

**Anders Thorell**, docent, överläkare ([anders.thorell@ersta.se](mailto:anders.thorell@ersta.se))

**Jonas Nygren**, med dr, biträdande överläkare

**Olle Ljungqvist**, docent, klinikchef; samtliga vid Mag-tarmcentrum, Ersta sjukhus, Stockholm

## Behöver patienter fasta efter gastrointestinal kirurgi?

### Metaanalys av tidig enteral nutrition vs traditionell behandling

II Traditionell näringsbehandling av patienter som genomgått gastrointestinal kirurgi har sedan länge innefattat fasta med dekompensation av magsäcken via nasogastrisk sond. Enteral tillförsel har tillåtits först efter det att postoperativ paralyt upphävts, och i de fall detta tagit mer än fyra till fem dagar har parenteral näringstillförsel givits. Orsaken till dessa rutiner har varit mag-tarmkanalens förmodade oförmåga att kunna hantera näringstillförsel i närvaro av postoperativ paralyt samt det faktum att enteral tillförsel skulle kunna öka antalet komplikationer; framför allt har man varit rädd för att äventyra en eventuell anastomos.

#### Rutinerna har ifrågasatts

Med ökande insikt om betydelsen av adekvat tillförsel av näring till patienter som genomgår kirurgi har dessa rutiner emellertid ifrågasatts. En annan viktig orsak till att gamla rutiner har omprövats har varit en allmän strävan att förbättra och påskynda postoperativt omhändertagande, inte minst av hälso- och sjukvårdsekonomiska skäl. Som en del i detta har med början under senare delen av 1980-talet den så kallade minimal-invasiva kirurgin utvecklats snabbt, med utbrett användande av laparoskopisk teknik. Bl a under utvärdering av denna teknik prövades hypotesen att ett mindre kirurgiskt trauma på mag-tarmkanalen skulle kunna göra denna mer mottaglig för näringstillförsel utan att öka risken för komplikationer. I en rad kliniska studier av varierande kvalitet visade resultaten att tidig (inom fyra till tolv timmar) postoperativ enteral näringstillförsel tycktes tolereras väl utan säkra tecken till ökad komplikationsfrekvens [1, 2]. Dessa resultat har dessutom senare förefallit reproducerbara även efter öppna gastrointestinala kirurgiska ingrepp [3].

Innebär då tidig enteral näringstillförsel några fördelar för patienten i den kliniska situationen? Rent teoretiskt skulle snar postoperativ enteral belastning, förutsatt att denna tolereras, kunna medföra tidigare återhämtning av normal mag-tarmmotilitet samt tidigare mobilisering, vilket i sin tur skulle kunna medföra både minskad risk för komplikationer och snabbare återhämtning. Dessutom har det framförts att ett snabbare återställande av mag-tarmfunktionen skulle kunna medföra ett bättre upprätthållande av tarmmukosans barriär-

#### SAMMANFATTAT

Traditionellt fastar patienter efter gastrointestinal kirurgi tills »magen kommit igång«.

Under senare år har detta ifrågasatts, och flera undersökningar har visat att tidig enteral nutrition tolereras väl i de flesta fall.

I en metaanalys jämfördes tidig enteral nutrition med fasta efter gastrointestinal kirurgi med avseende på postoperativt förlopp.

Resultaten från analysen antyder att frekvensen postoperativa infektioner samt, möjligen, sjukhusbunden vårdtid kan minskas med tidig enteral näring.

Ingen effekt kunde säkert påvisas beträffande mortalitet eller anastomosinsufficiens.

En större, randomiserad, studie behöver utföras för att besvara frågan om tidig enteral nutrition efter gastrointestinal kirurgi medför positiva effekter.

Inga data talar dock för att patienter behöver fasta rutinmässigt efter gastrointestinala ingrepp.

funktion, med potentiellt minskat antal infektiösa komplikationer efter kirurgi.

I flera randomiserade undersökningar har resultat erhållits som antyder att så skulle kunna vara fallet [4, 5]. I de flesta studierna har dock patientmaterialen varit så små att några säkra slutsatser inte har kunnat dras. Särskilt goda resultat har rapporterats där tidig postoperativ enteral nutritionstillförsel har kombinerats med effektiv epiduralbedövning – undvikande av opioider – samt stimulerad mobilisering [6]. Dessa resultat har dock inte framkommit inom ramen för kontrollera-

de studier. Vidare kan man ur detta »multimodala rehabiliteringsprogram« inte utskilja vilken effekt som beror på den enterala näringstillförseln i sig.

