

# Optimeret vurdering af tarmens perfusion kan nedbringe risikoen for anastomoselækager

Helene Schou Andersen & Ismail Gögenur

## STATUSARTIKEL

Gastroenheden, Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V01140081

Anastomoser udføres ved de fleste gastrointestinale operationer. Hos patienter, hvor der udvikles en anastomoselækage, er morbiditeten og mortaliteten høj. Den største risiko for anastomoselækager er ved anastomoser distalt og proksimalt i gastrointestinalkanalen. I Danmark var frekvensen af anastomoselækage i 2012 efter rectumkirurgi 15,6% [1] og efter øsofaguskirurgi 9% [2].

Anastomoselækager har multifaktorielle årsager, hvilket gør det svært at forudsige dem og dermed også svært at forebygge. Komorbiditet og livsstilsfaktorer har stor betydning [3, 4], ligesom det er påvist, at cyclooxygenase-2-selektive ikkesteroid antiinflammatoriske stoffer kan øge risikoen for anastomoselækage [5]. Intraoperative faktorer har en væsentlig betydning, og i særdeleshed spiller blodforsyningen til den anastomose-rede tarm en afgørende rolle [6, 7]. Det er påvist, at en forbedring i perfusionen postoperativt pga. udvikling af kollaterale forbindelser er usandsynlig i de første fem postoperative dage [8]. Den postoperative perfusion af anastomosen defineres således intraoperativt og bør derfor også evalueres intraoperativt. Herved kan operatøren få mulighed for intraoperativt at gøre tiltag, eksempelvis yderligere tarmresektion, ændring af anastomoseudformningen eller anlæggelse af en midlertidig eller permanent stomi for at mindske den efterfølgende risiko for anastomoselækage eller udformning af en aflastende loopileostomi for at mindske konsekvenserne af en eventuel lækage.

Evalueringen af tarmperfusionen foregår normalt ved, at kirurgen vurderer tarmens farve, tilstedeværelse af pulserende kar i tarmens krøs eller ved konstatering af blødning fra tarmenderne. Igennem de senere år er der udviklet teknologier, der kan anvendes til optimering og objektivisering af vurderingen af tarmens perfusion.

I denne statusartikel gennemgås forskellige metoder, hvormed man kan optimere den intraoperative vurdering af tarmens perfusion.

## PERFUSIONSVURDERING

Der findes overordnet tre forskellige metoder til vurdering af tarmens perfusion intraoperativt (**Tabel 1**). Ingen af disse metoder er os bekendt implementeret som standardprocedure.

## Laserfluorescensangiografi

Ved laserfluorescensangiografi (LFA) vurderes tarmens perfusion visuelt. Dette sker efter injektion af indocyaningrøn (ICG), som er et fluorescerende stof, der bevirker, at blodet fluorescerer, når det rammes af laserlys. Herved vil områder, der er rigt perfunderet, lyse kraftigt op, mens de områder, der ikke er perfunderet sufficient, vil fremstå mørkere. LFA kan anvendes både uden på tarmen (ved laparotomi/laparoskopi og åben kirurgi) og inde fra tarmlumen (ved endoskopisk teknik).

LFA fra tarmens yderside kan resultere i yderligere resektion af insufficient perfunderet tarm, hvorved det kan reducere lækageraten [9]. I dette studie inkluderede man 402 patienter over en periode på ti år. Fra 2003 til 2008 blev 201 patienter opereret for kolorektalcancer, og de blev sammenlignet med historiske kontrolpersoner (201 patienter, der blev opereret for kolorektalcancer på samme hospital i perioden 1998-2003). Anastomoseperfusionen blev hos de 201 patienter fra 2003 til 2008 evalueret med LFA (**Figur 1**). Den intraoperative LFA-vurdering medførte revidering af anastomosen med yderligere resektion hos 28 (13,9%) af patienterne. Hos fem (2,5%) af patienterne fandt man ved LFA en normal angiografi, hvor den subjektive vurdering havde tydet på malperfusion. Ingen af disse anastomoser blev revideret yderligere, og der sås ingen anastomoselækager i denne gruppe. Overordnet blev der med LFA påvist en 60% reduceret risiko for kliniske anastomoselækager (absolut risiko-reduktion på 4%). Disse resultater er konsistente med resultaterne fra mindre studier, hvor LFA førte til revidering hos tre (19%) patienter med kolorektal anastomose [10] og fire (26,8%) patienter med øsofugusanastomoser [11].

