

Danmark, som patienterne kan henvises til, hvis de befinder sig der [9].

Handlede kvinder har mulighed for at besøge sundhedsklinikken hos organisationen Reden International i København [10].

KORRESPONDANCE: *Rune Aabenhus*, Forskningsenheden for Almen Praksis, Center for Sundhed og Samfund, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K. E-mail: runeaa@sund.ku.dk

ANTAGET: 21. februar 2012

FØRST PÅ NETTET: 2. april 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

TAKSIGELSER: *Christina Lumbye Rasmussen*, Lægeforeningen, og *Jens Vedsted Hansen*, Juridisk Fakultet, Aarhus Universitet, takkes for juridisk bistand.

LITTERATUR

1. Cuadra CB. Policies on Health Care for Undocumented Migrants in EU27. Country Report Denmark. I: Health care in nowhere land, improving services for undocumented migrants in the EU (April 2010). <http://www.nowhereland.info> (28. febr 2012).

2. Biswas D, Kristiansen M, Krasnik A et al. Access to healthcare and alternative health-seeking strategies among undocumented migrants in Denmark. *BMC Public Health* 2011;13:560.
3. Jensen NK, Norredam M, Draebel T et al. Providing medical care for undocumented migrants in Denmark: what are the challenges for health professionals? *BMC Health Serv Res* 2011;11:154.
4. Lovbekendtgørelse nr. 913 af 13/07/2010 (sundhedsloven).
5. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Bekendtgørelse om ret til sygehusbehandling og befordring m.v. af 15/07/2010.
6. Lovbekendtgørelse nr. 1061 af 18/08/2011 (udlændingeloven).
7. Hansen AR, Krasnik A, Høg E. Adgang til sundhedsydelser for udokumenterede indvandrere. *Ugeskr Læger* 2006;168:3011-3.
8. Regeringen, Danske Regioner. Aftale om gennemførelse af målsætningen om akut handling og klar besked til kræftpatienter. 12. oktober 2007. www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Kraeftbehandling/Om%20pakkeforloeb/Aftale%20om%20akut%20handling%20og%20klar%20besked.ashx (nov 2011).
9. www.rodekors.dk/sundhedsklinik (dec 2011).
10. www.redeninternational.dk (nov 2011).

Kirurgisk behandling af anale fistler ved Crohns sygdom

Tina Heyckendorff-Diebold¹, Yasuko Maeda², Steen Buntzen³ & Lilli Lundby³

Crohns sygdom (CD) har over de seneste årtier haft stigende incidensrate i Danmark [1]. En af de hyppigste komplikationer i forbindelse med CD er fistler, der forekommer hos op mod 50% af patienterne med CD. De anale fistler udgør 30% af fistlerne [2]. Anale fistler medfører ofte en betydelig forringelse af patienternes livskvalitet. Ved behandling af anale fistler er balancen mellem at eliminere infektionen og undgå at skade sfinkterapparatet det essentielle. Hovedprincippet i behandlingen af anale CD-fistler er drænage af den underliggende infektion [3]. Behandlingen af fistlerende anorektal CD har udviklet sig meget i de seneste 15-20 år og vil oftest være en kombination af medicinsk og kirurgisk behandling [2]. Den kirurgiske strategi er afhængig af fisteltype og aktiviteten i CD. Anale CD-fistler tilhører pr. definition gruppen af komplekse fistler [4], og på baggrund af Parks' klassifikation inddeles de i hhv. høje og lave fistler [5]. Denne inddeling foretages bedst ved undersøgelse i generel anæstesi kombineret med en endoanal ultralydskanning. Ved mistanke om høje eller forgrenede fistler bør man foretage magnetisk resonans-skanning [6]. Retningslinjer for diagnostik og behandling af fistler ved CD er publiceret for nylig [7]. I denne statusartikel fokuseres der på behandling af perianale fistler ved CD med undtagelse af anovaginale CD-fistler, som ligger uden for rammerne af denne gennemgang.