I en nyligen publicerad systematisk litteraturoversikt [7] har man sökt åstadkomma en fullständig genomgång med metaanalys av samtliga publicerade randomiserade och kontrollerade studier som jämfört tidig enteral nutrition med traditionell behandling efter gastrointestinal kirurgi. Metaanalysen har utförts med avseende på tolerabilitet, komplikationer samt återhämtning i form av sjukhusbunden vårdtid, »length of stay« (LOS).

## II Metaanalysens material och metod

Studier inkluderades i metaanalysen under förutsättning att de omfattade patienter som genomgått gastrointestinal kirurgi med resektion. Vidare skall randomisering ha skett antingen till enteral nutritionstillförsel inom 24 timmar efter operation eller till traditionell behandling med fasta samt intravenös tillförsel till dess »magen kommit igång«. Sökbaserna PubMed samt Embase genomsköts, liksom Cochranes register över kontrollerade studier. Dessutom kompletterades med genomgång av referenslistor i studierna. Forskargrupper som utfört dessa och liknande undersökningar tillskrevs och ombads lämna kompletterande uppgifter om icke publicerade data. Vidare tillfrågades företag som producerar enterala nutritionsprodukter om de hade ytterligare resultat som inte hade offentliggjorts.

Studiedata insamlades beträffande lokaliseringen av ingreppet, huruvida anastomos hade bildats, om cancer förelåg eller inte, liksom typen av och administrationssättet för näringstillförsel. Resultatparametrar som bedömdes vara potentiellt relaterade till näringstillförsel var incidens av anastomosinsufficiens, infektioner, kräkning, mortalitet samt LOS. Dessutom registrerades huruvida nasogastrisk sond behövde återinsättas. Två av metaanalysens medförfattare insamlade dessa data oberoende av varandra, varefter samstämmigheten kontrollerades av en tredje person. Två medarbetare analyserade var för sig studiernas metodologiska kvalitet med avseende på formerna för inklusion till endera behandlingsgruppen samt dubbelblindning.

Resultaten från de individuella studierna sammanslogs genom metaanalys av relativ risk med avseende på ingående resultatparametrar. Skillnader i medelvärden för LOS poolades, och test för heterogenitet mellan studierna för relativ risk utfördes. Patienter hos vilka man inte utfört anastomos utelöstes från jämförelse av incidens av anastomosinsufficiens, och i subanalyser grupperades materialet med avseende på om nutritionstillförsel skedde distalt eller proximalt om anastomos.

## II Resultat

### Ingående studier

Tretton studier som uppfyllde inklusionskriterierna identifierades primärt, men två av dessa utelöstes eftersom de saknade uppgifter om för metaanalysen relevanta resultat. Undersökningarna, publicerade under åren 1979–1998, omfattade sammanlagt 929 patienter (28–195). Sex av undersökningarna omfattade endast patienter som genomgått kolorektala ingrepp. I sex av studierna saknades uppgift om underliggande diagnos, i de övriga fem ingick patienter med såväl benign som malign åkomma. Hos 31 patienter, fördelade på fem studier, hade ingen egentlig anastomos anlagts. Dessa patienter hade antingen genomgått abdominoperineal resektion eller erhållit stomi.

Även protokollet för nutritionstillförsel skilde sig markant mellan undersökningarna. Således gavs enteral nutrition direkt till tunntarm i sex studier, medan peroral tillförsel ingick i de övriga fem. I fyra av undersökningarna påbörjades nutri-



*Innebär då tidig enteral näringstillförsel några fördelar för patienten i den kliniska situationen? Rent teoretiskt skulle snar postoperativ enteral belastning, förutsatt att denna tolereras, kunna medföra tidigare återhämtning av normal mag–tarmmotilitet samt tidigare mobilisering, vilket i sin tur skulle kunna medföra både minskad risk för komplikationer och snabbare återhämtning. Dessutom har det framförts att ett snabbare återställande av mag–tarmfunktionen skulle kunna medföra ett bättre upprätthållande av tarmmukosans barriärfunktion, med potentiellt minskat antal infektiösa komplikationer efter kirurgi.*

tionstillförsel inom sex timmar efter operation, medan detta skedde inom de första 24 timmarna postoperativt i de övriga. I en av undersökningarna gavs placebo via nasoduodenal sond. Generellt sett var rapportering om formerna för inklusion och dubbelblindning mycket sparsam.

