

Værdien af brug af røntgennemlysning under udførelse af koloskopi

En prospektiv randomiseret undersøgelse

Kristina M. Renault, Ditte C. Brander,
endoskopisygeplejerske Else Hove Kristensen,
Merete Christensen & Henrik Ovesen

Resumé

Introduktion: Ingen randomiserede undersøgelser har vurderet værdien af brug af røntgennemlysning under koloskopi. Formålet med denne undersøgelse var at gøre dette.

Materiale og metoder: I en prospektiv randomiseret undersøgelse blev 264 patienter inkluderet, 139 blev undersøgt uden gennemlysning (gruppe A), og 125 blev undersøgt med gennemlysning (gruppe B). Vi registrerede flg. data: indikation for koloskopi, varighed af koloskopien, medicinering, gennemlysningstid, om man nåede caecums bund eller ikke, de klinisk undersøgelsesresultater og komplikationerne. I de tilfælde, hvor caecum ikke kunne erkendes visuelt, blev grunden hertil registreret.

Resultater: Vi fandt en signifikant højere succesrate ved koloskopi i gruppe B (84%) end i gruppe A (74%) ($p = 0,045$). Smertes og slyngedannelse af skopet var hovedårsagerne til inkomplet undersøgelse.

Diskussion: I et moderne endoskopiafsnit bør røntgennemlysning være tilgængelig, men det findes forsvarligt at starte ukomplicerede koloskopier på en stue uden gennemlysningsapparat. I tilfælde, hvor koloskopien ikke kan gennemføres, bør konvertering til koloskopi med gennemlysning være mulig.

Blandt endoskopører i Danmark er det en generel holdning, at man bør anvende røntgennemlysning i forbindelse med udførelse af koloskopi. På parenkymkirurgisk afdeling, Centralsygehuset i Næstved, har man gennem de seneste seks år foretaget koloskopi på to endoskopistuer, hvoraf kun den ene er udstyret med et gennemlysningsapparat.

Forventet øget endoskopisk aktivitet i fremtiden på grund af anbefalingerne i [1] giver anledning til en diskussion om, hvordan man bedst muligt indretter et endoskopiafsnit, herunder om behovet for røntgennemlysning eller andet udstyr til hjælp ved indføring af koloskopet. Ved søgning på MEDLINE i juni 2000 på flg. MESH-termer *FlouroscoPy AND colonoscopy* fandt vi 41 referencer, men ingen randomiserede undersøgelser, hvori man vurderede brug af røntgennemlysning ved udførelse af koloskopi. Vi fandt to prospektive undersøgelser, som beskrev brug af gennemlysning i 37% og 34% af koloskopierne [2, 3], men ingen af disse var randomiserede.

For at belyse værdien af røntgennemlysning i forbin-

delse med koloskopi har vi gennemført en prospektiv randomiseret undersøgelse i en periode på seks måneder. Formålet med undersøgelsen var at finde ud af, om brug af gennemlysning har en indflydelse på succesraten, om det gør en forskel i forhold til de tekniske vanskeligheder og på patienternes ubehag i forbindelse med undersøgelsen.

Materiale og metoder

Patienterne var randomiserede til undersøgelse på stuen uden røntgennemlysningsapparat (gruppe A) eller med røntgennemlysningsapparat (gruppe B). Nogle patienter blev bookede på undersøgelsesstuen med et gennemlysningsapparat pga. forventning om en besværlig undersøgelse, evt. på baggrund af besvær ved udførelse af koloskopi tidligere (gruppe C).

Inklusionsperioden var fra august 2000 til januar 2001, dvs. seks måneder, i **Fig. 1** vises et flowdiagram over inkluderede og ekskluderede patienter.