I et studie med 20 patienter [12] foretog man en transanal LFA ved kolorektalkirurgi. Hos fire ud af 20 patienter blev der påvist en abnorm angiografi. Af de fire patienter var to på forhånd ud fra den kliniske vurdering blevet vurderet til at have gavn af en aflastende loopileostomi og fik ikke efterfølgende nogen lækage. De to patienter, som havde abnorm angiografi og ikke fik en aflastende loopileostomi, fik anastomoselækage [12].



TABEL 1

De tre overordnede forskellige metoder til intraoperativ perfusionsvurdering af tarmen.

Teknik	Metode	Styrker	Svagheder
<i>Laserfluorescensangiografi</i>			
Visualisering uden på tarmen (ved laparotomi/laparoskopi eller åben kirurgi) [9-11]	Visualiseres efter injektion af ICG Når ICG bliver ramt af laserlys med en bølgelængde på 800-810 nm, afgiver det lys med en bølgelængde på 830 nm Da ICG fluorescerer ved nærinfrarød bølgelængde, er det ikke synligt for det blotte øje	Noninvasiv Visualiserer mikro- og makroperfusionen Ingen behov for vævskontakt	Subjektiv vurdering af fluorescensintensiteten
Visualisering inde fra tarmlumen (ved endoskopisk teknik) [12]	Det er derfor nødvendigt med specielle filtre på kameraet, så det kan detektere bølgelængden og vise fluorescensen på skærmen	Noninvasiv Visualiserer mikro- og makroperfusionen Ingen behov for vævskontakt	Subjektiv vurdering af fluorescensintensiteten
<i>Flowmåling</i>			
LDF [13, 14]	Udføres med en probe, der ved hjælp af dopplertechnik kan analysere flowet i et mindre område Målingerne foretages før mobilisering af tarmsegmentet og umiddelbart før eller efter anastomosesammensyningen	Noninvasiv Giver præcise objektive kvantificerbare mål for perfusionen	Kræver pulsattil blodflow Punktmålinger Nødvendigt med vævskontakt
SLDF [15, 16]	Udføres med en intraoperativ skanner, der laver multiple LDF-målinger af den anteriore overflade Målingerne kan foretages på et hvilket som helst tidspunkt i operationen Skanneren placeres over lejet, og efter 2-4 min optagelse er der opnået flere tusinde enkelte LDF-målinger, som kan sættes sammen og bruges til billeddannelse	Noninvasiv Giver præcise objektive kvantificerbare mål for perfusionen Evaluere en større overflade	Kræver pulsattil blodflow Måler kun anteriore overflade
<i>Saturationsmåling</i>			
Oxygenelektrode [17, 18]	Elektroden implanteres submukøst, hvor den laver kontinuerlige målinger	Giver mulighed for postoperativ monitorering	Invasiv Måler kun mikroperfusionen
Visible light spectroscopy [7, 19]	Målingerne udføres med en probe, som måler mikroperfusionen i kapillærerne på baggrund af oxyhæmoglobin og deoxyhæmoglobins forskellige måde at reflektere lys på	Noninvasiv Ingen behov for vævskontakt	Punktmålinger Målt på serosa

ICG = indocyaningrøn; LDF = laserdopplerflowmetri; SLDF = skanninglaserdopplerflowmetri.

### Dopplerbaseret flowmåling

Perfusionsvurdering kan også udføres ved laserdopplerflowmetri (LDF) og skanninglaserdopplerflowmetri (SLDF).

Flowmåling med LDF foretages før mobilisering af tarmsegmentet og umiddelbart før eller efter anastomosesammensyningen. I et italiensk studie, hvor der blev inkluderet 55 patienter, der fik kolorektal anastomose, blev der påvist en lineær sammenhæng mellem perfusion og risiko for anastomoselækage [13]. Dette er yderligere præciseret i et andet studie, hvor der var inkluderet 43 patienter, der fik øsofagus-anastomoser. Dette studie viste, at de patienter, der havde et flow under 10 ml/100 g, alle fik anastomoselækage (n = 5), mens der ikke var anastomoselækager hos de patienter, der havde et flow over 13 ml/100 g [14].

