

# Risiko for anastomoselækage ved postoperativ behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer

Klinisk assistent Mads Klein, 1. reservelæge Ismail Gögenur & professor Jacob Rosenberg

## STATUSARTIKEL

Herlev Hospital,  
Gastroenheden  
Kirurgisk Sektion

Anastomoselækage er en af de alvorligste komplikationer efter kolorektale resektioner med en mortalitet på op til 25%, betydelig morbiditet i form af forlænget indlæggelse, risiko for permanent stomi og risiko for et dårligt funktionelt resultat [1, 2]. Ydermere er også langtidsoverlevelsen nedsat, mens patienternes onkologiske prognose ikke synes at være forringet som følge af lækage [3].

Patientrelaterede, tumorrelaterede og behandlingsrelaterede faktorer kan øge risikoen for anastomoselækage. Risici for anastomoselækage efter lav anterior resektion er gennemgået for nylig [4]. Gennem de senere år har der været øget opmærksomhed rettet mod risiko for lækage ved postoperativ behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske præparater (NSAID). Især de cyklo-oxygenase (COX)-II-selektive præparater har været mistænkt for at øge lækageraten [5-7]. Disse præparater anvendes ikke rutinemæssigt længere pga. den øgede risiko for alvorlige kardielle komplikationer [8]. Derimod anvendes typisk ikke-selektive NSAID-præparater i postoperative analgesiregimer, især efter indførelsen af *fast track*-kirurgi [9]. Det er uvist, om denne præparatgruppe øger risikoen for lækage.

Der foreligger nu en række dyreeksperimentelle studier samt præliminære humane studier, hvor risikoen for anastomoselækage ved samtidig behandling med NSAID er undersøgt.

## DYRESTUDIER

Selektive COX-II-hæmmere (rofecoxib, celecoxib) er blevet associeret med øget lækagerate hos rotter. Således fandt *Cahill et al* effekt på den kolokoliske anastomose i form af signifikant nedsat bristningstryk både på tredje og syvende dag postoperativt samt nedsat trækstyrke på tredjedagen hos rotter, der var behandlet med rofecoxib [5]. Interessant er det imidlertid, at også den uselektive COX-hæmmer diclofenac har vist samme tendens til dårlig heling af anastomoser i colon [10, 11]. Diclofenac har en COX-II-specificitet, der er sammenlignelig med den selektive COX-II-hæmmer celecoxib [12].

*De Sousa et al* [10] fandt, at diclofenacbehand-

lede kaniner med colonanastomose havde signifikant flere lækager og nedsat trækstyrke af anastomosen, men et uændret indhold af hydroxyprolin (hydroxyprolin er den vigtigste bestanddel af kollagen) i det anastomosener væv. *Inan et al* [11] viste derimod, at både det perianastomotiske indhold af hydroxyprolin og anastomosernes bristningstryk var signifikant lavere blandt diclofenacbehandlede rotter sammenlignet med placebo. Dog blev der i dette studie ikke fundet forskel i lækagerate mellem grupperne.

Resultaterne fra de eksperimentelle studier peger ikke alle i samme retning. Eksempelvis kunne *de Hingh et al* [6] ikke finde en skadelig effekt af celecoxib på kolokoliske anastomoser, der var udført på rotter, men derimod på tyndtarmsanastomoser på samme dyr. Ligeledes har man i et nyligt studie [13], i hvilket der blev udført kolokoliske anastomoser på kaniner, hverken kunnet finde øget lækagerate eller nedsat bristningstryk hos dyr, der var behandlet med selektiv COX-II-, selektiv COX-I-inhibitor eller et ikke-selektivt NSAID-præparat.

## HUMANE STUDIER

I et prospektivt, randomiseret klinisk studie [7], der havde til formål at vurdere, om anvendelsen af et NSAID-præparat (ketorolac) i stedet for opioid postoperativt kunne reducere den postoperative indlæggelsestid hos patienter efter kolorektal resektion, fandt man en høj lækagerate (fire af 22 versus en af 22;  $p = 0,15$ ) blandt de NSAID-behandlede patienter.

Danske retrospektive opgørelser [14, 15] har senere vist tilsvarende resultater. Således har vi i en retrospektiv opgørelse fundet en signifikant øget lækagerisiko (7/33 versus 1/42;  $p = 0,018$ ) ved postoperativ analgetisk behandling med diclofenac [14]. Studiet inkluderede en homogen population af patienter, der fik foretaget elektiv laparoskopisk kolorektal resektion, og studiet fandt ovenstående forskel mellem grupperne på trods af en overvægt af mænd, højere gennemsnitlig *American Society of Anesthesiologists' physical status* (ASA)-score og flere lave anastomoser i gruppen, der ikke modtog diclofenac efter

operationen. Derudover har man i en større opgørelse fra Hvidovre Hospital [15] fundet en overrepræsentation af lækager i en periode, hvor der i afdelingens kolorektalkirurgiske *fast track*-forløb blev anvendt celecoxib (200 mg × 2) i stedet for ibuprofen (600 mg × 3) til postoperativ smertebehandling. Lækageraten steg således til 15,1% i denne periode versus 3,3 og 1,5% henholdsvis før og efter brugen af celecoxib.