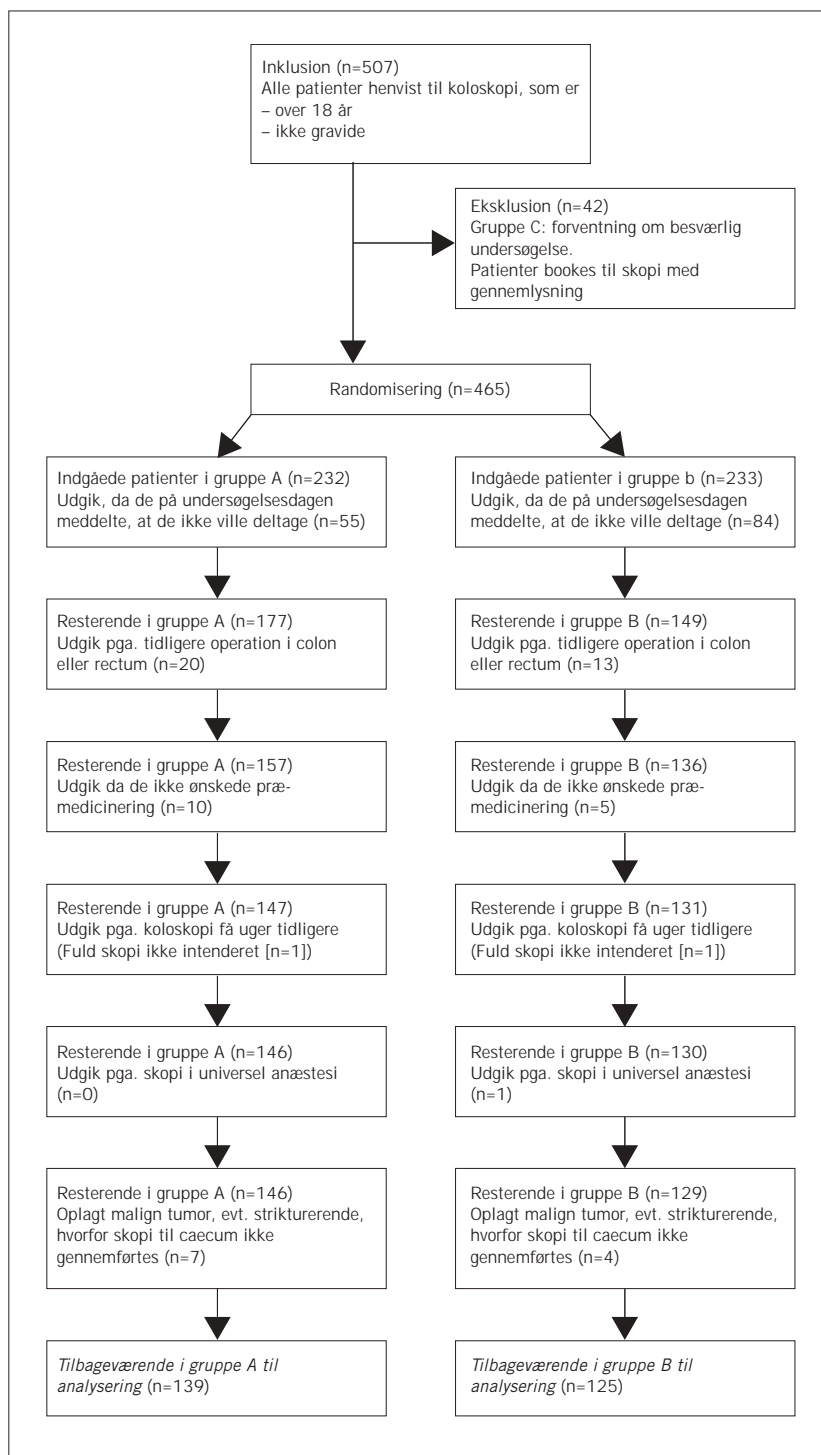
I inklusionsperioden blev 507 patienter over 18 år henvist til koloskopi og dermed inkluderet. Gruppe C, der bestod af 42 patienter, kunne ikke randomiseres og blev ekskluderet.

