

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Identifikation af valide prædiktive faktorer for udvikling af komplikation i forbindelse med galdestenssygdom eller recidiverende (invaliderende) smerteanfald vil kunne nedsætte operationsfrekvensen, ved at man udvælger de »rigtige« patienter til operation initialt. Problematikken omkring operationsindikation ved galdestenssygdom er dog på ingen måde enkel eller fuldstændig afklaret. Valg af behandlingsstrategi vil fortsat være til diskussion og afhænge af den indikationsstillende læges personlige vurdering af patienten.

Korrespondance: *Jens Ravn Eriksen*, Valhalvej 42, DK-4000 Roskilde.
E-mail: jravn@dadlnet.dk

Antaget: 16. februar 2007
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme. København: Sekretariatet for referenceprogrammer, 2002.
2. Jørgensen T. Behandling af patienter med galdesten. En medicinsk teknologivurdering. København: Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering og Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi, 1999.
3. Kristiansen VB, Trap R, Bechsgaard P et al. Organisation af det præoperative patientforløb ved ambulans laparoskopiskolecystektomi. *Ugeskr Læger* 2003;165:2376-9.
4. Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15:329-38.
5. Vethrus M, Søreide O, Solhaug JH et al. Symptomatic, non-complicated gallbladder stone disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:834-9.

Laparoskopisk versus åben total mesorektal excision for rectumcancer

Professor Jacob Rosenberg, overlæge Thomas Harvald & professor Eva Haglind

Gentofte Hospital og
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Den laparoskopiske abdominale kirurgi er fortsat i rivende udvikling, og de fleste procedurer kan rent teknisk foretages laparoskopisk. Efter denne initiale »indkøringsfase«, hvor den tekniske udvikling har muliggjort udførelse af også meget avancerede indgreb, pågår der nu evaluering af fordele og ulemper ved laparoskopisk versus åben kirurgi i en række randomiserede studier rundt omkring i verden. Ved både benign og malign colonkirurgi er det nu afklaret, at der er en række fordele i det umiddelbare postoperative forløb ved laparoskopisk operation [1, 2], og langtidsresultaterne for de laparoskopisk opererede coloncancerpatienter er i hvert fald ikke dårligere end for de åbent opererede [3, 4].

De fleste randomiserede studier inden for coloncancer er dog gennemført uden anvendelse af accelererede patientforløb, men har alligevel vist fordele ved den laparoskopiske operationsteknik f.eks. i form af reduceret blodtab og reduceret postoperativ morbiditet. Man kan formentlig med accelereret forløb i åben kirurgi opnå sammenlignelige indlæggelsestider, men effekten på postoperative komplikationer, på operativ mortalitet og de langtidsonkologiske resultater er fortsat uafklarede for operation i accelereret forløb. Den samlede konklusion for coloncancer er, at man kan tilbyde laparoskopisk operation, såfremt teknikken beherskes [3].

Inden for rectumcancer forholder tingene sig en smule

anderledes, idet der ikke har været videnskabeligt fokus på laparoskopisk versus åben operation i samme grad som for coloncancer. Denne artikel er en gennemgang af et nyligt Cochrane-review om laparoskopisk versus åben total mesorektal excision for rectumcancer.

Cochrane-analysen

Formålet med Cochrane-analysen var at evaluere fordele og ulemper ved laparoskopisk versus åben operation for rectumcancer med brug af total mesorektal excision (TME). I analysen indgik alle randomiserede studier, kontrollerede kliniske studier og prospektive serier, hvori man har sammenlignet laparoskopisk og åben operation. Man valgte, pga. den begrænsede litteratur endvidere at inkludere kasuistiske meddelelser. Effektmål fremgår af **Tabel 1**.

Søgestrategien inkluderede søgninger i Cochranes egne registre, MEDLINE, Embase og Current Contents fra 1990 til december 2005. Ved disse søgninger blev der fundet 80 artikler, hvoraf 48 blev inkluderet. De resterende 32 artikler blev ekskluderet primært pga. sammenblanding af colon- og rectumoperationer i artiklerne (24 artikler) og pga. dobbeltpublikation af data (fem artikler). I de inkluderede 48 artikler blev i alt 4.224 patienter (spændvidde 5-308) beskrevet. De 38 var prospektive, tre var retrospektive, og i de resterende syv artikler blev det ikke angivet, hvordan data var indsamlet. Eksklusionskriterierne i de enkelte studier var stort set ens og inkluderede T4-tumorer, operation for recidiv, patienter med synkron eller metakrone kolorektale cancere, patienter med metastaser, akut operation, ileus eller perforation, kontraindikation mod laparoskopi og manglende informeret samtykke.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Cochrane-analysens resultater

