

3. Vestergaard P, Mosekilde L. Incidens af primær hyperparathyroidisme, hyppighed af operation og mortalitet belyst ved data fra Landspatientregistret. *Ugeskr Læger* 2004;166:41-5.
4. Ruda J, Hollenbeak C, Stack B. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72.
5. Christiansen P, Møllerup C. Ny teknik ved behandling af primær hyperparathyroidisme. *Ugeskr Læger* 2005;167:918-24.
6. Judson B, Shaha A. nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2008;49:1813-8.
7. Bennedbak FN, Hegedüs L. Billeddiagnostik ved primær hyperparathyroidisme. *Ugeskr Læger* 2005;167:915-6.
8. Irvin G, Carneiro D, Solorzano C. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg* 2004;239:704-11.
9. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S et al. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: A prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002; 236:543-51.
10. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M et al. Minimally invasive video assisted thyroidectomy. *Am J Surg* 2001;181:567-70.
11. Reeve TS, Babidge WJ, Parkyn RF et al. Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: systematic review. *Arch Surg* 2000;135:481-7.
12. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235:665-72.
13. Westerdaal J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. Five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:976-80.
14. Yao K, Singer FR, Sassoan A et al. Weight of normal parathyroid glands in patients with parathyroid adenomas 2004;89:3208-13.
15. Terris D, Stack B, Gourin C. Contemporary parathyroidectomy: exploiting technology. *Am J Oto* 2007;28:408-14.
16. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235:665-72.
17. Rolighed L, Heickendorff L, Hessov I et al. Primary hyperparathyroidism: intraoperative PTH-measurements. *Scand J Surg* 2004;93:43-7.
18. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative mapping. *Surgery* 1997;122:998-1003.
19. Goldstein R, Billheimer D, Martin W et al. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann Surg* 2003;237:722-30.
20. Irvin GL III, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improved success rate, and predict outcome. *World J Surg* 2004;28:1287-92.

Systemisk prokinetisk behandling af postoperativ ileus efter abdominalkirurgi

Gennemgang af et Cochrane-review

1. reservelæge Kathrine Holte

EVIDENSBASERET MEDICIN

Hvidovre Hospital,
Kirurgisk Gastroentero-
logisk Afdeling 435

Postoperativ ileus (PI) omhandler definatorisk en paralyse af tarmen, der er opstået efter et operativt indgreb [1]. PI ses efter alle typer kirurgiske indgreb, men er mest udtalt efter kolorektal kirurgi og er en af de hyppigste årsager til forlænget hospitalsindlæggelse, hvorfor der ud over patienthensyn er et økonomisk incitament bag udviklingen af interventioner, der kan reducere/eliminere PI.

Patofysiologien bag PI er multifaktoriel og inkluderer aktivering af såvel inhibitoriske nervereflekser, der udgår fra operationsområdet som inflammatoriske faktorer og perioperativ opioidindgift [1].

Den tilgængelige litteratur er præget af manglende konsensus vedrørende definitionen af PI. Den mest hensigtsmæssige definition synes at være baseret på en kombination af sufficient peroral fødeindtag og etableret tarmfunktion (flatus/afføring).

Af nonfarmakologiske interventioner er epidural smertebehandling og minimalt invasiv kirurgi (primært vist ved galdekirurgi) hidtil de mest effektive med henblik på at reducere PI, mens det er dokumenteret, at ventrikelsonde, trods hyppig anvendelse, ingen effekt har [2]. Anæstesi har næppe den store selvstændige effekt på længden af PI, mens opioidindgift er den væsentligste inhiberende faktor for tarmmotiliteten, og længden af PI er direkte proportional med den perioperative opioidindgift. Formålet med denne Cochraneanalyse var at vurdere effekten af systemiske tarmmotilitetsfremmende midler (prokinetika) på PI.



FAKTABOKS

Systemiske prokinetika ved postoperativ ileus

Kan generelt ikke anbefales.

Metoclopramid har ingen effekt.

Selektive opioidantagonister og lidokain bør belyses yderligere.

Fremtidige undersøgelser bør omfatte laparoskopiske procedurer, epidural smertebehandling samt standardiseret perioperativ behandling.