Der foreligger ikke resultater fra humane randomiserede kliniske studier, der belyser problematikken.

## NONSTEROIDE

### ANTIINFLAMMATORISKE PRÆPARATER

NSAID-præparaterne hæmmer COX-enzymerne, der som en del af den inflammatoriske reaktion katalyserer det hastighedsbestemmende trin i dannelsen af bl.a. prostaglandiner og tromboxaner. COX-enzymet findes i to isoformer, COX-I og COX-II. COX-I udtrykkes konstitutivt i vævene, mens COX-II-produktion induceres som følge af inflammation. NSAID-præparaterne inddeles i selektive COX-I-, selektive COX-II- og ikke-selektive præparater afhængig af deres affinitet over for de to isomerer.

Pga. en øget risiko for alvorlige kardielle hændelser anvendes COX-II-præparaterne ikke længere rutinemæssigt. Derimod anvendes NSAID-præparater hyppigt i postoperative smertebehandlingsregimer. Visse præparater fra denne gruppe har imidlertid en COX-II-specificitet, der er sammenlignelig med de selektive COX-II-præparaters. Således viste *Patrono et al* [12], at diclofenac, meloxicam og nimesulid har en COX-II-specificitet der for diclofenacs tilfælde svarer fuldstændig til COX-II-specificiteten for celecoxib. COX-II-specificiteten for meloxicam og nimesulid er en smule lavere end celecoxibs.

### PATOFYSIOLOGI

Præcis på hvilken måde COX-inhibitorerne influerer på colonanastomosernes heling vides ikke. Mekanismen til den tilsyneladende skadelige virkning kan være en effekt af bindevævsdannelse i den helende



Det anbefales at udelade COX-II-inhibitorer samt diclofenac fra postoperative smertebehandlingsregimer ved tarmoperationer, hvor der er anlagt anastomose.

anastomose eller ændringer i blodtilførslen til anastomosen pga. dannelse af mikrotromber.

I forhold til bindevævsaspektet fokuserer litteraturen primært på nedbrydningen samt dannelsen af kollagen i anastomosen og det anastomosenære væv i colon. Nedbrydningen af collagen, der fører til nedsat brudstyrke i den tidlige postoperative fase [16], tilskrives primært øget aktivitet af matrix-metalloproteinaser (MMP'er) [6, 16]. MMP'er aktiveres som led i det inflammatoriske respons efter beskadigelse af bindevæv. Det er ikke i litteraturen beskrevet, hvorvidt NSAID-præparaterne har indflydelse på aktiveringen af MMP'er. Derimod er NSAID-præparaternes effekt på niveauet af hydroxyprolin beskrevet i talrige studier. Resultaterne fra disse studier er imidlertid varierende. Således er der rapporter om både reduceret [17] og uændret [5, 10, 11] hydroxyprolinindhold i og omkring anastomosen. Årsagen til disse svingende resultater kan være anvendelse af varierende doseringer af de forskellige NSAID-præparater. Der er således anvendt fra 2 mg/kg/dag helt op til 200 mg/kg/dag af ækvipotente præparater.

En kolokolisk anastomose er afhængig af sufficient perfusion. Det er i eksperimentelle studier vist, at helingsprocessen kan accelereres ved lokal administration med vaskulær endotelial vækst faktor (VEGF), der stimulerer til øget angiogenese [18], og at administration af NSAID-præparater mindsker produktionen af VEGF og virker dermed inhiberende på angiogenesen [19]. Dette kan tænkes at influere på perfusionen til den gracile anastomose. Der er imidlertid ikke vist forskel i karnydannelsen i eksperimentelle studier om anastomoser [5, 13]. Der er således behov for studier, der undersøger, om NSAID-præparaterne influerer på blodtilførslen til anastomosen.

### NONSTEROIDE ANTIINFLAMMATORISKE STOFFER OG ANALGESI

I postoperative analgesiregimer kombineres ofte pa-



#### FAKTABOKS

Retrospektive humane studier har vist forhøjet risiko for anastomose-lækage ved postoperativ behandling med diclofenac og celecoxib.

Diclofenac og celecoxib har samme grad af COX-II-selektivitet, hvilket formentlig er en del af patogenesen bag deres sammenhæng med udvikling af anastomose-lækage efter kolorektal kirurgi.

Diclofenac og celecoxib bør udelades fra smertebehandlingsregimer efter kolorektale operationer med anlæggelse af en anastomose.

racetamol og NSAID. Det er imidlertid i det største tilgængelige *review* i litteraturen vist [20], at effekten af paracetamol alene er sammenlignelig med kombinationen af paracetamol og NSAID efter større kirurgi. Det kan derfor diskuteres, om NSAID-præparater bør eller behøver at indgå i analgesiregimer efter kolorektal kirurgi.