SLDF-målingerne kan i teorien foretages på et hvilket som helst tidspunkt under operationen, men er ved disse studier målt før mobilisering af tarmsegmentet og umiddelbart før eller efter anastomosesammensyningen. Ved denne teknik fås et overordnet

overblik over perfusionen. I studierne med SLDF var der inkluderet henholdsvis 16 patienter med øsofagus-cancer [15] og ti patienter, der fik foretaget colonresektion [16]. Studierne viste, at den gennemsnitlige perfusion ved anastomosen faldt med 55-57%, og at dette fald var større blandt de patienter, der senere hen oplevede anastomoselækager, end blandt dem, der ikke oplevede det [15].

### Saturationsmålinger

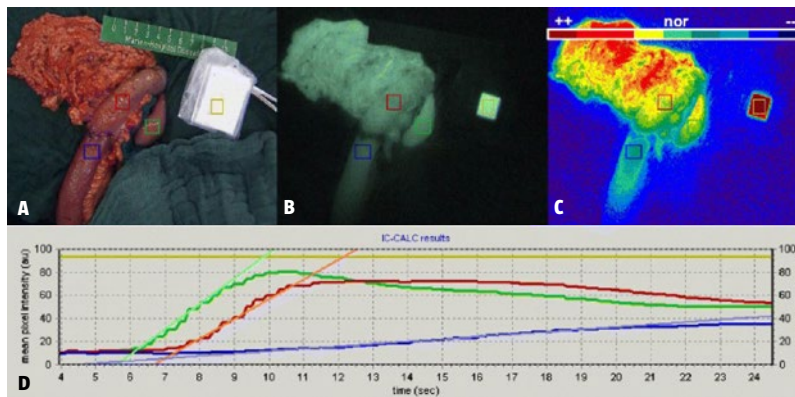
Saturationen i et tarmsegment er afgjort af perfusionen, oxygensaturationen i det arterielle blod og vævets oxygenforbrug, hvorfor resultatet er et billede af summen af disse faktorer. Saturationsmålinger kan udføres med to forskellige teknikker: placering af en oxygenelektrode eller ved *visible light spectroscopy*.

Målinger med oxygenelektrode har vist, at der undervejs i operationen i forbindelse med mobilisering og anastomosedannelse sker et fald i perfusionen hos alle patienter [17, 18]. Målingerne med oxygenelektrode er udført hos patienter med øsofagus-anastomoser; i studierne blev der inkluderet henholdsvis

FIGUR 1

A. Ileo-colon-anastomose (*end to end*) ved åben operation. B. Laserfluorescensangiografi, hvor der ses svag oplysning af ileum nederst i billedet. C. Pixelanalysen giver et tydeligere billede af den insufficiante perfusion. D. Grafer over opladning og udvaskning af indocyaningrøn.

Med tilladelse fra Springer Science, Business Media og forfattere til [9].



20 [17] og 33 patienter [18]. Postoperativt lod man elektroden sidde, således at oxygentensionen i vævet fortsat kunne monitoreres. De postoperative målinger viste en stigning i oxygentensionen hos de patienter, der fik anastomoselækager, hvilket kan skyldes et funktionelt fald i oxygenoptagelsen [18].

I studier med *visible light spectroscopy* blev der inkluderet henholdsvis 77 patienter med kolorektalanastomoser [19] og 44 med øsofagusanastomoser eller kolorektalanastomoser [7]. I disse studier fandt man, at der under operationen var en højere oxygentension hos patienter, der ikke fik lækage, end hos dem, der senere fik lækager.

## DISKUSSION

De tre forskellige metoder, som alle vil kunne optimere kirurgens mulighed for at evaluere en tarms perfusion, har hver især styrker og svagheder.

Ved LFA er der brug for yderligere objektivisering i form af pixelanalyse, således at vurderingen af farveintensiteten beror på faktuelle tal og ikke sub-



## FAKTABOKS

Insufficient perfusion menes at være en af de væsentligste faktorer for udvikling af anastomoselækage.

I humane forsøg bruges der for tiden tre forskellige metoder til intraoperativ perfusionsvurdering:

Laserfluorescensangiografi.