COCHRANEANALYSENS HOVEDRESULTATER

Idet der henvises til det engelsksprogede abstrakt, konkluderer forfatterne, at ingen af de 15 afprøvede prokinetika er vist at være effektive i behandlingen af

PI. I alt 39 randomiserede, kontrollerede undersøgelser med i alt 4.615 patienter indgik. Erythromycin er konsistent vist at være ineffektivt, mens evidensen for anvendelse af cholecystokininagonister, cisapride (der i øvrigt er trukket tilbage fra markedet), dopaminantagonister, propranolol, vasopressin såvel som det ofte anvendte metoclopramid er mangelfuld, hvilket tilskrives enten inkonsistente behandlingseffekter eller suboptimalt undersøgelsesdesign. Neostigmin, lidokain og den selektive opioidantagonist alvimopan anbefales vurderet i yderligere studier.

COCHRANEANALYSENS STYRKER OG SVAGHEDER

De tilgængelige undersøgelser er ikke sammenlignelige i en grad, der kan danne basis for en meningsfyldt metaanalyse – hvilket Cochraneanalysens forfattere også gør opmærksom på – af nedenstående primære årsager:

- 1) De inkluderede undersøgelser er små (kun otte studier omfatter mere end 100 patienter), og der er få undersøgelser om hvert enkelt prokinetikum.
- 2) De inkluderede studier er særdeles heterogene, de omfatter bl.a. kirurgiske indgreb med væsentligt forskellig patofysiologi. Endvidere er den perioperative behandling, der er vist at have stor betydning for længden af PI, hverken ensrettet eller opdateret i de inkluderede undersøgelser, der:
 - a) i 68% af tilfældene er publiceret før 1990 og derfor næppe er relevante for nutidige perioperative forløb, endvidere
 - b) lever de fleste studier ikke op til nutidige metodologiske standarder, der i det væsentligste blev introduceret omkring 2000.
- 3) Den manglende konsensus om definitionen af PI i litteraturen har medført at forskellige, ofte ikke veldefinerede kriterier er anvendt i de inkluderede undersøgelser.

KLINISKE OG VIDENSKABELIGE PERSPEKTIVER

De eneste prokinetika, der i Cochraneanalysen anbefales vurderet i yderligere studier, er alvimopan, neostigmin og lidokain.

Studierne med den selektive opioidantagonist alvimopan kritiseres af Cochraneanalysens forfattere for mangelfuld metodologisk kvalitet. Sammenlignet med mange andre undersøgelser er den perioperative behandling dog søgt standardiseret, og sammenfattende tyder de inkluderede undersøgelser på, at 6 mg alvimopan (der blev godkendt af den amerikanske *Food and Drug Administration* i 2008) forkorter PI, hvilket også konkluderes i et senere systematisk review, der består af en subgruppeanalyse af effekten af



Patient med postoperativ ileus.

alvimopan på de tarmresecerede patienter fra de tre eksisterende fase III-studier, hvor PI forkortes med 16-18 timer [3]. Yderligere undersøgelser kræves dog for nærmere at fastlægge indikationen, specielt med sigte på danske forhold.

Vedrørende lidokain har en senere metaanalyse vist, at intravenøst lidokain nedsætter varigheden af PI med ca. otte timer [4].

Bivirkningsprofilen for neostigmin medfører, at denne formentlig vil være tvivlsom i førstevalget af PI-profylakse.

Helt overordnet er den smertestillende behandling i de inkluderede undersøgelser opioidbaseret i modsætning til de epiduralbaserede smertebehandlingsregimer, der rutinemæssigt anvendes ved tilsvarende kirurgiske indgreb i Danmark, og som er vist at forkorte varigheden af PI.

I Cochraneanalysen er definatorisk valgt ikke at medtage brug af tyggegummi, der i et systematisk review er vist at nedsætte varigheden af PI med ca. 33% (33 timer), og som bør anvendes, da det er såvel ufarligt som billigt [5]. I et enkelt studie omhandles effekten af albumin (ingen effekt) på PI, mens man i Cochraneanalysen har valgt ikke at medtage generel perioperativ væskebehandling (såvel mængde som type), der er vist at influere tarmmotiliteten [6]. Dog er yderligere undersøgelser påkrævet, før retningslinjer kan opstilles. Laksantia (magnesia) er endvidere i en nyere undersøgelse vist at nedsætte PI [7].