BEHANDLINGEN AF LAVE ANALE FISTLER

Man tilstræber at være tilbageholdende med kirurgi, dog uden at gå på kompromis med komplet drænage af fistlen. Dette skyldes, at selv mindre skader på lukkemuskelapparatet kan have store konsekvenser for patienternes kontinens. Disse patienter har ofte habituel tynd afføring, hvilket accentuerer problemet, og endvidere vil selv mindre indgreb i analkanalen kunne resultere i kroniske sår. Ved lave analfistler kan en spaltning af fistlen i hele sin længde, fistulotomi, være aktuel, såfremt der ikke er Crohnaktivitet i rectum [8, 9]. Ved aktivitet i rectum vil en drærende seton være det foretrukne valg. Denne behandling kan kombineres med medicinsk behandling og evt. senere definitiv kirurgi [3].

BEHANDLING AF HØJE ANALE FISTLER

Løs seton

En seton anlægges gennem fistelgangen som et dræn og er samtidig en markering af fistelgangen. Langvarig drænage af fistlen vil mindske infektionen og få fistelkanalen til at organisere sig omkring tråden (**Figur 1**). En løs seton kan anvendes som forberedelse forud for andre behandlingsmetoder som fibrinklæber, kollagenplug, endorektal *advancement flap* (EAF) og ligering af den intersfinkteriske fistulatrægt (LIFT)-procedure. Seton kan også anvendes som en perma-

STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Silkeborg
- 2) Sir Alan Parks Physiology Unit, St. Mark's Hospital, Harrow, Storbritannien
- 3) Kirurgisk Afdeling P, Aarhus Universitetshospital



FIGUR 1

Patient med anorektale Crohnfistler behandlet med seton.
(Foto: Lilli Lundby).



nent behandling [10]. Fordelen med den permanente seton er, at den ikke påvirker continensen, men til gengæld er ulempen ofte irritation af den perianale hud pga. sekretion fra den eksterne fistelmunding [4].

Fibrinklæber

Fibrinklæber består af fibrinogen og trombin. Ved en sammenblanding af komponenterne dannes et viskøst materiale, som sprøjtes ind i fistelgangen. Metoden har været brugt i de seneste 20 år. I starten var entusiasmen stor og succesraterne høje, men de har desværre ikke været reproducerbare, hvorfor teknikken ikke er udbredt i dag. *Grimaud et al* beskriver et randomiseret studie, hvor man sammenlignede to grupper med kompleks fistulerende perianal CD. En gruppe blev behandlet med fibrinklæber, og den anden blev observeret. Resultatet var en ophelingsrate på 38% hos gruppen, der blev behandlet med fi-

brinklæber, og på 16% hos observationsgruppen [11]. Disse resultater er imidlertid baseret på en kort opfølgingsperiode på otte uger. Ydermere er helingsresultatet kun klinisk vurderet. Fordelen ved metoden er, at den kan gentages, uden at sfinkterapparatet tager skade.

Analfistelplug

En analfistelplug består af et kollagenmateriale, der er udvundet fra submucosa i grisens tyndtarm. Pluggen indføres i fistelgangen og fikseres i analkanalen ved den interne åbning af fistlen; herved lukkes den indre munding [9, 10]. Bindevævspluggen stimulerer vævet i fistelgangen, hvilket resulterer i indvækst af fibroblaster i pluggen, og dermed lukkes fistelgangen. Erfaringerne med denne metode er sparsomme, eftersom metoden først blev introduceret i 2006 [12]. *O'Conner* beskrev i 2006 et prospektivt studie over analfistelplug anvendt ved fistulerende anorektal CD, hvor man fandt en succesrate for lukning af fistlen på 80%. *Garg et al* rapporterede i en oversigtsartikel om en overordnet ophelingsrate på 29-86% hos patienterne med CD [13]. Der er mange fordele ved denne procedure, da den ligesom fibrinklæber er minimalt invasiv. Den kan gentages, og risikoen for beskadigelse af sfinktermuskulaturen er minimal [9]. En af de hyppigste komplikationer er, at pluggen falder ud [9]. Aktuelle studier er primært retrospektive studier, der er udført på heterogene grupper, og der savnes randomiserede kontrollerede studier. Der er udviklet en ny syntetisk analfistelplug (*Gore Bio-A fistula plug*), men der foreligger ingen solid evidens for, at denne plug har en plads i behandlingen af anale CD-fistler.

