

## 4. Methodik

### 4.1 Zielsetzung

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie wurde untersucht, ob ein nach einem standardisierten Stufenschema durchgeführter früher oraler Kostaufbau verträglich ist und nicht zu einer erhöhten Komplikationsrate führt. Dabei sollte, eine möglichst allgemeingültige Aussage über die Anwendbarkeit des vorgestellten Konzeptes in der Praxis des klinischen Alltags gemacht werden. Deshalb wurden alle Patienten einer Allgemeinchirurgischen Station mit Operationen am unteren Gastrointestinaltrakt (Dünndarm, Kolon und Rektum) eingeschlossen. Darüber hinaus sollte festgestellt werden, ob das Entfernen der Magensonde spätestens am Morgen des ersten postoperativen Tages mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.

### 4.2 Patienten

Da zu einem derartigen Konzept keine Daten vorlagen, wurden in einer Pilotphase 100 konsekutive Patienten in der Studie untersucht. Es wurden alle Patienten erfaßt, die in der Zeit zwischen dem 04.01.1999 und dem 30.09.1999 auf einer Allgemeinchirurgischen Station der Chirurgischen Klinik der Charité wegen einer Operation am unteren Gastrointestinaltrakt aufgenommen wurden.

Vor der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten über Inhalt und Durchführung dieser Untersuchung aufgeklärt und ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich eingeholt.

Das Konzept der vorgelegten Studie war das einer prospektiven Beobachtungsstudie, die nicht zur Überprüfung neuer Therapien oder Interventionen diente, sondern in randomisierten und kontrollierten Studien überprüfte Erkenntnisse im klinischen Alltag etablieren und evaluieren sollte. Ein Votum der Ethikkommission war aus diesem Grunde nicht erforderlich.

#### 4.3 Einschluß- und Ausschlußkriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten einer Station, die sich einer elektiven konventionellen oder laparoskopischen Operation am unteren Gastrointestinaltrakt im festgesetzten Zeitraum unterzogen. Patienten, bei denen eine transanale Operation durchgeführt werden sollte, wurden nicht einbezogen.

Alle Patienten, die an anderen randomisierten Studien teilnahmen wurden nicht eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen der Operateur aufgrund des intraoperativen Befundes (z.B. ausgedehnte Adhäsionolyse, Ileus, Fisteln) entschied, dass der Kostaufbau nicht nach dem vorgestellten Konzept durchgeführt werden sollte. Es wurden keine Patienten aufgenommen, die nach der Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) einem Risikoprofil der ASA-Klassen IV und V entsprachen.

#### 4.4 Studienablauf

Nach der Aufnahme in die Studie wurden die Patienten mit dem Ablauf der Befragung vertraut gemacht. Erst nach Vorliegen der Einverständniserklärung wurde ein Dokumentationsbuch angelegt. Die erhobenen Parameter können anhand des Dokumentationsbuches im Anhang eingesehen werden.

Postoperativ erfolgte eine erneute Überprüfung der Ausschlußkriterien. Wenn keine Gründe für einen Ausschluß vorlagen, wurde die Dokumentation fortgeführt. Die Operationsparameter wurden aus den Anästhesieprotokollen und Operationsberichten entnommen und ebenfalls im Dokumentationsbuch festgehalten (gekürzte Fassung s. Anhang).

An jedem Tag fanden sowohl auf der intensivmedizinischen Station als auch auf der allgemeinchirurgischen Station am Morgen und am Nachmittag Visiten durch den Stationsarzt statt. Dabei wurde der Kostaufbau anhand der klinischen Gesichtspunkte nach einem standardisierten Schema festgelegt. An die morgendliche Visite schloß sich eine ausführliche Befragung mit einer sorgfältigen Dokumentation aller relevanten Ereignisse im Studienprotokoll an.

## 4.5 Darmvorbereitung

Am Tag vor der Operation erhielten alle Patienten nur noch flüssige Nahrung (Tee/Suppe) sowie eine Darmvorbereitung mit einer orthograden Spülung von 2 Litern Polyethylenglykollösung und einer Laxantienkombination aus Bisacodyl und Phosphatsalzen. Darüber hinaus sollten die Patienten oral zusätzlich 2-3 Liter Flüssigkeit zu sich nehmen.

