



En multicenterstudie om
slutning av loop-ileostomi

Protokoll LISTO studien

151222, Version 2

Styrgrupp

Pontus Gustafsson Doktorand, Visby

Ulrik Lindforss huvudhandledare, Karolinska

Ulf Gunnarsson professor, bihandledare UmU

Safety Control

Lars Lundell professor, Karolinska

Slutning av loop-ileostomi

Inledning: Projektet, som är en multicenterstudie, innefattar två frågeställningar som i sin tur leder till ett randomiserat val av metod.

- 1. Påverkar valet av anastomosteknik vid slutningen av loop-ileostomin det postoperativa förloppet??**
- 2. Får man genom förebyggande nätförstärkning en minskad risk för uppkomst av bukväggsbräck efter slutning av loop-ileostomi?**

Det faktum att patienten accepterar att vara med i studien behöver inte innebära att båda frågeställningarna måste prövas på en och samma person – i de fall patienten inkluderas för val av anastomosteknik utgör inklusion i bräck/nät-delen option. Randomisering kan således innebära att två lotter drages – båda studierna har två armar; dvs i första studien randomiseras patienten till **staplad eller handsydd anastomos** och i andra studien till **nät eller suturplastik av bukväggen**.

1. Anastomosteknik

Hypotes: En staplad anastomos vid slutning av loop-ileostomi minskar risken för postoperativ ileus

Bakgrund: I norra Europa och framför allt i Sverige har loop-ileostomin fått något av renässans i samband med anastomos till nedre delen av ändtarmen. Detta område är fruktat vad det gäller anastomosläckage. Bäckensepsis till följd av läckage kan under olyckliga

omständigheter sluta med patientens död. Under senare år är det visat att om man avlastar en sådan anastomos med en divergerande loop-ileostomi och på så sätt avleder den fekala strömmen från ett känsligt område så minskar risken för besvärliga komplikationer och även risken för att läckage i sig ska uppstå^{1, 2}. Loop-ileostomin är behäftad med en del besvärande inslag; förutom att patienten behöver ytterligare en operation då stomin skall slutas cirka tresex månader efter det större ingreppet, så förekommer komplikationer i anslutning till själva slutningen. Postoperativt, efter slutningen av loop-ileostomi, så finns beskrivet en ökad tarmvredsfrekvens, risk för läckage och även infektioner^{3, 4}. Generellt kan man se två olika metoder vid slutning av loop-ileostomi; antingen med handsutur-rad eller med stapel. Den senare ger ett betydligt större lumen för anastomosen då den sammanfogar tarmen sida till sida men är förknippad med högre kostnader och kanske även lite större preparation i relation till den handsydd. Det finns 4 publicerade randomiserade studier⁵⁻⁸, 3 metaanalyser⁹⁻¹¹ och flera retrospektiva studier^{12, 13} som jämför handsydd och staplad slutning av loop-ileostomi. Flera av studierna finner signifikant högre frekvens postoperativ ileus bland de handsydda^{5, 7, 9, 12}. Den nyaste och största randomiserade studien HASTA trial⁸ visade ej på några signifikanta skillnader avseende förekomst av postoperativ ileus, men studien har relativt stort bortfall och långa vårdtider (sekundär endpoint). En svensk retrospektiv studie av Gustavsson et al visade en signifikant skillnad avseende postoperativ ileus (15,5% handsydd, 7,6 % stapel) och vårdtid (5,5 d handsydd, 4 d stapel)¹².

Inklusionskriterier: Patienter som erhållit loop-ileostomi efter operation av ändtarmscancer eller coloncancer på vänster sida och som enligt klinikens praxis anses vara aktuella för slutning av stomin.

Exklusionskriterier: Patient som ej kan tillgodogöra sig muntlig eller skriftlig information på svenska

Material och metod: Patienten informeras, och accepterar deltagande, innan operation av loop-ileostomi om de två sätten att sammanfoga tarmen och erbjuds deltaga efter gängse skriftlig information. Patienten får under studieperioden inte reda på vilken typ av anastomos som är utförd. Läkare som träffar patienten för uppföljningsbesök skall ej ha kännedom om med vilken metod patienten blivit opererad. Studien är dubbelblind.



En multicenterstudie om
slutning av loop-ileostomi

Randomisering sker på sal då patienten är sövd och operatören finns på sal. De två armar som gäller är:

- A. Staplad anastomos
- B. Handsydd anastomos

Teknik beskrivning:

- A. Vid stapling användes raka staplers med 7,5 - 8 cm längd (exempelvis Ethicon TLC 75) och tarmen sammanfogas sida till sida antimesenterielt, därefter förslutes ändarna med samma instrumentarium.
- B. Om patienten är randomiserad till handsömnad av loop-stomin kan i förekommande fall en mindre resektion bli aktuell, beroende på hur skadade stomikanterna är eller om de är svåra att reponera. Oavsett detta sys tarmen ihop med fortlöpande seromuskulär monofil sutur (exempelvis 4-0 PDS, Monocryl).