I 17 studier blev der rapporteret om data for tre- og femårs-overlevelse efter laparoskopisk versus åben operation, men heraf var kun et enkelt studie randomiseret. I det randomiserede studie fandt man en femårs-overlevelse på henholdsvis 75% og 78% efter laparoskopisk versus åben operation ($p = 0,45$) [5]. I studierne med lavere evidensgrad fandt man ligeledes ingen signifikante forskelle i overlevelse mellem laparoskopisk og åben operation.

For de sekundære effektparametre (Tabel 1) fandt man ingen signifikante forskelle mellem laparoskopisk og åben operation vedrørende forekomst af lokalt recidiv, operativ mortalitet og morbiditet, forekomsten af anastomoselækager og antallet af fjernede lymfeknuder ved operationen. I Cochrane-analysen fandt man, at der var mindre blodtab, hurtigere genoptagelse af oral ernæring, færre postoperative smerter og mindre immunsuppression ved laparoskopisk end ved åben operation, mens operationstiden var længere ved den laparoskopiske operation. Dette er i overensstemmelse med, hvad der er beskrevet ved mange typer benign laparoskopisk abdominal kirurgi samt ved laparoskopisk operation for coloncancer [1, 2]. Indlæggelsestiden blev i Cochrane-analysen fundet at være kortere for laparoskopisk operation end for åben operation i to af de tre randomiserede studier [5, 6], mens man i det tredje studie ikke fandt forskel i indlæggelsestiden [7]. I et enkelt studie rapporterede man om de direkte udgifter og fandt, at den laparoskopiske operation var 2.100 USD dyrere end den åbne operation [5].

Cochraneanalysens svagheder

Da der kun fandtes tre randomiserede studier, var det ikke muligt at foretage en regelret metaanalyse. Den største svaghed i Cochrane-analysen er derfor manglen på studier med evidensgrad 1b, og man har derfor valgt også at inkludere



Mesorectum er en fedtpude, som omslutter rectum bagtil og indeholder det lymfatiske væv, der hører til rectum. Mesorectum omskedes af en tynd fascie. Ved at medtage hele mesorectum med intakt fascie ved operation for cancer recti kan risikoen for lokalresidiv nedsættes betragtelig.

studier med lavere grader af evidens. Der var desværre kun meget få data vedrørende de primære effektparametre, overlevelse efter tre år og fem år, hvorfor man ikke kan konkludere noget endeligt vedrørende dette. Der var endvidere en række problemer i mange af de inkluderede studier, f.eks. omhandlede nogle af studierne »høje« eller »partielle« TME-resektioner, typisk rektosigmoideumresektioner, mens andre omfattede regelrette TME *low anterior*-resektioner og/eller rectumektstirpationer. Mange af de inkluderede studier omhandlede gennemførlighed af den laparoskopiske operation (typisk de kasuistiske meddelelser) og havde ikke specifik fokus på de effektmål, der er angivet i Tabel 1. Endelig var mange af opgørelserne små med patientantal på 5-308, og i ingen af studierne havde man gjort sig overvejelser om det nødvendige patientantal.

Resultaterne i Cochrane-analysen skal derfor tages med forbehold, idet der netop ved implementering af en ny kirurgisk teknik som denne, hvor der har været megen entusiasme hos enkelte kirurger, kan være tale om bias, hvor det ender med, at overvejende data, der er positive for laparoskopien, bliver publiceret. Ingen af studierne har været blindede, og ikke i nogen af dem har man anvendt principperne for accelererede patientforløb, hvorfor f.eks. indlæggelsestiderne ikke kan tolkes. I et studie fandt man således indlæggelsestider på 13 dage versus 18 dage for henholdsvis laparoskopisk og åben operation, men da vi nu ved, at man kan sende patienter betydeligt hurtigere hjem efter både laparoskopisk og åben operation, kan de rapporterede data for indlæggelsestider ikke anvendes. Endelig har ingen af de inkluderede undersøgelser omhandlet patienternes livskvalitet.

Tabel 1. Effektmål i Cochraneanalysen.