Die Polyethylenglykollösung wirkt über eine Steigerung des intraluminalen osmotischen Druckes und vermindert die Wasserresorption aus dem Darm. Nach dem gleichen Schema wirken die schwerresorbierbaren Phosphatsalze. Bisacodyl dagegen ist ein hydragoges und antiresorptives Laxans, das eine Verflüssigung des Stuhls durch einen vermehrten Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen bewirkt. Dies wird durch freie phenolische OH-Gruppen erreicht, die zum einen für eine Hemmung der Natrium- und Wasserresorption sorgen und zusätzlich zu einem vermehrten Einstrom von Elektrolyten und Wasser in das Dickdarmlumen führen [76]. Die vermehrte Darmfüllung löst dann eine reflektorische Stimulation der Defäkation aus.

Nur Patienten, bei denen eine Ileostomarückverlagerung vorgenommen wurde, erhielten keine Darmvorbereitung.

## 4.6 Operationen und Narkose

Bei den konventionellen Resektionen erhielten die Patienten eine mediane Laparotomie mit Linksumschneidung des Nabels, eine en-bloc-Resektion des entsprechenden Darmsegmentes mit Anlage einer spannungsfreien Anastomose. Bei malignen Erkrankungen wurde eine abgangsnaher Ligatur der Gefäße mit regionaler Lymphadenektomie durchgeführt. Bei tiefen anterioren Rektumresektionen wurde ein protektives doppelläufiges Ileostoma angelegt. Bei abdomino-perinealen Resektionen wurde ein endständiges Kolostoma notwendig. Eingehendere Beschreibungen der Techniken für die konventionellen Resektionen liegen in der Chirurgischen Operationslehre der Charité vor [14]. Die laparoskopischen Operationen wurden in 5-Trokar-Technik durchgeführt und bis auf den Zugangsweg entsprechend den konventionellen Resektionen vorgenommen und detailliert durch Milsom und Böhm [14,77] beschrieben.

Bei den Ileostomarückverlagerungen erfolgte die Präparation des Darmes im Bereich der Bauchdecke, Anastomosierung der Enden mittels Klammernähten und Rückverlagerung

in die Bauchhöhle. Abschließend wurde ein standardisierter Bauchdeckenverschluß vorgenommen.

Die Narkose erfolgte nach den Standards der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Charité und war aufgrund der unterschiedlichen Operationen nicht bei allen Patienten gleich. Bei allen Patienten wurde nach Narkoseeinleitung routinemäßig eine Magensonde und ein Blasenverweilkatheter eingelegt. Abgesehen von den Patienten mit einer Ileostomarückverlagerung wurde bei allen anderen zusätzlich ein intraarterieller Meßkatheter und ein zentralvenöser Katheter eingelegt. Ein Periduralkatheter war zum damaligen Zeitpunkt kein Klinikstandard. Die Extubation erfolgte soweit möglich sofort postoperativ, spätestens jedoch am Morgen des ersten postoperativen Tages.

#### 4.7 Postoperative Nachbehandlung

Die postoperative Nachbehandlung erfolgte nach einem standardisierten Konzept. Es wurden der Blutdruck, die Temperatur, die Pulsfrequenz, die Ein- und Ausfuhr, Erbrechen, Stuhlgang, Windabgang und die Darmperistaltik erfaßt. Weiterhin wurden auch die Bedarfsmedikation, der Stand des Kostaufbaus und der Allgemeinzustand des Patienten erfaßt und die Bauchdecken untersucht. Das Studienkonzept beinhaltete darüber hinaus den "frühen" Kostaufbaubeginn, die rasche Entfernung der Magensonde und die Gabe eines motilitätsfördernden Medikaments.

Noch am Operationstag oder spätestens am Morgen des 1. postoperativen Tages wurde die Magensonde entfernt. Zur gastrointestinalen Motilitätssteigerung erhielten die Patienten 3 mal täglich 10 ml Cisaprid oral (Propulsin®, Janssen). Cisaprid wirkt über eine Stimulierung der Acetylcholinfreisetzung im Plexus myentericus prokinetisch und hat seine Wirksamkeit in placebokontrollierten Studien nachweisen können [78,79,80,81].