Uppföljning: Mottagningsbesök efter 30 dagar och journalgenomgång efter 2 år. Utöver komplikationen ileus (primär endpoint) så registreras även sekundära endpoint vilka är vårdtid, postoperativa anastomosrelaterade komplikationer (abscess, surgical site infection, läckage, återinläggning för ileus inom 2 år). Ileus definieras som två eller fler av följande kriterier dag 4 eller senare postoperativt:

- Illamående eller kräkningar
- Tolererar inte peroral kost
- Frånvaro av gasavgång, senaste 24 timmarna
- Uppspänd buk
- Röntgen verifierad ileus

Denna definition bygger på en sammanställning av Ryash Vather¹⁴ om hur postoperativ ileus definieras från 2013.

Powerberäkning: Utifrån tidigare studier är hypotesen att staplad anastomos ger bättre utfall för såväl primär som sekundär endpoint med en skillnad i ileus frekvens på 8 % (7,5 resp.



En multicenterstudie om
slutning av loop-ileostomi

15,5%). Med 80 % power och 95 % signifikans behövas 200 patienter i varje arm – totalt 400 patienter.

2. Förslutning av bukväggen

Hypotes: Nätplastik minskar risken för bukväggsbråck i samband med slutning av loop-ileostomi.

Bakgrund: I samband med slutning av stomier sker också en samtidig förslutning av bukväggen. Denna har genom åren fått ett allt mer standardiserat förfarande vad det gäller val av sutur och den kirurgiska tekniken. Anledningen till användning av nät skulle vara att försöka undvika de bråck som tyvärr uppkommer i läkningsförloppet efter en vanlig suturplastik i muskelfascian. Flera studier beskriver en bråck-frekvens på över 30 % efter nedläggning av stomi¹⁵⁻¹⁸. Detta innebär naturligtvis ökade samhällsekonomiska kostnader och ett enskilt lidande för patienten som man i så hög grad som möjligt vill undvika. Det finns för närvarande en retrospektiv studie av Liu et al som jämför olika sätt att sluta bukväggen vid slutning av stomi¹⁹. I den fann man 36 % bråck vid suturplastik och 6,4 % vid nätplastik. Det finns för tillfället en liknande pågående randomiserad studie, ROCSS: Reinforcement of Closure of Stoma Site, West Midlands Research Collaborative. I den jämför man sutur mot biologiskt nät vid förslutning av bukväggen efter slutning av stomi

Inklusionskriterier: Patienter som är inkluderade i **val av anastomosteknik** vid loop-ileostomi slutning och som accepterar att även delta i **förslutning av bukväggen**.

Exklusionskriterier: Patient som ej kan tillgodogöra sig muntlig eller skriftlig information på svenska. Patient som tidigare är opererad med implantation av protesmaterial i bukväggen på ipsilateral sida.

Metod: Efter att patienten accepterat att ingå i studien utföres randomisering på operationssal då patienten är sövd. Patienter får under studieperioden inte reda på om operationen skett med

eller utan nät. Läkare som träffar patienten för uppföljningsbesök skall ej ha kännedom om med vilken metod patienten blivit opererad. Studien är dubbelbildad.

De två armarna som gäller är:

- A. Nätförslutning
- B. Suturplastik

Teknik beskrivning:

- A. Nätet som är av lättviktstyp (25-45 g/kvm) appliceras retro- muskulärt, preperitonealt. Peritoneum försluts med monofil resorberbar sutur. Nätet läggs på plats och skall överlappa 4 cm åt vardera hållet i relation till defekten. Externus fascian försluts med monofil, långsamt resorberbar sutur.
- B. Suturplastik utföres med monofil, långsamt resorberbar sutur i externus fascian .

Uppföljning: Återbesök på mottagning 30 dagar efter operation (där frågan är om patienten uppvisar kliniska eller anamnestiska tecken till bråck eller lokal infektion). Om misstanke om bråck bör DT utföras för att verifiera detta.

Återbesök inom ramen för sedvanlig 3 års cancerkontroll med klinisk kontroll, enkel CRF-blankett och DT (sedvanlig 3 års cancerkontroll). På DT remissen skall frågeställningen bråck finnas med. Patienter med förhöjt krea kan göra en DT utan kontrast med frågeställningen bukväggsbråck.