For at sikre optimal drift i afdelingen blev de resterende 465 patienter herefter, dvs. på henvisningstidspunktet, randomiseret med ligelig fordeling på de to stuer. Alle kvinder i den fertile alder blev spurgt, om det var muligt, at de kunne være gravide, hvilket ingen angav at være. På undersøgelsesdagen meddelte 139 patienter, at de ikke ønskede at deltage. Treogtredive patienter var tidligere blevet opereret i colon eller rectum og var derfor blevet ekskluderet. Blandt de 293 resterende patienter ønskede 15 ikke præmedicinering. Da vi ønskede standardiseret medicinering før skopien, blev disse ekskluderet. Blandt de 278 tilbageværende patienter blev to undersøgt for muligt tilbageværende polypper i sigmoideum efter polypektomi få uger tidligere. En blev koloskoperet under universel anæstesi. De tre udgik derfor. Elleve patienter (syv i gruppe A og fire i gruppe B) havde en oplagt malign colon- eller rectumtumor, nogle af disse var strukturerende, og der blev ikke forsøgt gennemført fuld koloskopi.

Der var således 264 patienter tilbage i undersøgelsen, 141 kvinder og 123 mænd med en gennemsnitsalder på 57,0 år

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Fig. 1. Flowdiagram over inkluderede og ekskluderede patienter.



(spændvidde 22,9-99,4). Gruppe A bestod af 139 patienter, og gruppe B af 125. Da en del patienter blev ekskluderet fra undersøgelsen efter randomiseringen, sammenlignede vi de demografiske data for de indgående patienter i de to grupper og fandt ingen forskel (**Tabel 1**).

Vi registrerede følgende data: indikation for koloskopi, varighed af koloskopien, medicinering, gennemlysningstid,

om man nåede caecums bund eller ikke, de kliniske undersøgelsesresultater og komplikationer. I de tilfælde, hvor caecum ikke kunne erkendes visuelt, blev grunden hertil registreret.

Patienterne udfyldte et skema med en visuel analog skala (VAS-skala) 1-10 for at evaluere graden af ubehag i forbindelse med undersøgelsen. Med den samme VAS-skala evaluerede endoskopøren dels de tekniske vanskeligheder ved un-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

dersøgelsen, og dels patientens ubehag. Endoskopisyeplejersken lavede den samme evaluering som endoskopøren.

Undersøgelsen blev i begge grupper betraget som »gennemført« (= succes), hvis endoskopøren følte sig overbevist om, at caecum var erkendt visuelt. Endoskopøren skulle her efter angive, hvilke af flg. kriterier, som var opnået: I) skopi af tyndtarm eller valvula erkendt visuelt, II) basisappendix fundet, III) stjernekonfiguration af taenia coli fundet eller IV) røntgengennemlysning. Kriterium IV var naturligvis kun muligt i gruppe B. Medicin blev givet før undersøgelsen som en standardkombination af midazolam (30 mikrogram/kg) og fentanyl (0,7 mikrogram/kg). Supplerende medicinering under undersøgelsen var tilladt. Elleve endoskopører foretog undersøgelserne. To var speciallæger i kirurgisk gastroenterologi, fem var speciallæger i kirurgi og fire var 1. reservelæger. Endoskopørerne var fordelt tilfældigt på de to stuer, hvilket er afdelingens normale praksis.

Beregning af det nødvendige antal patienter i patientmaterialet skete med et signifikansniveau på 5% (type 1-fejl), den estimerede standarddeviation = 12, den mindste forskel på middelværdier, som ikke måtte overses = 5%, og type 2-fejl = 10%. Med disse værdier beregnede vi, at der skulle være mindst 121 patienter i hver gruppe. En inklusionsperiode på seks måneder blev estimeret på baggrund af en forventet årsproduktion på 900 koloskopier (1999-tal) og en forventning om, at 50% af patienterne kunne indgå i gruppe A eller gruppe B. Alle data blev registreret i en Acces-database og blev analyseret i programmerne Statistica og Medstat. Vi brugte χ^2 -test ved sammenligning af succesrater i de to grupper og Mann-Whitney-test ved sammenligning af score-rater.