Endorektal advancement flap

Princippet ved EAF er, at man adskiller tarmlumen fra fistelgangen og fjerner fistelvæv i den anorektale væg [14]. Den almindeligste metode er EAF (oppefra og ned), men ved lave interne munding er man velge at benytte en hudlap (nedefra og op). Det falder naturligt, at man udvider den eksterne munding eller foretager en partiel fistulektomi eller *cuirettage* for at sikre god drænage eksternt, men der foreligger dog ingen evidens for proceduren. I nyere tid har man fokuseret på en god blodforsyning vha. fuld-vægsmuskulomukøs eller partiel muskulomukøs lap. I de fleste studier angives, at det er en fordel at forbehandle fistelgangen i 2-3 måneder med en løs seton. Helingsraten er 50-60% hos patienter med fistulerende CD [9]. *Soltani & Kaiser* rapporterede i en oversigtsartikel om en succesrate på 64% for patienterne med CD mod 80% for patienterne med kryptoglandulære fistler. Endvidere sås en signifikant forskel i reci-



FAKTABOKS

Behandling af anale fistler ved Crohns sygdom er en balance mellem at eliminere infektionen og undgå at skade sfinkterapparatet.

Løs seton anvendes som præoperativ drænage og som kronisk behandling.

Fibrinklæber og analfistelplug har den fordel, at sfinkterapparatet ikke skades ved behandlingen, men succesraterne er lave.

Endorektal *advancement-flap* har en helingsrate på 50-60%.

Proktoctomi/proktolektomi med transpositionslap er effektiv hos enkelte behandlingsresistente patienter.

Timing af medicinsk og biologisk behandling med kirurgi, intersfinkterisk ligatur af fistelgangen og optimeret fistelklæber er lovende behandlingsmodaliteter.

divraten på henholdsvis 50% for patienter med CD og 23% for patienter med kryptoglandulære perianale fistler [14]. Fordelen ved EAF er, at sfinktermuskulaturen ikke deles. Ulempen er, at metoden er mere kirurgisk omfattende end løs seton, fibrinklæber og kolagenplug. Den medfører en risiko på omkring 10% for inkontinens af let grad [14].

Ligering af den intersfinkteriske fistulatrakt

Rojanasakul et al publicerede som de første i 2007 et arbejde om LIFT [15]. Der anbefales en forbehandling med løs seton i 2-3 måneder. I denne periode er det vigtigt at opnå en velorganiseret fistelgang, som tåler dissektion i det intersfinkteriske rum. Man inciderer i den intersfinkteriske fure. Fistelgangen identificeres, liggeres og deles [15], men ingen muskelfibre deles under proceduren. *Shanwani et al* publicerede et materiale med 45 patienter med kryptoglandulære fistler og fandt en primær ophelingsrate på 82% og efter 3-8 måneder en ophelingsrate på 64% [16]. I et nyere studie af *Bleier et al* rapporterede man om lignende resultater med en succesrate på 57% [17]. LIFT er således en lovende ny sfinkterbevarende teknik, men der mangler fortsat randomiserede kontrollerede studier med langtidsresultater. Der foreligger endnu ikke studier med specifik fokus på patienter med CD. Teknikken bør vurderes i protokollert regi ved CD. En forudsætning er, at der ikke forekommer inflammatorisk aktivitet i analkanalen og rectum.

Aflastende stomi

Hos patienter, der har CD med svær anorektal inflammation, vil en aflastende stomi mindske den inflammatoriske aktivitet hos de fleste [18]. Desværre er chancen for at kunne gennemføre succesfuld definitiv kirurgi lille efter anlæggelse af en aflastende stomi.

Det endelige resultat bliver ofte rectumeksstirpation [18].

Prokterectomi/proktokolektomi plus stomi

En gruppe patienter med CD opnår ikke opheling på trods af behandling med mindre invasive metoder. 12-20% af patienterne med fistulerende anorektal CD ender med at få foretaget prokterectomi [12]. For denne yderst behandlingsresistente gruppe findes der langtfra én guldstandardbehandling. Ved prokterectomi og kolostomi eller proktokolektomi med dannelse af en permanent ileostomi fjerner man den inflammerede rectum og potentielle luminale kilde til fistulerende CD.

Problemet er ikke altid løst, da op mod 40% af patienterne vil opleve forsinket opheling af deres perineale sår og/eller persisterende perineal sinus [19]. 25% af disse åbne perineale sår er fortsat ikke helet efter et år. Det vil derfor være nødvendigt med gentagne revisioner [19].