Dopplerbaserede målinger.

Saturationsmålinger.

Der er behov for større interventionsstudier, for at teknikkerne kan implementeres i retningslinjer for anastomosekirurgi.

jektive skøn. En sådan pixelanalyse er foretaget i et tysk studie (Figur 1), men er endnu ikke kommercielt tilgængelig. Ved denne teknik kan man ud over at evaluere perfusionen vurdere dynamikken i tarmenden, dvs. hvor hurtigt der opnås maksimal perfusion.

LDF giver præcise objektive kvantificerbare perfusionsmål, der har vist sig at være prædiktive for anastomoselækager. LDF har dog den svaghed, at den laver punktmålinger, således at det ikke er muligt at få det overordnede billede af hele tarmens perfusion, og risikoen for at overse områder med dårlig perfusion er til stede. SLDF giver modsat LDF et overblik over perfusionen, men der mangler studier, hvor den prædiktive værdi af denne teknik er påvist. Endvidere mangler man ved SLDF muligheden for at visualisere den posteriore overflade af tarmen.

Muligheden for kontinuerlig måling postoperativt med oxygenelektrode kan have afgørende betydning hos kritisk syge patienter. Oxygenelektrode og *visible light spectroscopy* giver dog, ligesom LDF, kun mulighed for målinger over et meget lille areal, hvorved der er risiko for at overse områder med malperfusion. *Visible light spectroscopy* anvendes endvidere til målinger på serosa, hvilket er frarådet i flere studier, da det ved dyreforsøg er påvist, at omkring 70% af alt blod til tarmen går til mucosa og submucosa, og at serosa vil have oxygenunderskud efter mucosa og submucosa [20, 21]. I et mindre studie, hvor der var inkluderet seks patienter, blev det påvist, at oxygentensionen i serosa målt med *light-guide*-spektrofotometri ikke er prædiktiv for oxygentensionen i mucosa, hvorimod blodflowet målt med LDF på serosa er prædiktiv og dermed kan afsløre insufficient blodforsyning til mucosa [22].

## Intraoperativt besluttet ændring af operationen

Ved identifikation af risikoparametre intraoperativt vil det blive muligt for kirurgen at tilpasse operationen undervejs. Kirurgen har flere muligheder for revidering, heriblandt yderligere tarmresektion, ændring af anastomoseudformningen, udformning af en aflastende loopiliostomi eller anlæggelse af en midlertidig eller permanent stomi.

I dag vurderer kirurgen tarmens blodforsyning subjektivt ud fra tre parametre: tarmens farve, blødning fra tarmenden og en pulserende blodforsyning [7]. Denne vurdering har vist sig at have en dårlig prædiktiv værdi med en sensitivitet på 61,3% og en specificitet på 88,5% [6]. Det er derfor af stor betydning, hvis der til intraoperativ perfusionsvurdering identificeres en metode, der kan imødekomme behovet, hvorved risikoen for mortalitet og morbiditet som følge af anastomoselækage med stor sandsynlighed kan mindskes.

De forskellige metoder, som er beskrevet ovenfor, vil alle kræve investeringer i medicinsk udstyr, hvorfor det vil være en fordel med teknikker, hvor udstyret kan bruges til flere forskellige procedurer. ICG, som bruges ved LFA, har i mange år været godkendt til klinisk anvendelse og bruges til måling af *cardiac output*, leverfunktion og oftalmisk perfusion. Udviklingspotentialer ved ICG er stort, og der forskes nu i at bruge det til *sentinel node mapping* ved bryst-, hud- og coloncancer [23, 24]. Endvidere arbejdes der med at kunne bruge det som et redskab til vurdering af perfusionen af urethra og vaginaltoppen, således at lækageraten også her vil kunne nedbringes. I øjeblikket er PILLAR II-studiet, et interventionsstudie med LFA, i gang [25]. I dette studie undersøges LFA's indvirkning på den kirurgiske beslutningsproces og de kirurgiske resultater ved rektalkirurgi.