## Resultatparametrar

Metaanalys av kombinerad relativ risk visade att denna var mindre än 1 för samtliga resultatparametrar utom kräkning (kombinerad relativ risk=1,27; P=0,045). För de övriga parametrarna varierade kombinerad relativ risk mellan 0,48 (mortalitet, P=0,15) och 0,87 (intraabdominell abscess). Infektiösa komplikationer redovisades dels tillsammans («any infection»), dels separat som sårinfektion, pneumoni eller intraabdominell abscess. När postoperativa infektioner analyserades sammanslaget påvisades en kombinerad relativ risk på 0,53 (P=0,036), medan analys av infektioner var för sig inte kunde visa någon statistiskt säkerställd effekt av tidig enteral nutrition. Postoperativ mortalitet varierade från 0 till 7 procent i nutritionsgruppen och från 0 till 13 procent i kontrollgruppen. Ingen signifikant skillnad mellan grupperna kunde påvisas beträffande mortalitet.

LOS varierade från 6,2 till 14,0 dagar i nutritionsgruppen och från 6,8 till 19,0 dagar hos kontrollerna. Detta gav en kombinerad minskning av LOS på 0,84 (0,36–1,33) dagar i de grupper som erhållit tidig enteral nutrition (P<0,001). Två komplikationer, relaterade till nutritiv jejunostomi, inträffade. I ett fall bröts denna av och migrerade till bukhålan, i ett annat fall lämnade jejunostomin en enterokutan fistel. Någon säker heterogenicitet mellan studierna kunde inte påvisas för någon av parametrarna, även om detta antydde både av P-värdena för sårinfektion (P=0,074) samt LOS (P<0,094).

Sammanfattningsvis påvisade alltså metaanalysen signifikant positiv effekt av tidig enteral nutrition med avseende på postoperativa infektioner (sammantagna) samt postoperativ sjukhusbunden vårdtid. Kräkning noterades i signifikant ökad utsträckning i behandlingsgrupperna, medan någon skillnad inte kunde påvisas beträffande anastomosinsufficiens eller mortalitet.

## II Metaanalysens diskussion och konklusion

Författarna framhåller att avsikten med analysen var att påvisa om några fördelar alternativt risker/nackdelar är förenade med bruket av tidig enteral nutrition hos patienter som genomgått gastrointestinal kirurgi med resektion. Med de begränsningar som diskuteras nedan sammanfattar man resultaten med att inga direkta fördelar kunnat påvisas med att låta patienter fasta rutinmässigt efter genomgången gastrointestinal kirurgi. Vidare fastslås att tidig enteral nutrition däremot tycks kunna medföra vissa kliniska fördelar för patienten samt att en större, randomiserad studie behövs för att säkert kunna ge ett entydigt resultat.

Författarna påpekar att de ingående studierna var heterogena beträffande ingående patienters diagnos, typ av utfört ingrepp samt protokoll för nutritionstillförsel. Dessutom var de flesta grupperna relativt små och studierna i övrigt av varierande metodologisk kvalitet. Man bör därför vara försiktig med vilka kliniska slutsatser som kan dras av det sammanslagna materialet. Å andra sidan, framhåller man, kan ett likartat resultat med avseende på flera kliniska parametrar i upprepade undersökningar med varierande protokoll vara ett tecken på att resultaten är giltiga i ett mer generellt perspektiv.

## Komplikationer

Metaanalysen kunde påvisa statistiskt minskad relativ risk avseende postoperativa infektioner när dessa sammanslogs

till en parameter. Dock var kriterierna för definition av dessa ottydligt angivna i många studier. Den kanske viktigaste komplikationen, anastomosinsufficiens, uppvisade minskad relativ risk i behandlingsgruppen (kombinerad relativ risk 0,53), dock utan att statistisk signifikans uppnåddes. Författarna uppfattar detta som en indikation på att tidig enteral nutrition kan minska risken för denna allvarliga komplikation.

Detta stöds dessutom av det faktum att frekvensen av anastomosinsufficiens var lägre i behandlingsgrupperna i åtta av de nio studier där detta rapporterats.

Rapporteringen av andra faktorer som kan påverka utfallet var otillräcklig, t ex beträffande anastomosens lokalisation, kirurgernas erfarenhet, operationstid, postoperativ smärtlindring, bruk av antibiotika etc.