Det primære effektmål var overlevelse uden cancersygdom efter tre år og fem år

Sekundære effektmål var

- lokalt recidiv
- mortalitet
- morbiditet
- anastomoselækage
- blodtab
- blodtransfusion
- operationens længde
- konverteringsrate
- resektionsflader (fri for tumorvæv)
- antal lymfeknuder fjernet
- tid til tarmfunktion efter operationen
- postoperative smerter
- indlæggelsestid
- livskvalitet
- omkostninger
- immunologisk respons

Kliniske og videnskabelige perspektiver

På trods af ovenstående væsentlige forbehold for den videnskabelige kvalitet må det understreges, at der i den litteratur, der er inkluderet i denne Cochrane-analyse ikke findes data, som peger på, at laparoskopisk operation skulle være værre for patienterne end den tilsvarende åbne operation. Dette gælder i særdeleshed for den umiddelbare postoperative periode, hvor data endog tyder på, at f.eks. blodtab, smerter og immunfunktionen kan være bedre efter laparoskopisk operation end efter åben operation. De meget væsentlige langtids-

effekter i form af forekomsten af ventralhernier og ileus efter den primære operation kan ikke vurderes endnu, men må ligeledes formodes at falde ud til laparoskopis fordel.

De onkologiske langtidsresultater efter laparoskopisk versus åben resektion er ukendte, men antallet af udtagne lymfeknuder i Cochrane-analysen var ens i de to grupper. Det engelske prospektive, randomiserede CLASICC-studie [8] har vist øget, om end ikke signifikant, forekomst af tumorvæv i sideresektionsranden hos de laparoskopisk *low anterior*-opererede (16 ud af 129 (12%) versus fire ud af 64 (6%)), hvilket kan

Abstract**Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer**

Breukink S, Pierie J, Wiggers T

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 (Status: New). Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD005200.pub2. This version first published online: 18 October 2006 in Issue 4, 2006. Date of Most Recent Substantive Amendment: 10 August 2006.

This record should be cited as: Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005200. DOI: 10.1002/14651858.CD005200.pub2.*

Background

Because definitive long-term results are not yet available, the oncological safety of laparoscopic surgery for treatment of rectal cancer remains controversial. However, laparoscopic total mesorectal excision (LTME) for rectal cancer has been proposed to have several short-term advantages in comparison with open total mesorectal excision (OTME).

Objectives

To evaluate whether there are any relevant differences in safety and efficacy after elective LTME, for the resection of rectal cancer, compared with OTME.

Search strategy

We searched MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central register of Controlled Trials (CENTRAL), and Current Contents from 1990 to December 2005. Searches were conducted using MESH terms: "laparoscopy", "minimally invasive", "colorectal neoplasms". Furthermore we used the following text words: laparoscopy, surgical procedures, minimally invasive, rectal cancer, rectal carcinoma, rectal adenocarcinoma, rectal neoplasms, anterior resection, abdominoperineal resection, total mesorectal excision.

Selection criteria

We included randomised controlled trials, controlled clinical trials and case series comparing LTME versus OTME. Furthermore case reports which describe LTME were also included.

Data collection and analysis

Two reviewers independently assessed study quality. All relevant studies have been categorized according to the evidence they provide according to the guidelines for Levels of Evidence and Grades of Recommendation supplied by the Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Disagreements were solved by discussion.

Main results

A total of 80 studies were identified of which 48 studies, representing 4224 patients, met the inclusion criteria. Methodological quality of most of the included studies was poor; three studies were grade 1b (individual randomised trial), 12 grade 2b (individual cohort study), five grade 3b (individual case-control study) and 28 grade 4 (case-series). As only one RCT described primary outcome, 3-year and 5-year disease-free survival rates, no meta-analyses could be performed. No significant differences in terms of disease-free survival rate, local recurrence rate, mortality, morbidity, anastomotic leakage, resection margins, or recovered lymph nodes were found. There is evidence that LTME results in less blood loss, quicker return to normal diet, less pain, less narcotic use and less immune response. It seems likely that LTME is associated with longer operative time and higher costs. No results of quality of life were reported.

Authors' conclusions

Based on evidence mainly from non-randomized studies, LTME appears to have clinically measurable short-term advantages in patients with primary resectable rectal cancer. The long-term impact on oncological endpoints awaits the findings from large on-going randomized trials.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

vække bekymring. Dette understreger nødvendigheden af grundig oplæring i den laparoskopiske teknik for implementering som rutinetilbud til patienterne.