**Anmerkung:** Aufgrund kardialer Nebenwirkungen wurde Cisaprid (Propulsin®, Janssen) die Zulassung entzogen. Dies erfolgte nach Beendigung der vorliegenden Studie. Dementsprechend findet Cisaprid in unseren weiteren Strategien keine Verwendung mehr.

Bei stärkerer Übelkeit konnten die Patienten auch 10 mg Metoclopramid oral (Metoclopramid®, Stada) zusätzlich erhalten. Metoclopramid wirkt antiemetisch als Antagonist an den Dopaminrezeptoren der Area postrema und steigert die pyloroduodenale Koordination [82,83]. Darüber hinaus konnten die Patienten bei stärkster Übelkeit 4 oder 8 mg Ondansetron sublingual (Zofran®, GlaxoSmithKline) erhalten. Ondansetron wirkt als 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist an zentralen und peripheren Nerven antiemetisch [76].

Die Basisanalgesie bestand ab dem ersten postoperativen Tag in der oralen Gabe des Pyrazolinanalgetikums Metamizol (Novalgin®, Hoechst). Dieses überwiegend zentralnervös wirkende Schmerzmittel wurde in einer Dosis von 3 mal täglich 500 mg verabreicht [76]. Da Operationen am unteren Gastrointestinaltrakt einen erheblichen chirurgischen Eingriff darstellen,

der mit beträchtlichen Schmerzen einhergehen kann, waren neben dem oben aufgeführten Metamizol zusätzliche Analgetika vorgesehen. So wurden zur weiteren postoperativen Analgesie innerhalb der ersten 3 Tage nach der Operation die zentral wirksamen Opioidanalgetika Morphin (MSI®, Mundipharma) oder in selteneren Fällen Piritramid (Dipidolor®, Janssen) über eine patientenkontrollierte Analgetikapumpe (PCA-Pumpe) in einen zentralvenösen Katheter appliziert [84]. Den Patienten wurde dabei auf Anforderung ein Bolus von 0,02 mg/kg Körpergewicht (KG) Morphin bzw. 0,02 mg/kg KG Piritramid zugeführt. Nach einer erfolgten Bolusgabe wurde eine erneute Anforderung innerhalb einer zehnminütigen Sperrzeit nicht berücksichtigt. Eine kontinuierliche Basalrate wurde nicht verabreicht. Ab dem vierten Tag nach der Operation wurde die PCA-Pumpe abgesetzt und durch das ebenfalls zentral wirksame Tramadol (Tramal®, Grünenthal) oral substituiert [76]. Die Patienten erhielten Tramadol in Form von 4 mal 20 guttae alle 6 Stunden bei Bedarf. Bei anhaltend starken Schmerzen wurde nach dem dritten postoperativen Tag Piritramid s.c. bei Bedarf zusätzlich appliziert.

Zweimal täglich fanden Visiten statt, bei denen der klinische Befund kontrolliert wurde. Bei normalem postoperativen Verlauf wurde der Kostaufbau nach dem weiter unten dargestellten Schema durchgeführt. Allerdings konnte der Kostaufbau bei entsprechenden klinischen Befunden auch verzögert oder bei ausdrücklichem Wunsch des Patienten sogar beschleunigt werden. Die Indikationen zur Reinsertion der Magensonde waren: starke abdominelle Beschwerden, anhaltender Singultus, massives wiederholtes Erbrechen (>500ml) sowie zunehmende Distension des Abdomens. Die tägliche Menge an Infusionen, die zur Flüssigkeitssubstitution erforderlich war, wurde ebenfalls bei den Visiten festgelegt.

Um bei allen Patienten das gleiche Kostaufbauschema durchführen zu können, verblieben die Patienten mindestens bis zum fünften postoperativen Tag in der Klinik und wurden dann in Abhängigkeit von ihrem Befinden nach Hause entlassen.

So früh wie möglich wurden die Patienten durch einen Physiotherapeuten mobilisiert und angehalten, die Mobilisierung selbständig weiterzuführen.