## LOS

LOS var den andra parametern där man kunde påvisa statistiskt förbättrade resultat i behandlingsgruppen. I åtta av de elva studierna var LOS minskad i behandlingsgrupperna. I genomsnitt motsvarade detta knappt ett dygn, vilket naturligtvis kan ha betydelse ur ett hälso- och sjukvårdsekonomiskt perspektiv. Tänkbara orsaker till att LOS var kortare i nutritionsgrupperna kan vara tidigare normalisering av mag-tarmfunktion samt minskat antal infektiösa komplikationer.

I samtliga fem studier där man rapporterat postoperativ mortalitet var denna högre i kontrollgruppen (kombinerad relativ risk i behandlingsgruppen 0,48). På grund av det begränsade antalet dödsfall kan dock inga slutsatser dras på grundval av den aktuella analysen, särskilt som orsaken till mortalitet inte kunde associeras till någon av studieparametrarna.

Författarna konkluderar studien försiktigt med att åter påpeka att undersökningen inte kunnat ge något som helst stöd för att rutinmässig fasta efter öppna gastrointestinala resektioner har en plats i modern klinisk praxis. Man påpekar att materialet är alltför litet för att säkert kunna styrka att tidig enteral nutrition har någon bevisad effekt, men att en adekvat dimensionerad studie torde ha goda förutsättningar att visa detta.

Med anastomosinsufficiens som huvudparameter beräknar man att 1 000 patienter i vardera gruppen (!) torde vara tillräckligt för att kunna påvisa en skillnad.

## II Vår kommentar

Kirurgiskt trauma medför belastning på flera organsystem, med en katabol inställning av ämnesomsättningen och utveckling av insulinresistens. Dessutom sker en nedsättning av immunförsvaret, möjligen även av tarmens barriärfunktion, med ökad mottaglighet för infektioner som följd.

På grund av smärta eller rena funktionshinder till följd av det kirurgiska ingreppet är många patienter immobiliserade postoperativt. Detta kan medföra nedsatt respiratorisk funktion med ökad risk för tromboemboliska och pulmonella komplikationer.

## Nutritionsbehandling

Utöver att optimera den kirurgiska/tekniska hanteringen av patienter som genomgår operation är det således av yttersta vikt att även utvärdera och förbättra behandlingsrutiner på andra områden som kan påverka utfallet. Ett viktigt sådant område är nutritionsbehandling. Detta kan av naturliga skäl anses vara särskilt påtagligt inom gastrointestinal kirurgi, men även i samband med andra kirurgiska ingrepp. Gamla rutiner, omfattande fasta såväl före som efter operation, har länge varit förhärskande men på goda grunder ifrågasatts under senare år. Fasta i sig har i flera studier visat sig kunna in-

**Annons**

**Annons**

ducera katabolism med insulinresistens och, i djurförsök, nedsättning av tarmmukosans barriärfunktion.

En tidig postoperativ återhämtning av normal mag-tarmfunktion med upphävd paralis är därför av flera skäl önskvärd och torde kunna införas i klinisk praxis, under förutsättning att inga nackdelar/risker samtidigt uppstår som upphäver fördelarna. En rad studier med denna frågeställning har tidigare utförts som var för sig visar att enteral nutrition inom 24 timmar efter gastrointestinal kirurgi på det hela taget tolereras väl [3].

## Systematisk litteraturgenomgång

Den aktuella systematiska litteraturgenomgången söker utvärdera om några skillnader i utfallet föreligger beroende på om enteral nutrition ges inom 24 timmar efter gastrointestinala resektioner eller ej. Inklusionskriterier för studier samt resultatparametrar ur dessa valdes ut på ett sätt som väl motsvarar frågeställningen. Informationssökningen är utförd adekvat med genomgång av erforderliga källor, inklusive korrespondens med potentiella innehavare av icke publicerade data. Hanteringen av data från de elva studier som uppfyllde inklusionskriterierna är likaledes beskriven på ett korrekt sätt. Möjligen kan man ifrågasätta inklusionen av en studie där placebo gavs i kontrollgruppen, eftersom detta inte kan betraktas som fasta. Resultaten från denna studie skilde sig dock inte från de övriga. Dessutom angavs i metoddelen att man insamlade data beträffande lokalisering av ingreppet, förekomst av cancer samt hur näringstillförsel skedde. Resultat från subanalyser baserade på dessa parametrar redovisades inte i metaanalysen. Även om detta kan antas bero på att rapporteringsgraden i de individuella studierna var alltför låg för att medge bearbetning är det inte otänkbart att utfallet kan variera, t ex beroende på om gastrektomi eller högersidig kolektomi utförts.