Prokterectomi/proktokolektomi plus transpositionslap

Myokutan- og muskellapoperationer har gennem årtier været anvendt i behandlingen, hvor komplekse anale fistler leder til prokterectomi/proktokolektomi. Rectus abdominis-lap som myokutan- eller muskellap anvendes med fordel ved store defekter i perineum. Lappen har dog den ulempe, at bugvæggen bliver svagere, og dermed kan en evt. senere sideforflytning af en stomi vanskeliggøres [20, 21].

Andre alternativer er en gluteus maximus-lap samt en muskellap rejst fra femurs bagside [22]. Såfremt defekten ikke er for stor, har det vist sig, at m. gracilis er et godt alternativ. Musklen høstes medialt på låret og roteres ved det vaskulære ben. Den distale ende bringes til perineum, hvor den udfylder pe-



TABEL 1

Litteraturoversigt over resultater med gracilis-transpositionslap ved Crohns sygdom.

Reference	Patienter, n	Sygdomstype	Opfølgning	Patienter der heledes, n	Helingsrate, %
<i>Ryan et al</i> , 1984	6	Ikkehelende perineum	Ikke specificeret	5	83
<i>Rius et al</i> , 2000 [19]	7	Ikkehelende perineum (n = 3)	18 måneder	4	57
		Rektovaginal fistel (n = 2)			
		Rektouretral fistel (n = 1)			
		Pouch-vaginal fistel (n = 1)			
<i>Zmora et al</i> , 2006	2	Rektovaginal fistel (n = 2)	51 og 74 måneder	1	50
<i>Furst et al</i> , 2008	12	Anovaginal/rektovaginal fistel (n = 12)	Middel 3,4 år	11	92
<i>Wexner et al</i> , 2008	9	Rektovaginal fistel	3 måneder	3	33
<i>Ulrich et al</i> , 2009	7	Rektovaginal fistel (n = 3)	Middel 28 måneder	5	71
		Rektouretral fistel (n = 4)			
<i>Lefevre et al</i> , 2009	5	Rektovaginal fistel	Middel 28 måneder	4	80
<i>Maeda et al</i> , 2010	18	Kompleks anorektal fistel (n = 14)	Median 10 måneder	9	64
		Ikkehelende perineum (n = 4)			

rineumkaviteten, som opstår efter den forudgående prokterektomi/proktokolektomi [23].

Maeda *et al* har publiceret et retrospektivt studie med patienter, der havde CD med komplekse perianale fistler eller ikkehelende perineum. Patienterne blev behandlet med prokterektomi og gracilistranspositions-lap, og hvis de havde et ikkehelende perineum, blev de udelukkende behandlet med gracilistranspositions-lap. Successraten var 64% for komplekse fistler og 50% for ikkehelende perineum efter ti måneders opfølgning [24]. Dette studie er det største, der beskriver gracilistranspositions-lap anvendt i behandlingen af komplekse anale fistler hos patienter med CD. Resultaterne er forenelige med Rius *et al*'s, hvor man efter 18 måneders followup fandt en opheling på 57% [19] (Tabel 1). Ulemperne ved metoden er, at det er en omfattende operation, hvor patienten må leve med stomi og risiko for *graft site*- og *donor-site*-infektion.

PERSPEKTIVER

Timing af medicinsk behandling og kirurgi er i dag en essentiel komponent i behandlingen af CD-fistler. Biologisk behandling, tumornekrosefaktor alfa-hæmmere, har potentiale til at øge succesraten [25]. Optimeret fibrinlæber har fået tilført forskellige substanser. Princippet med tilsætning af antibiotika, grisekollagen, autologe fibroblaster, stamceller eller infliximab virker lovende [26]. LIFT-proceduren med eller uden *bio-mesh*-interponering i det intersfinkteriske rum er også blandt de mest lovende tiltag i øjeblikket [15].

Disse nye behandlingsmodaliteter bør undersøges nærmere hos patienter med CD i kontrollerede, randomiserede studier.

KONKLUSION

Behandling af perianale fistler hos patienter med CD er en stor udfordring, og der kræves derfor specialkompetence. Det terapeutiske mål med behandlingen er at reducere eller eliminere symptomerne og samtidig undgå, at patienten bliver inkontinent. Derfor tilstræbes så vidt muligt en konservativ tilgang, og valget af kirurgisk behandling vil primært bestå i sfinkterbevarende kirurgi med eller uden løs seton som forbehandling eller en permanent løs seton som en endelig løsning. Generelt er resultaterne ikke så gode som ved behandling af fistler af kryptoglandulær oprindelse, og patienterne bør informeres grundigt om risiciene ved den valgte behandlingsstrategi.