Før vi påbegyndte dataindsamlingen, blev projektet godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Bornholms, Frederiksborg, Roskilde, Storstrøms og Vestsjællands Amter. Reglerne i Helsinki-deklarationen II blev overholdt.

Resultater

Blandt de 264 patienter blev koloskopien gennemført hos 210 (80%). I gruppe A blev undersøgelsen gennemført hos 104 patienter (75%) og i gruppe B hos 106 patienter (85%). Der er en signifikant højere succesrate ved anvendelse af røntgengennemlysning. (χ^2 -test, $p = 0,045$).

I fire tilfælde i gruppe A, hvor man ikke opnåede koloskopi til caecums bund, flyttede man patienten til undersøgelsesrummet med et gennemlysningsapparat. I alle fire tilfælde blev koloskopien gennemført der. Disse fire tilfælde er betragtet som »inkomplette« i gruppe A, men ikke som »gennemførte« i gruppe B ud fra princippet *intention to treat*.

Under koloskopien fik 88 patienter supplerende medicin. (41 i gruppe A og 41 i gruppe B) ($p = ns$, χ^2 -test). Det totale forbrug af midazolam og fentanyl var ens i de to grupper (Mann-Whitney-test).

Verificering af, at caecum erkendes visuelt, er beskrevet i Tabel 2. Litteraturen betragter det som sikker identifikation

Tabel 1. Fordeling i gruppe A og gruppe B.

	Gruppe A	Gruppe B	Signifikant
Køn			ns ^a
Mænd	66	57	
Kvinder	73	68	
Alder	57,7 (26,6-99,4) år	57,0 (22,9-93,6) år	ns ^b
Nummer koloskopi			ns ^a
Første	117	98	
Kontrol	22	27	
Indikationer for koloskopi			ns ^a
Haemorrhagia per rectum	13	20	
Ændret afføringsmønster	17	16	
Suspicio på røntgen af colon	1	0	
Abdominalsmerter	17	7	
Kontrol af kolorektal cancer	0	2	
Kontrol af kolorektale polypper	14	16	
Inflammatorisk tarmsygdom	9	12	
Familær kolorektal cancer	4	1	
Kombination	48	46	
Anaemia	5	0	
Andet	8	4	
Manglende data	3	1	

a) χ^2 -test.

b) Mann-Whitney-test.

Tabel 2. Verificering af at caecum erkendes visuelt.

	Gruppe A n (%)	Gruppe B n (%)
I alt	104	106
I: Ileoscopia eller identificering af valvula	79 (76)	67 (63)
II: Identificering af basisappendix	32 (31)	26 (25)
III: Identificering af stjernekonfiguration af taenia coli	52 (50)	51 (48)
IV: Gennemlysning		73 (69)
Manglende data	8 (8)	9 (8)
Et kriterium	42 (40)	23 (22)
To kriterier	41 (39)	37 (35)
Tre kriterier	13 (13)	31 (29)
Fire kriterier		6 (6)
Litteraturens angivelse af sikker identificering (kriterium I, II + III eller II + IV)	84 (81)	97 (92)

af caecum, når kriterium I, kriterium II + III eller kriterium II + IV er opfyldt. Resultaterne af koloskopierne var i gruppe A/B: normal 68/64, polypper 18/25, inflammatorisk tarmsygdom 10/11, betydelig divertikulose 7/6 og i 35/19 tilfælde var fuld koloskopi ikke opnået.