I de flesta studierna hade nedre gastrointestinala ingrepp utförts. I de två studier där fler större övre gastrointestinala ingrepp utförts visade resultaten antingen ingen effekt eller negativa effekter av tidig enteral näring. Eftersom ventrikelparalys efter kirurgi har rapporterats vara mer långvarig än paralis i tunntarm är det heller inte osannolikt att resultatet av att ge näring via duodenalsond skiljer sig från det efter peroral tillförsel. Dessutom saknades i de flesta studier uppgift om preoperativt nutritionsstatus. Tidigare studier har visat att malnutrition predisponerar för postoperativa komplikationer [8]. Av litteraturgenomgången kan man således inte avgöra om de eventuellt positiva effekterna av postoperativ enteral nutrition är begränsade till patienter med normalt nutritionsstatus preoperativt.

I studien saknades uppgifter om bruk av epiduralanestesi. Denna form av postoperativ smärtlindring har visats kunna medföra förkortad tarmparalystid efter gastrointestinal kirurgi [9]. Dessutom ger en väl fungerande epiduralbedövning mycket god smärtlindring utan att postoperativ mobilisering försvåras [6]. Man kan därför anta att förutsättningarna för positivt utfall av tidig postoperativ enteral nutrition var bättre i de fall där epiduralbedövning använts.

De ingående studierna är förvånansvärt få, med i flera fall påtagligt små grupper. Rapporteringsfrekvensen om dels metodik, dels andra faktorer som kan ha påverkat utfallet var generellt sett låg. Som påpekats ovan skilde sig dessutom protokollen för näringstillförsel åt, vilket bidrar till metaanalysens ofullständighet. Även om test för heterogenitet mellan studierna inte kunde säkerställas statistiskt, måste detta kunna antas påverka utfallet av metaanalysen. Trots detta är det påtagligt entydiga resultat i de individuella studierna, med en minskad kombinerad relativ risk för samtliga studieparametrar i nutritionsgruppen, med undantag för kräkning. Även om

behovet av återinsättning av nasogastrisk sond registrerats i flera av studierna tycks inte detta ha bearbetats i metaanalysen. Några komplikationer associerade med postoperativ kräkning rapporterades dock inte.

Den minskade relativa risken hos nutritionsgruppen avseende de övriga parametrarna var statistiskt signifikant för infektioner samt LOS. På grund av de faktorer som diskuteras ovan kan värdet av detta inte fullständigt fastställas.

## Dags att överge de gamla postoperativa fasterutinerna

Sammanfattningsvis ansluter vi oss till författarnas slutsats kring utfallet av studien och stöder deras uppfattning att det är dags att överge de gamla postoperativa fasterutinerna efter gastrointestinal kirurgi. En större randomiserad studie behövs utföras för att säkert kunna påvisa positiva effekter. För att en sådan bättre än tidigare skall kunna belysa frågan om vilka patienter som kan ha nytta av, alternativt löpa ökad risk med, tidig enteral nutrition bör det ingående patientmaterialet stratifieras för typ av ingrepp (övre/nedre gastrointestinalt ingrepp), användande av epiduralanestesi samt preoperativt nutritionsstatus.

## Referenser

1. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1(3): 144-50.
2. Phillips EH, Franklin M, Carroll BJ, Fallas MJ, Ramos R, Rosenthal D. Laparoscopic colectomy. *Ann Surg* 1992;216(6):703-7.
3. Hessov I, Ljungqvist O. Perioperative oral nutrition. Review. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 1998;1(1): 29-33.
4. Sagar S, Harland P, Shields R. Early postoperative feeding with elemental diet. *BMJ* 1979;1(6159):293-5.
5. Beier-Holgersen R, Boesby S. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 1996;39(96):833-5.
6. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606-17.
7. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus «nil by mouth» after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323(7316): 773-6.
8. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, Johnston N, Whitwell J, Mendelson RA, et al. Predicting nutrition-associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1987;11(5):440-6.
9. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event (review). *Br J Surg* 2000;87:1480-93.