Ved svær anorektal CD kan en aflastende stomi blive nødvendig. Desværre er definitiv kirurgi ikke altid mulig, og rectumeksstirpation bliver ofte slutresultatet. Disse patienter risikerer ydermere at få pro-

blemer med et ikke helende perineum, hvilket kan resultere i større kirurgi med anlæggelse af muskeltranspositions-lapper.

KORRESPONDANCE: Tina Heyckendorff-Diebold, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Silkeborg, Falkevej 1, 8600 Silkeborg. E-mail: tinheyc@rm.dk

ANTAGET: 30. april 2012

FØRST PÅ NETTET: 23. juli 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Jess T, Riis L, Vind I *et al*. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:481-9.
- Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D *et al*. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:92-106.
- Buchanan GN, Owen HA, Torkington J *et al*. Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula. *Br J Surg* 2004;91:476-80.
- Thornton M, Solomon MJ. Long-term indwelling seton for complex anal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:459-63.
- Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1-12.
- Bartram C, Buchanan G. Imaging anal fistula. *Radiol Clin North Am* 2003;41:443-57.
- Hvas CL, Dahlerup JF, Jacobsen BA *et al*. Diagnosis and treatment of fistulizing Crohn's disease. *Dan Med Bull* 2011;58(10):C4338.
- Nordgren S, Fasth S, Hulten L. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:214-8.
- van Koperen PJ, D'Hoore A, Wolhuis AM *et al*. Anal fistula plug for closure of difficult anorectal fistula: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2168-72.
- Zawadzki A, Starck M. Kollagenplugg – ny behandling av komplexa anala fistlar. *Läkartidningen* 2008;105:1489-91.
- Grimaud JC, Munoz-Bongrand N, Sproudhis L *et al*. Fibrin glue is effective healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:2275-81, 81e1.
- O'Connor L, Champagne BJ, Ferguson MA *et al*. Efficacy of anal fistula plug in closure of Crohn's anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1569-73.
- Garg P, Song J, Bhatia A *et al*. The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis* 2010;12:965-70.
- Soltani A, Kaiser AM. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010;53:486-95.
- Rojanasakul A, Pattanaarun J, Sahakitrungruang C *et al*. Total anal sphincter saving technique for fistula-in-ano; the ligation of intersphincteric fistula tract. *J Med Assoc Thai* 2007;90:581-6.
- Shanwani A, Nor AM, Amri N. Ligation of the intersphincteric fistula tract (LIFT): a sphincter-saving technique for fistula-in-ano. 2010;53:39-42.
- Bleier JL, Moloo H, Goldberg SM. Ligation of the intersphincteric fistula tract: an effective new technique for complex fistulas. *Dis Colon Rectum* 2010;53:43-6.
- Edwards CM, George BD, Jewell DP *et al*. Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87:1063-6.
- Rius J, Nessim A, Noguera JJ *et al*. Gracilis transposition in complicated perianal fistula and unhealed perineal wounds in Crohn's disease. *Eur J Surg* 2000;166:218-22.
- Winter SF, Roger HD. Medical, ethical and legal aspects of somatic gene therapy. *Eur J Health Law* 1995;2:45-54.
- Menon A, Clark MA, Shatari T *et al*. Pedicled flaps in the treatment of non-healing perineal wounds. *Colorectal Dis* 2005;7:441-4.
- Hurst RD, Gottlieb LJ, Crucitti P *et al*. Primary closure of complicated perineal wounds with myocutaneous and fasciocutaneous flaps after proctectomy for Crohn's disease. *Surgery* 2001;130:767-72, 72-3.
- Solomon MJ, Atkinson K, Quinn MJ *et al*. Gracilis myocutaneous flap to reconstruct large perineal defects. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:49-51.
- Maeda Y, Heyckendorff-Diebold T, Tei TM *et al*. Gracilis muscle transposition for complex fistula and persistent nonhealing sinus in perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:583-9.
- Tozer PJ, Burling D, Gupta A *et al*. Review article: medical, surgical and radiological management of perianal Crohn's fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:5-22.
- Garcia-Olmo D, Herreros D, Pascual I *et al*. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:79-86.