Før begge grupper blev der taget biopsier på i alt 43 patienter og polypektomi på i alt 41 patienter, en patient fik foretaget elkoagulation pga. blødning. Der blev kun set en komplikation, i form af et vasovagalt anfald med bradykardi og hypotension. Der sås ingen komplikationer i form af perforation eller blødning. Medianen for undersøgelsesvarigheden i gruppe A var 30 minutter (spændvidde 8-110) og i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

gruppe B 30 minutter (spændvidde 8-90) ($p = 0,51$, ns, Mann-Whitney-test). Medianen for gennemlysningstid i gruppe B var 2,5 minutter. Den effektive stråledosis per patient var således 1,3 mSv. Medianen for endoskopørernes score, hvilket beskriver de tekniske vanskeligheder ved koloskopien, var 5,0 (0,5-10) i gruppe A og 5,3 (0-10) i gruppe B ($p = 0,37$, ns, Mann-Whitney-test). Medianen for den smertescor, der blev registreret på VAS-skalaen (0-10) for at beskrive patientens ubehag under koloskopien, var i gruppe A og B vurderet af endoskopørerne: 4,7/4,9 ($p = 0,5$, ns), vurderet af den assisterende sygeplejerske: 4,7/5,1 ($p = 0,18$, ns) og af patienterne: 4,9/5,2 ($p = 0,42$, ns). Alle p -værdier er Mann-Whitney-tester.

»Ikke gennemførte« undersøgelser blev i gruppe A og B stoppet i: rectum 2/1, colon sigmoideum 7/6, colon descendens 6/1, venstre fleksur 3/1, colon transversum 10/2, højre fleksur 2/5 og colon ascendens 1/3. Undersøgelserne blev stoppet pga.: smerter 11/2, stor sigmoideumslyng eller transversumslyng 7/5, dårlig tarmudrensning 2/1, smerter og colonslyng 4/8, colon elongatum 10/3 og vasovagalt anfald 1/0.

Diskussion

Vi fandt en større succesrate i gruppe B end i gruppe A, dvs. en øget succesrate ved anvendelse af røntgengennemlysning. Forskellen var dog ikke stor. Dette kræver en diskussion af mulig bias i undersøgelsen.

Pga. eksklusion efter randomiseringen blev der ikke inkluderet præcis samme antal patienter i de to grupper. Vi undersøgte derfor de demografiske data (Tabel 1) og fandt ingen forskel. Vi konkluderede dermed, at grupperne er sammenlignelige. I gruppe A blev der kun for 81% af patienterne, ifølge litteraturens angivelser, konstateret »sikker identificering« af caecum, sammenlignet med for 92% i gruppe B. Herudover blev der registreret »identificering af basisappendix« eller »identificering af stjernekonfiguration af taenia coli« som det eneste opnåede kriterium for 12 patienter (9%) i gruppe A og for en patient (1%) i gruppe B. Dette kunne forårsage en underestimering af forskellen på de to grupper, idet man oftere har mere usikker verifikation i gruppe A med hensyn til, om man virkelig var i caecum.

Når man evaluerer koloskopi ved succesraten, er det essentielt, hvordan man sikrer sig, at koloskopet faktisk når caecums bund. Fejlagtig vurdering af skopets placering finder sted i 14-15% af tilfældene, når endoskopørerne ikke bruger gennemlysning [2, 4]. Det bedste kriterium til at finde caecum er ileoskopi eller ud fra valvula. Hvis lys i højre øvre kvadrant er det eneste tegn, er identificering af caecum meget usikker [4, 5]. Opnåelse af to eller flere kriterier øger sikkerheden for at caecum er fundet [5].

I alt har vi en 79,5% gennemførelse, hvilket er mindre end de ca. 90%, der opnås, når undersøgelsen foretages af eksperter [6, 7], men svarer til resultaterne fra andre danske afdelinger (83%), hvor både speciallæger og 1. reservelæger foretager koloskopi [8], og det svarer internationalt til, når man

foretager problematiske koloskopier (74% og 77% gennemførelse) [3, 9]. Røntgengennemlysning er ikke udelukkende værdifuld, fordi det øger succesraten ved koloskopi, men også fordi det i nogle tilfælde kan medvirke til en mere sikker lokalisering af en tumor eller en polyp, hvilket er essentielt forud for en operation [10].