#### 4.8 Kostaufbau

Der Kostaufbau erfolgte für alle Patienten unabhängig von der Art der Operation am unteren Gastrointestinaltrakt nach dem in Tabelle 4.1 beschriebenen standardisierten Schema.

Tabelle 4.1 Stufen des Kostaufbaus

Stufe	POD	
0	0	- parenteral
1	1	- Wasser/Tee ad libitum und hypokalorische Alimentation
2	2	- Tee/Suppe und hypokalorische Alimentation
3	3	- pürierte Kost (strenge Grunddiät)
4	4 und 5	- strenge Grunddiät

POD - postoperativer Tag

Am Tag der Operation wurden die Patienten postoperativ grundsätzlich parenteral versorgt. Ab dem ersten postoperativen Tag konnten die Patienten Flüssigkeit (Tee oder Wasser) ad libitum zu sich nehmen. Zusätzlich wurde, wenn nötig, eine hypokalorische parenterale Alimentation mit kristalloiden Lösungen (Ringer-Lactat-Infusionslösung, B.Braun, NaCl-Lösung 0,9%, Berlin-Chemie) und Monokohlenhydratlösungen (Glucose 5®, B.Braun) verabreicht. Am zweiten Tag nach der Operation wurde das orale Nahrungsangebot um Suppe erweitert. Bei nicht ausreichender oraler Flüssigkeitsaufnahme (<1,5 l) wurde zusätzlich eine parenterale hypokalorische Ernährung verabreicht. Ab dem dritten Tag wurde den Patienten eine strenge Grunddiät in passierter Form angeboten. Ab dem vierten Tag wurde für zwei Tage eine unpürierte strenge Grunddiät angeboten. Die Patienten wurden dabei aufgefordert, die Mahlzeiten je nach Appetit und Befindlichkeit zu sich zu nehmen.

Alle beschriebenen Kostformen (siehe Tabelle 4.2 im Anhang) wurden vom Versorgungszentrum der Charité bereitgestellt.

In Abhängigkeit von den bereits weiter oben beschriebenen Untersuchungsergebnissen wurde die Entscheidung über die jeweilige Stufe des Kostaufbaus getroffen. Der Arzt war bemüht, den Kostaufbau nach dem vorgesehenen Schema durchzuführen. Bei der Festlegung der zusätzlichen parenteralen Flüssigkeitssubstitution galt eine Gesamtmenge von 1,5 l als Mindestmaß für die tägliche Flüssigkeitszufuhr. Bei erhöhtem Flüssigkeitsbedarf (Fieber, Durchfall, Entzündung, Ileostoma etc.) wurde die Flüssigkeitsmenge entsprechend angepasst.

Bei klinischen Zeichen einer Motilitätsstörung des Darmes wurde der Kostaufbau verzögert oder sogar von einem fortgeschrittenen Stadium (z.B. Basisdiät) auf ein früheres Stadium (z.B. Tee und Suppe oder Nulldiät) zurückgenommen. Als entsprechende Zeichen wurden verstärkte postprandiale oder allgemeine Übelkeit, mehrmaliges starkes Erbrechen, Meteorismus oder starkes Völlegefühl angesehen. Trotzdem wurde versucht, den Kostaufbau auf der höchstmöglichen verträglichen Stufe fortzusetzen. Bei völliger Beschwerdefreiheit oder auf ausdrückliche Nachfrage des Patienten konnte der Arzt den Kostaufbau auch beschleunigen.

