer, der er omfattet af følgende tilskudsklausul:

Personer med udført/planlagt splenektomi, organtransplantation eller cochleaimplantation, manglende miltfunktion, likvorlækage, tidligere invasiv pneumokoksygdom, immunsupprimerede (f.eks. ved hiv-infektion eller lymfom). Desuden til personer under 18 år med cyanotiske hjertesygdomme, hjerteinsufficiens, palliativ operation for hjertesygdom, hæmodynamisk betydende residua efter hjerteoperation, kronisk lungelidelse, hypodynamisk respirationsinsufficiens, nefrotisk syndrom, immundefekter ekskl. agammaglobulinæmi og SCID.

En betingelse for at opnå tilskud efter tilskudsklausulen er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 1. december 2008.

\*) Omfattet af tilskudsprissystemet.