På baggrund af ovennævnte forhold må det konkluderes, at et gennemlysningsapparat bør være til rådighed i et moderne endoskopiafsnit. Vi finder det ikke uforsvarligt at foretage koloskopi i et undersøgelsesrum uden mulighed for gennemlysning, men det forudsætter flg. betingelser: 1) Det bør være muligt at booke tid til specielle patienter i et undersøgelsesrum med et gennemlysningsapparat, og 2) Inkomplet undersøgelse i et undersøgelsesrum uden gennemlysningsapparat bør kunne fortsættes i et rum med gennemlysningsapparat samme dag, da det er uacceptabelt at belaste patienten med tarmforberedelse to gange.

Smerte ser ud til at være den største årsag til inkomplet undersøgelse. Vi fandt dog ingen forskel på smertescor i de to grupper. Nedsættelse af smerterne opnås således ved forbedret endoskopisk teknik og ved farmakoterapi. Et emne for fremtidig undersøgelse kunne fx være indgift af en initial højere dosis medicin før endoskopien end en standarddosis i en randomiseret undersøgelse. Da mediantiden for gennemlysning i gruppe B var 2,5 minutter, var den effektive stråledosis per patient 1,3 mSv. Dette betyder at en ud af 10.000 patienter vil få en dødelig cancer pga. undersøgelsen. Dette svarer til seks måneders baggrundsstråling i Danmark. For patienter, som regelmæssigt bliver kontrolleret med koloskopi pga. kolorektale polypper, må dette aspekt dog tages i betragtning. Med bevidsthed om ovennævnte risiko, gøres der opmærksom på elektromagnetisk billeddannelse, en ny metode til at bestemme skopets tredimensionale position [9], som vil være tilgængelig i fremtiden. Røntgenstråling vil da være unødvendig. Når undersøgelsen er inkomplet, foretages der røntgen af colon. Vi har vist, at succesraten stiger med ca. 10% ved anvendelse af gennemlysning. I 2000 foretog vi 963 koloskopier. Således vil 10% af 963 svare til antallet af sparede røntgenundersøgelser af colon. DRG-værdien [11] af en røntgenundersøgelse af colon er 1.194 kr. Ved at anvende gennemlysning spares der 96 undersøgelser (114.624 kr.). Et gennemlysningsapparat koster 500.000-3.000.000 kr., og på denne måde vil prisen på et gennemlysningsapparat være tjent ind på minimum fem år.

Konklusion

I et moderne endoskopiafsnit bør røntgengennemlysning være tilgængelig, men det er forsvarligt at starte ukomplicerede koloskopier på en stue uden gennemlysningsapparat. I de tilfælde, hvor undersøgelsen ikke kan gennemføres, bør det være muligt at konvertere til undersøgelse med gennemlysning. Smerter og slyngedannelse af skopet er den hyppigste årsag til inkomplet koloskopi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Summary

Kristina M. Renault, Ditte C. Brander,
Else Hove Kristensen, Merete Christensen &
Henrik Ovesen:

**Does flouroscopy increase the rate of success
in performing colonoscopy?**

A prospective randomised study.

Ugeskr Læger 2003;165:2473-7.

Introduction: No randomised trials have estimated the value of using fluoroscopy for colonoscopy. The aim of our study was to estimate the rate of success using this method.

Material and methods: In a prospective trial 264 patients were included, 139 were examined without fluoroscopy-equipment (Group A), and 125 with fluoroscopy-equipment (Group B). We registered: Indication for colonoscopy, duration of the colonoscopy, medication, time in which X-ray was being used, whether caecum was reached or not, clinical results of the examinations and complications. In cases where caecum was not intubated the cause was registered.

Results: We found a significantly higher rate of success of the colonoscopy in Group B (84%) than in group A (74%) ($p = 0.045$). Pain and looping of the scope were the main reasons for insufficient examination.

Discussion: In a modern endoscopic ward fluoroscopy must be available, but it seems reasonable to start uncomplicated

colonoscopies without the use of fluoroscopy. In cases where caecal intubation is not obtained, conversion to examination with fluoroscopy should be possible.