Fremtidige studier vedrørende prokinetika og PI bør især fokusere på evalueringen af opioid-antagonister, såsom alvimopan, såvel som lidokain i standardiserede protokoller, optimalt inden for rammerne af



ABSTRACT

Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults

Traut U, Brügger L, Kunz R, Pauli-Magnus C, Haug K, Bucher HC, Koller MT

Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1 (Status: New)

Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004930.pub3

This version first published online: 23 January 2008 in Issue 1, 2008

Date of Most Recent Substantive Amendment: 23 September 2007

This record should be cited as: Traut U, Brügger L, Kunz R, Pauli-Magnus C, Haug K, Bucher HC, Koller MT. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD004930. DOI: 10.1002/14651858.CD004930.pub3.*

BACKGROUND

Postoperative adynamic bowel atony interferes with recovery following abdominal surgery. Prokinetic pharmacologic drugs are widely used to accelerate postoperative recovery.

OBJECTIVES

To evaluate the benefits and harms of systemic acting prokinetic drugs to treat postoperative adynamic ileus in patients undergoing abdominal surgery.

SEARCH STRATEGY

Trials were identified by computerised searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Colorectal Cancer Group specialised register. The reference lists of included trials and review articles were tracked and authors contacted.

SELECTION CRITERIA

Randomised controlled parallel-group trials (RCT) comparing the effect of systemically acting prokinetic drugs against placebo or no intervention.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Four reviewers independently extracted the data and assessed trial quality. Trial authors were contacted for additional information if needed.

MAIN RESULTS

Thirty-nine RCTs met the inclusion criteria contributing a total of 4615 participants. Most trials enrolled a small number of patients and showed moderate to poor (reporting of) methodological quality, in particular regarding allocation concealment and intention-to-treat analysis. Fifteen systemic acting prokinetic drugs were investigated and ten comparisons could be summarized. Six RCTs support the effect of Alvimopan, a novel peripheral mu receptor antagonist. However, the trials do not meet reporting guidelines and the drug is still in an investigational stage. Erythromycin showed homogenous and consistent absence of effect across all included trials and outcomes. The evidence is insufficient to recommend the use of cholecystokinin-like drugs, cisapride, dopamine-antagonists, propranolol or vasopressin. Effects are either inconsistent across outcomes, or trials are too small and often of poor methodological quality. Cisapride has been withdrawn from the market due to adverse cardiac events in many countries. Intravenous lidocaine and neostigmine might show a potential effect, but more evidence on clinically relevant outcomes is needed. Heterogeneity among included trials was seen in ten comparisons. No major adverse drug effects were evident.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Alvimopan may prove to be beneficial but proper judgement needs adherence to reporting standards. Further trials are needed on intravenous lidocaine and neostigmine. The remaining drugs can not be recommended due to lack of evidence or absence of effect.

optimerede (accelererede) perioperative forløb, der inkluderer laparoskopisk colonkirurgi, da anvendelse af disse principper er vist at nedsætte længden af PI betragteligt [8] og endvidere implementeres i stigende grad ved et øget antal abdominalkirurgiske operationer.

KONKLUSION

På baggrund af den foreliggende viden kan anvendelse af systemiske prokinetika ikke anbefales til rutinemæssig forebyggelse af PI. Anvendelsen af selektive opioid-antagonister samt lidokain bør dog belyses yderligere specielt i relation til laparoskopisk kirurgi, epidural smertebehandling og optimerede perioperative forløb.

KORRESPONDANCE: Kathrine Holte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling 435, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: kathrine.holte@dadlnet.dk

ANTAGET: 25. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br J Surg* 2000;87:1480-93.
- Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs* 2002;62:2603-15.

- Delaney CP, Wolff BG, Viscusi ER et al. Alvimopan, for postoperative ileus following bowel resection: a pooled analysis of phase III studies. *Ann Surg* 2007;245:355-63.
- Marret E, Rolin M, Beaussier M et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008;95:1331-8.
- Chan MK, Law WL. Use of chewing gum in reducing postoperative ileus after elective colorectal resection: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2149-57.
- Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:971-89.
- Hansen CT, Sorensen M, Moller C et al. Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:311-7.
- Basse L, Hjort JD, Billesbolle P et al. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000;232:51-7.