Udviklingen af objektive kvantificerbare metoder til evaluering af anastomoser er på vej, og der er nu flere og flere alternativer, der kan anvendes. I øjeblikket er der meget opmærksomhed på teknikken, hvor der anvendes LFA, idet denne metode er inkorporeret i mange robotkonsoller, og der er nu også flere andre alternativer til integrering af teknikken i den almindelige laparoskopiske søjle. Fremtidige studier vil vise, om metoden kan benyttes i klinisk praksis.

## SUMMARY

Helene Schou Andersen & Ismail Gögenur:

Optimized assessment of intestinal perfusion may reduce the risk of anastomotic leakage in the gastrointestinal tract  
Ugeskr Læger 2014;176:V01140081

The risk of anastomotic leakage is still high. Evaluation of blood perfusion intraoperatively may give the surgeon the possibility of changing strategy during the operation when needed. A review of the literature shows three different methods, none of which have been implemented in the surgical everyday. There is a need for more research in this field before any of the methods are ready to be used in the surgical standard procedure.

**KORRESPONDANCE:** Helene Schou Andersen, Gastroenheden, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: helene.schou.andersen.03@region.dk  
**ANTAGET:** 3. april 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. juli 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. DCCG årsrapport. [www.dccg.dk/pdf/Aarsrapport\\_2012\\_dccg.pdf](http://www.dccg.dk/pdf/Aarsrapport_2012_dccg.pdf) (30. jan 2014).
2. DECV årsrapport. [www.sundhed.dk/content/cms/85/4685\\_decv\\_rapport2012\\_final.pdf](http://www.sundhed.dk/content/cms/85/4685_decv_rapport2012_final.pdf) (30. jan 2014).
3. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1719-25.
4. Park JS, Choi GS, Kim SH et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 2013;257:665-71.
5. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ* 2012;345:e6166.
6. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:569-76.
7. Karliczek A, Benaron DA, Baas PC et al. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy in esophageal and colorectal anastomoses. *Eur Surg Res* 2008;41:303-11.
8. Dworkin MJ, Allen-Mersh TG. Effect of inferior mesenteric artery ligation on blood flow in the marginal artery-dependent sigmoid colon. *J Am Coll Surg* 1996;183:357-60.
9. Kudsus S, Roesel C, Schachtrupp A et al. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:1025-30.
10. Jafari MD, Lee KH, Halabi WJ et al. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc* 2013;27:3003-8.
11. Murawa D, Hünerbein M, Spychala A et al. Indocyanine green angiography for evaluation of gastric conduit perfusion during esophagectomy – first experience. *Acta Chir Belg* 2012;112:275-80.
12. Sherwinter DA, Gallagher J, Donkar T. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: a feasibility study. *Colorectal Dis* 2013;15:91-6.
13. Vignale A, Gianotti L, Braga M et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76-82.
14. Ikeda Y, Niimi M, Kan S et al. Clinical significance of tissue blood flow during esophagectomy by laser Doppler flowmetry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1101-6.
15. Boyle NH, Pearce A, Hunter D et al. Intraoperative scanning laser Doppler flowmetry in the assessment of gastric tube perfusion during esophageal resection. *J Am Coll Surg* 1999;188:498-502.
16. Boyle NH, Manifold D, Jordan MH et al. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:504-10.
17. Jacobi CA, Zieren HU, Müller JM et al. Anastomotic tissue oxygen tension during esophagectomy in patients with esophageal carcinoma. *Eur Surg Res* 1996;28:26-31.
18. Jacobi CA, Zieren HU, Zieren J et al. Is tissue oxygen tension during esophagectomy a predictor of esophagogastric anastomotic healing? *J Surg Res* 1998;74:161-4.
19. Karliczek A, Benaron DA, Baas PC et al. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis* 2010;12:1018-25.
20. Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:13-29.
21. Urbanavicius L, Pattyn P, de Putte DV et al. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 2011;3:59-69.
22. Singh DB, Stansby G, Bain I et al. Intraoperative measurement of colonic oxygenation during bowel resection. *Adv Exp Med Biol* 2009;645:261-6.
23. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol* 2011;104:323-32.
24. Cahill RA, Ris F, Mortensen NJ. Near-infrared laparoscopy for real-time intraoperative arterial and lymphatic perfusion imaging. *Colorectal Dis* 2011;13:12-7.
25. [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov). Identifier: NCT01560377. (30. jan 2014).