### KONKLUSION

COX-II-specifikke præparater anvendes ikke længere rutinemæssigt grundet den påviste øgede risiko for alvorlige kardielle komplikationer, formentlig pga. øget tendens til dannelse af tromber [8]. Enkelte såkaldte ikkeselektive NSAID-præparater (bl.a. diclofenac) har dog en kraftig COX-II-hæmmende effekt. Eksperimentelle såvel som retrospektive humane studier tyder på, at selektive COX-II-hæmmere samt diclofenac medfører en øget risiko for anastomose-lækage ved brug efter kolorektal resektion. Der er behov for randomiserede, kliniske studier for endeligt at fastslå den formodede sammenhæng samt studier til belysning af patofysiologien. Indtil disse resultater foreligger, anbefales det at udelade COX-II-inhibitorer og diclofenac fra regimer for smertebehandling efter kirurgi, hvor den lokale vævsheling er afgørende, f.eks. hvis der er anlagt en tarmanastomose. Der er imidlertid ikke evidens for at udelade andre NSAID-præparater som for eksempel ibuprofen, der har en lavere COX-II-selektivitet end de nævnte præparater og desuden i opgørelsen fra Hvidovre Hospital ikke var associeret med en øget lækagerate.

**KORRESPONDANCE:** Mads Klein, Korsørgade 17, 4. tv., 2100 København Ø.  
E-mail: madsklein@hotmail.com

**ANTAGET:** 8. oktober 2009

**FØRST PÅ NETTET:** 1. marts 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

- Hallböök O, Sjö Dahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 1996;83:60-2.
- Rullier E, Laurent C, Garrelon JL et al. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:355-8.
- den Dulk M, Marijnen CA, Collette L et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1066-75.
- Bülöw S. Anastomose-lækage efter anterior resektion for cancer recti. *Ugeskr Læger* 2008;170:320-4.
- Cahill RA, Sheehan KM, Scanlon RW et al. Effects of a selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor on colonic anastomotic and skin wound integrity. *Br J Surg* 2004;91:1613-8.
- de Hingh IH, de Man BM, Lomme RM et al. Colonic anastomotic strength and matrix-metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis. *Br J Surg* 2003;90:981-8.
- Schlachta CM, Burpee SE, Fernandez C et al. Optimizing recovery after laparoscopic colon surgery (ORAL-CS): effect of intravenous ketorolac on length of hospital stay. *Surg Endosc* 2007;21:2212-9.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
- Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248:189-98.
- de Sousa JB, Soares EG, Aprilli F. Effects of diclofenac sodium on intestinal anastomotic healing. Experimental study on the small intestine of rabbits. *Dis Colon Rectum* 1991;34:613-7.
- Inan A, Koca C, Sen M. Effects of diclofenac sodium on bursting pressures of anastomoses and hydroxyproline contents of perianastomotic tissues in a laboratory study. *Int J Surg* 2006;4:222-7.
- Patrono C, Patrignani P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001;108:7-13.
- Neuss H, Raue W, Müller V et al. Effects of cyclooxygenase inhibition on anastomotic healing following large bowel resection in a rabbit model – a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:551-7.
- Klein M, Andersen LP, Harvald T et al. Increased risk of anastomotic leakage with diclofenac treatment after laparoscopic colorectal surgery. *Dig Surg* 2009;26:27-30.
- Holte K, Andersen J, Jakobsen DH et al. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 2009;96:650-4.
- Syk I, Agren MS, Adawi D et al. Inhibition of matrix-metalloproteinases enhances breaking strength of colonic anastomoses in an experimental model. *Br J Surg* 2001;88:228-34.
- Mastboom WJ, Hendriks T, van Elteren P et al. The influence of NSAIDs on experimental intestinal anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1991;34:236-43.
- Ishii M, Tanaka E, Imaizumi T et al. Local VEGF administration enhances healing of colonic anastomoses in a rabbit model. *Eur Surg Res* 2009;42:249-57.
- Tarnawski AS, Jones MK. Inhibition of angiogenesis by NSAIDs: molecular mechanisms and clinical implications. *J Mol Med* 2003;81:627-36.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.

## Supervision og arbejdsfordeling ved modtagelse og videre behandling af akutte medicinske patienter

Læge Lars Folkestad, læge Mikkel Brabrand & læge Peter Hallas

### ORIGINALARTIKEL

Sydvestjysk Sygehus  
Esbjerg, Medicinsk  
Afdeling, og Dansk  
Selskab for Akutmedicin

### RESUME

**INTRODUKTION:** Det debatteres, om beredskabet for modtagelse af akutte patienter er af tilstrækkelig faglig kvalitet. Det har ikke været dokumenteret, hvem der modtager og tilser akutte medicinske patienter, og hvor tit disse patienter konfereres med bagvagterne.

**MATERIALE OG METODER:** Tværnsnitsundersøgelse fra januar til

april 2008, hvor vagthavende medicinske forvagter udfyldte et spørgeskema online. Spørgsmålene omhandlede modtagelse og tilsyn af akutte patienter med klinisk forværring i afdelingen. **RESULTATER:** I alt 88 forvagter, der i gennemsnit havde 2,8 måneders erfaring, blev inkluderet. 60% af forvagterne angav, at det var dem, der modtog de akut indlagte patienter. Patienter med klinisk forværring i afdelingerne tilsås ofte af afdelin-