#### 4.9 Verträglichkeit und klinische Erfassung

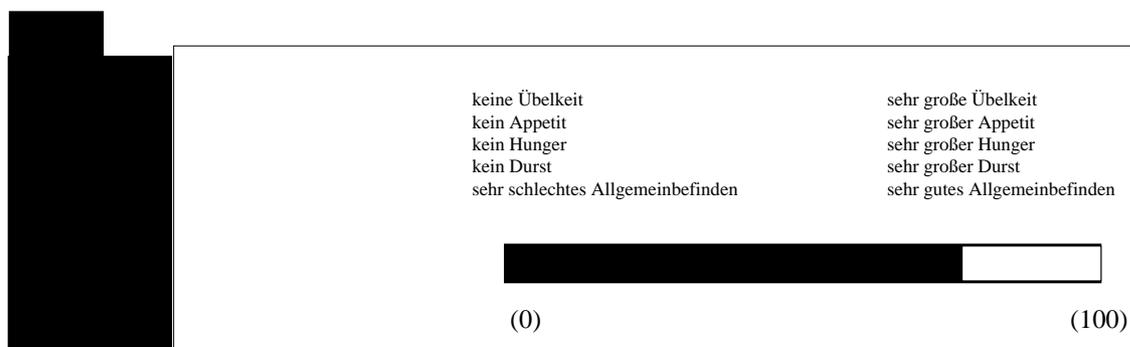
Die Verträglichkeit des postoperativen enteralen Kostaufbaus läßt sich weder aus der Sicht des Patienten noch aus der Sicht des Arztes durch einen einzigen Parameter sinnvoll bestimmen. Aus diesem Grund wurden mehrere klinisch relevante Zielkriterien festgesetzt. Erst die Auswertung aller Zielkriterien ermöglicht es eine Aussage über die Verträglichkeit des Kostaufbaus zu machen.

Folgende Kriterien wurden dabei als relevant angesehen:

1. Erbrechen: Postoperatives Erbrechen bzw. Würgen tritt nach einer Allgemeinnarkose in einer unterschiedlichen Häufigkeit auf. Aus diesem Grund wurde nicht nur gefragt, ob der Patient erbrochen hat, sondern es wurde auch die Menge des Erbrochenen bestimmt. Als relevantes Erbrechen wurde eine Menge von mehr als 200 ml angesehen.

2. Übelkeit: Zunächst wurde der Patient befragt, ob er Übelkeit verspüre. Wenn dies der Fall war, wurde er gebeten, die Übelkeit mittels einer visuell-analogen Skala (VAS, Abbildung 3.1) zu spezifizieren. Die Skala enthielt als einzige Angaben die Zahlen 0 (für keine Übelkeit) und 100 (für maximale Übelkeit).
3. Reinsertion der Magensonde: Die Magensonde wurde routinemäßig spätestens am Morgen des 1. postoperativen Tages entfernt. Jede erfolgte Reinsertion während des stationären Aufenthaltes wurde dokumentiert.
4. Parenterale Infusionen: Es wurde erfasst, ob der Patient neben der oralen Kost noch zusätzliche Infusionen erhielt und in welcher Menge.

Abbildung 3.1 Visuell - Analoge – Skala



5. Allgemeinbefinden des Patienten: Dieses wurde an jedem Morgen mit einer visuell-analogen Skala bestimmt, die lediglich mit 0 (für sehr schlecht) und 100 (für sehr gut) gekennzeichnet war.
6. Appetit und Durst des Patienten: Der Appetit wurde als Hinweis für das Bedürfnis einer oralen Nahrungsaufnahme angesehen. Der Durst wurde als Zeichen für das Trinkbedürfnis der Patienten angesehen. Um die Angaben der Patienten vergleichbar zu machen, wurden für die beiden Parameter numerische Werte mit einer visuell-analogen Skala ermittelt. Der Wert 0 entsprach dabei der Ablehnung der Nahrungsaufnahme bzw. des Trinkens und der Wert 100 wurde mit ausgezeichnetem Appetit bzw. Durst gleichgesetzt. Mit einem Anstieg der Punktwerte für die beiden Parameter wurde eine Normalisierung der abdominellen Symptomatik verbunden.

7. Nahrungsaufnahme: Um die orale Nahrungsaufnahme zu bestimmen, wurde der Patient gebeten, jeweils für das Frühstück, Mittag- und Abendessen festzulegen, wieviel Nahrung er zu sich genommen hatte. Da die Essensgewohnheiten der Patienten starke subjektive Unterschiede aufweisen, galten die präoperativen Essensgewohnheiten der Patienten als Bezugswerte. Die tatsächliche Nahrungsmenge wurde in Prozent zur präoperativ üblichen Nahrungsmenge vom Patienten angegeben.
8. Kostaufbau: Für jeden Tag wurde festgestellt, ob der standardisierte Kostaufbau exakt dem Schema folgte, ob er beschleunigt oder verzögert wurde (weiterhin Suppe statt pürierter Kost bzw. pürierte Kost statt Basisdiät) oder wieder zurückgenommen werden musste (z.B. Tee, nachdem bereits pürierte Kost gegessen wurde).