Reprints: *Kristina M. Renault*, Fodbygårdsvej 4, DK-4700 Næstved.
E-mail: krta@dadlnet.dk

Antaget den 28. marts 2003.
Centralsygehuset i Næstved, Parenkymkirurgisk Afdeling.

Litteratur

1. Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. Kræft i tyktarm og endetarm. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.
2. Cirocco WC, Rusin LC. Documenting the use of fluoroscopy during colonoscopic examination: a prospective study. *Surg Endosc* 1991;5:200-3.
3. Cirocco WC, Rusin LC. Fluoroscopy. *Surg Endosc* 1996;10:1080-4.
4. Anderson ML, Heigh RI, McCoy GA et al. Accuracy of assessment of the extent of examination by experienced colonoscopists. *Gastrointest Endosc* 1992;38:560-3.
5. Cirocco WC, Rusin LC. Confirmation of cecal intubation during colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:402-6.
6. Schlapfer HU. Colonoscopy without the aid of fluoroscopy. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:1563-5.
7. Waye JD. Colonoscopy without fluoroscopy. *Gastrointest Endosc* 1990;36:72-3.
8. Achaim M, Rosenberg J. Kvalitet af koloskopi og kirurgisk behandling af perforationer. *Ugeskr Læger* 2001;163:775-8.
9. Adam IJ, Ali Z, Schothouse AJ. Inadequacy of colonoscopy revealed by three-dimensional electromagnetic imaging. *Dis Colon Rectum* 2001;44:978-83.
10. Rogers BH. Colonoscopy with fluoroscopy. *Gastrointest Endosc* 1990;36:71-2.
11. DRG's: Diagnosis Related Groups: Definitions Manual. Seventh Revised edition. New Haven, Connecticut: Health Systems International, 1994:1-1062.

Erythropoietin – en ny terapi ved cerebral iskæmi?

Louise Vennegaard Kallialis & Niels Vidiendal Olsen

Resumé

Renalt dannet erythropoietin (EPO) er kendt som en vigtig hæmatopoietisk faktor, og den rekombinante humane form anvendes i dag med stor succes i behandlingen af anæmiske tilstande. EPO og dets receptor findes også i gliaceller, neuroner og cerebrovasculært endotel, og ekspresionen i CNS opreguleres under iskæmi eller hypoksi. Ny forskning har vist, at intratekal administration af EPO har en markant antiinflammatorisk og neuroprotektiv virkning ved akut cerebralt insult hos gnave. Virkningsmekanismen omfatter en opregulering af specifikke apoptosehæmmende og antioxidative signalveje. Desuden kan neurotrofiske og angiogene virkninger af EPO bidrage til en længerevarende protektion. Også systemisk administreret EPO reducerer neuronskaden efter cerebral iskæmi og forhindrer desuden tabet af autoregulationen af hjernens gennemblødning efter eksperimentel subaraknoidalblødning. Rekombinant humant EPO er et sikkert og atoksisk lægemiddel, og de nye opdagelser varsler et væld af potentielle terapeutiske muligheder.

EPO er et cytokinhormon, der hovedsageligt dannes i nyrerne og leveren, og som længe har været kendt for sin centrale rolle i erythropoiesen. Den rekombinante humane form af EPO (rHuEPO) blev introduceret som lægemiddel i 1989 og er siden blevet anvendt med stor succes til behandling af anæmi ved eksempelvis kronisk nyreinsufficiens eller cancer. Kliniske erfaringer har vist, at rHuEPO er et sikkert, atoksisk lægemiddel med få bivirkninger. Ny forskning har overraskende vist, at EPO, uafhængigt af den erythropoietiske virkning, har betydelige antiinflammatoriske og neuroprotektive virkninger, som måske vil kunne anvendes i behandlingen af akut cerebral skade.

EPO og dets receptor udtrykkes i CNS

EPO-mRNA er blevet påvist i hjernevæv hos både mus, rotter, aber og mennesker [1-4]. Produktionen varetages her primært af astrocytter [3], men også neuroner producerer