I to igangværende store randomiserede studier i henholdsvis Japan [9] og Europa [10] fokuserer man netop på de onkologiske langtidsresultater efter laparoskopisk versus åben operation for rectumcancer. Afdelinger, som har den fornødne ekspertise til at gennemføre laparoskopisk operation for rectumcancer, opfordres derfor til at tilslutte sig det europæiske studie. Deltagelse i det Europæiske COLOR II-studie giver endvidere mulighed for en kvalitetssikring af den kirurgiske teknik.

Korrespondance: *Jacob Rosenberg*, Kirurgisk Afdeling D, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: jaro@geh.regionh.dk

Antaget: 7. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Veldkamp R, Kuhry E, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-84.

2. Janson M, Lindholm E, Anderberg B, et al. Randomised trial of health-related quality of life after open and laparoscopic surgery for colon cancer. *Surg Endosc* 2007 (i trykken).
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA105 Colorectal cancer – laparoscopic surgery (review): Guidance. www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA105fullguidance/ nov. 2006.
4. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H et al. Laparoscopically assisted versus open colectomy for colon cancer – a meta-analysis. *Arch Surg* 2007 (i trykken).
5. Leung KL, Kwok SP, Lam SC et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004;363:1187-92.
6. Zhou ZG, Hu M, Li Y et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004;18:1211-5.
7. Leung KL, Lai PB, Ho RL et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:506-11.
8. Guillou P, Quirke P, Thorpe H et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicenter, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-26.
9. Kitano S, Inomata M, Sato A et al. Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:475-7.
10. Bjørholt I, Janson M, Jönsson B Hagling E. Principles for the design of the economic evaluation of COLOR II: an international clinical trial in surgery comparing laparoscopic and open surgery in rectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22:130-5.

D-vitamin-insufficiens – en mulig ætiologisk faktor ved autoimmune sygdomme

Læge Søren Peter Jørgensen, læge Lars Erik Bartels, overlæge Jørgen Agnholt, overlæge Henning Glerup, overlæge Søren Lyhne Nielsen, 1. reservelæge Christian Lodberg Hvas & overlæge Jens F. Dahlerup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Regionshospitalet Silkeborg, Medicinsk Afdeling, og Regionshospitalet Randers, Medicinsk Afdeling M1

Resume

Sollys er den primære kilde til D-vitamin. Epidemiologiske studier viser øget hyppighed af visse autoimmune sygdomme med stigende afstand fra ækvator. Da hudens D-vitamin-produktionen stiger med graden af soleksposition, er D-vitamin-insufficiens nævnt som mulig medvirkende årsag til udviklingen af autoimmunitet. I dyreeksperimentelle og cellulære in vitro-studier har D-vitamin vist antiinflammatorisk effekt. I denne artikel diskuteres D-vitamins rolle i udviklingen af kronisk inflammatorisk tarmsygdom, type 1-diabetes mellitus, dissemineret sklerose og reumatoid arthritis.

D-vitamins rolle i regulering af knogle- og kalkmetabolismen er velkarakteriseret, og der er i dag konsensus om, at D-vitamin-insufficiens forekommer hyppigt i normalbefolkningen (**Tabel 1**) [1]. I de senere år har der været opmærksomhed på D-vitamins mulige nonkalcæmiske effekter, herunder en direkte påvirkning af immunsystemet. Med baggrund i epidemiologiske, dyreeksperimentelle og cellulære in vitro-studier har D-vitamin-insufficiens været foreslået som en bidragende ætiologisk faktor ved autoimmune sygdomme.

Autoimmune sygdomme er karakteriseret ved, at immunforsvaret reagerer imod eget væv. Denne oversigt har til formål at gennemgå litteraturen vedrørende D-vitamins rolle ved udvalgte T-lymfocyt-medierede autoimmune sygdomme: kronisk inflammatorisk tarmsygdom (*inflammatory bowel disease* (IBD)), Crohns sygdom og colitis ulcerosa), type 1-diabetes mellitus (Type 1 DM), dissemineret sklerose (DS) og reumatoid arthritis (RA).

Metoder

Der er søgt engelsksprogede artikler i MEDLINE ved anvendelse af søgeordene *vitamin D*, *north-south gradient*, *T-lympho-*