#### 4.10 Auswertung

Alle Daten wurden in einem Dokumentationsbuch erfaßt und in einer relationalen Datenbank verwaltet. Die Auswertung wurde mit dem Statistical Analysis System (SAS, SAS Institute, Heidelberg) durchgeführt. Die numerischen Ergebnisse wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf ihre Normalverteilung hin untersucht. Alle normalverteilten Werte werden als Mittelwert  $\pm$  SD angegeben und alle nicht normalverteilten Werte als Median und Range.

Um zu überprüfen, ob sich die Verträglichkeit des Kostaufbaus bei verschiedenen Operationen unterschied, sollten die Patienten in 4 Gruppen mit jeweils gleichartigen Operationen zusammengefaßt werden. Der ersten Gruppe wurden alle Patienten mit einer Ileostomarückverlagerung zugeteilt. Der zweiten Gruppe wurden die Patienten zugeteilt, bei denen eine Manipulation am Magen bzw. am Kolon transversum mit konsekutivem Zug am Magen vorgenommen wurde. Hierzu zählten Hemikolektomien und erweiterte Hemikolektomien, Transversumresektionen und Kolektomien. Die dritte Gruppe enthielt Patienten mit Operationen an Sigma und Rektum. Einer vierten Gruppe sollten Resektionen am Dünndarm und Ileozökalresektionen zugeteilt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl (2) in der Gruppe 4 wurde nur eine Einteilung in 3 Gruppen vorgenommen. Aufgrund der ausgesprochenen Homogenität der Gruppe 1 wurden die Patienten mit einer Dünndarm- bzw. einer Ileozökalresektion der Gruppe 2 zugeteilt.

Der Einteilung liegt die Annahme zugrunde, dass sich die Operationen hinsichtlich der Intensität der Manipulationen am Magen-Darm-Trakt unterschieden. Dies hat wiederum einen Einfluß auf die Ausprägung des postoperativen Ileus [1,34]. Den stärksten Einfluß hat

eine direkte Manipulation am Magen und eine Mobilisation des Querkolon mit konsekutivem Zug am Magen. Geringer sind die Einflüsse bei Operationen an Sigma und Rektum und noch weniger betroffen von der postoperativen Atonie sind Patienten mit Ileostomarückverlagerungen.

Numerische Werte wurden bei Unterschieden zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 mit einer Varianzanalyse (ANOVA) oder dem Kruskal-Wallis-Test überprüft. Diskrete Werte wurden mit dem Fisher-exact-Test ausgewertet.

Zur Verdeutlichung der statistischen Unterschiede zwischen Patienten mit regelrechtem und Patienten mit verzögertem Kostaufbau wurde unabhängig von der Zugehörigkeit der Patienten zu den Gruppen 1, 2 und 3 eine Einteilung der Population in die Gruppen A und B vorgenommen. In der Gruppe A wurden alle Patienten mit einem beschleunigten und regelrechten Kostaufbau zusammengefasst und in der Gruppe B alle Patienten, bei denen der Kostaufbau verzögert durchgeführt werden musste. Dem Ziel der Studie entsprechend eine möglichst allgemeingültige Aussage zur Anwendbarkeit des vorgestellten Schemas im klinischen Alltag zu treffen wurde nur der Kostaufbau zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 verglichen. Die Parameter Befindlichkeit (VAS), der Appetit (VAS) und die Nahrungsmenge (in Prozent) wurden dann nur zwischen den Gruppen A und B innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage verglichen. Hier wurden die Flächen unter den Kurven berechnet und mit dem Wilcoxon-Rang-Summen-Test verglichen. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen. Die Daten werden als Box-and-Whisker-Plots mit der 5-, 25-, 50-, 75- und 95%-Perzentile dargestellt.