Endpoint: Bukväggsbråck på platsen för tidigare loop-ileostomi verifierat med DT och klinisk undersökning.

Powerberäkning: Med en 90 %-ig power och signifikans om 95 % där en reduktion av förväntad bråckfrekvens sker från 30 till 10 % (vid nätplastik) krävs totalt 124 patienter – dvs 62 i varje arm. Multicenterstudie.

I händelse av komplikation...



En multicenterstudie om
slutning av loop-ileostomi

1. Val av anastomosteknik;

Anastomosinsufficiens. Åtgärd här är uppläggande av stomi alternativt dränering. I förstnämnda fallet rekommenderas dubbelpipa av tidigare havererad loop-ileostomi. Vid mindre läckage eller begränsad abscess kan enbart dränering övervägas. Komplikationer som omfattar nedläggningen av loop-ileostomin upphäver automatiskt patientens deltagande i nätstudien (om nu pat blivit randomiserad till bägge studierna). I samtliga fall ska detta dokumenteras i journal.

2. Förslutning av bukväggen;

Om operationsområdet drabbas av djupare infektion postoperativt (pus, flegmone) kan i en del fall nätet behöva avlägsnas. Ett alternativ är enbart antibiotika och dränering. Detta varierar från fall till fall och är upp till behandlande läkares bedömning. Denna komplikation ska registreras i journal på sedvanligt sätt. Nätfektion utgör i sig ej hinder för fortsatt deltagande i studien.

Safety Control

Efter inkludering av ca 30 % av tänkt patientantal så genomförs en rutinmässig genomgång av studieresultat och registrering av eventuella komplikationer av särskilt vidtalad extern granskare enligt ovan.

1. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246(2):207-14.
2. Ulrich AB, Seiler C, Rahbari N, et al. Diverting stoma after low anterior resection: more arguments in favor. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(3):412-8.



En multicenterstudie om
slutning av loop-ileostomi

3. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(6):711-23.
4. Sharma A, Deeb AP, Rickles AS, et al. Closure of defunctioning loop ileostomy is associated with considerable morbidity. *Colorectal Dis* 2013; 15(4):458-62.
5. Hasegawa H, Radley S, Morton DG, et al. Stapled versus sutured closure of loop ileostomy: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2000; 231(2):202-4.
6. Hull TL, Kobe I, Fazio VW. Comparison of handsewn with stapled loop ileostomy closures. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(10):1086-9.
7. Shelygin YA, Chernyshov SV, Rybakov EG. Stapled ileostomy closure results in reduction of postoperative morbidity. *Tech Coloproctol* 2010; 14(1):19-23.
8. Loffler T, Rossion I, Bruckner T, et al. HAnd Suture Versus STAppling for Closure of Loop Ileostomy (HASTA Trial): results of a multicenter randomized trial (DRKS00000040). *Ann Surg* 2012; 256(5):828-35; discussion 835-6.
9. Gong J, Guo Z, Li Y, et al. Stapled vs hand suture closure of loop ileostomy: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15(10):e561-8.
10. Leung TT, MacLean AR, Buie WD, et al. Comparison of stapled versus handsewn loop ileostomy closure: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(5):939-44.
11. Sajid MS, Craciunas L, Baig MK, et al. Systematic review and meta-analysis of published, randomized, controlled trials comparing suture anastomosis to stapled anastomosis for ileostomy closure. *Tech Coloproctol* 2013; 17(6):631-9.
12. Gustavsson K, Gunnarsson U, Jestin P. Postoperative complications after closure of a diverting ileostoma--differences according to closure technique. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(1):55-8.
13. Balik E, Eren T, Bugra D, et al. Revisiting stapled and handsewn loop ileostomy closures: a large retrospective series. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(11):1935-41.
14. Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(5):962-72.
15. Guzman-Valdivia G. Incisional hernia at the site of a stoma. *Hernia* 2008; 12(5):471-4.
16. Schreinemacher MH, Vijgen GH, Dagnelie PC, et al. Incisional hernias in temporary stoma wounds: a cohort study. *Arch Surg* 2011; 146(1):94-9.
17. Bhangu A, Nepogodiev D, Futaba K. Systematic review and meta-analysis of the incidence of incisional hernia at the site of stoma closure. *World J Surg* 2012; 36(5):973-83.
18. Bhangu A, Fletcher L, Kingdon S, et al. A clinical and radiological assessment of incisional hernias following closure of temporary stomas. *Surgeon* 2012; 10(6):321-5.
19. Liu DS, Banham E, Yellapu S. Prophylactic mesh reinforcement reduces stomal site incisional hernia after ileostomy closure. *World J Surg* 2013; 37(9):2039-45.