

A perioperatív orális táplálás szerepe felső gasztrointesztinális műtétek során

Doktori (PhD) értekezés tézise

dr. Sindler Dóra Lili

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Témavezető: Dr. Papp András PhD, Med. Habil



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Pécs 2024

1. Bevezetés

A felső gasztrointesztinális traktus daganatai közé tartozó gyomor-és nyelőcsőtumorok magas mortalitással járó megbetegedések, melyeknek korai felismerése és diagnosztizálása kulcsfontosságú a sikeres kezelés szempontjából. Az ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokoll alkalmazása mind metaanalízis mind gyakorlati klinikai vizsgálatok tanulságai alapján előnyös a felső gasztrointesztinális daganatos megbetegedések jobb kezelése és a betegek felépülésének gyorsítása, életminőségük javítása érdekében.

A felső gasztrointesztinális traktus daganatos megbetegedéseinek megoldási lehetőségeinek alapját napjainkban is a műtéti beavatkozás jelenti. Tekintettel a magas anasztomózis-elégtelenségi rátára, számos eljárás került kidolgozásra a megfelelő műtétechnika elérésének és a posztoperatív

komplikációk csökkentésének érdekében, melyek közül nagyon fontos mérföldkő volt a felső tápcsatornai tumorok műtétei során a minimál invazív szemlélet megjelenése. Köszönhetően a műtét utáni szövődmények csökkenésének és a gyógyulás elősegítésére gyakorolt kedvező hatásának, a felső gasztrointesztinális műtéti gyakorlatban népszerűvé vált a Minimál Invazív Esophagectomia (MIE). Az MIE-n átesett betegek életminősége gyorsabban tér vissza kiindulási állapotához, mint a klasszikus, nyitott módon operált betegeknél. A kisebb műtéti trauma és csökkent posztoperatív fájdalom, valamint a MIE utáni korábbi mobilizáció serkenti a korábbi felépülést.

2. ERAS protokoll

A posztoperatív időszakban felső gasztrointesztinális reszekciós műtéteknél több évtizeden át a szájon át történő táplálás kezdetét körülbelül a hetedik napig halasztották, félve az anasztomózis-elégtelenségtől. Az 1990-ben megjelent ERAS (Early Recovery After Surgery) komplex ellátási protokoll az utóbbi időben egyre jobban elfogadott, alkalmazása során javasolt a korai orális táplálás mielőbbi megkezdése.

Az ERAS egy evidencia-alapú megközelítés, melynek célja a betegellátás optimalizálásával a kimenetek javítása a perioperatív időszak különböző aspektusaira nézve, ideértve a posztoperatív táplálást is.

Az ERAS protokollok a kezelés minden szakaszában fontos elemeket alkalmaznak:

1. A preoperatív időszakban nagy hangsúlyt fektet a beteg felkészítésére, a rehabilitációra. Ezek közé tartozik megfelelő tápanyagbevitel biztosítása, a dohányzás abbahagyása és a fizikai státusz javítására.
2. Az intraoperatív időszakban alkalmazott elemek közé tartozik a minimális invazív sebészeti technikák alkalmazása, a fájdalomcsillapítás megfelelő kivitelezése, valamint az intravénás folyadékterápia és az antibiotikumok megfelelő adagolása.
3. A posztoperatív időszakban az ERAS fő eleme a korai rehabilitáció, melynek elengedhetetlen része a korai szájon keresztüli táplálás megkezdése, a korai mobilizáció vagy a drain csövek korai eltávolítása.

Ezen intervenciók alkalmazása segít csökkenteni a műtét utáni komplikációk kockázatát, például a

tüdőgyulladás és a mélyvénás trombózis előfordulását, és szignifikánsan rövidebb kórházi tartózkodási időt eredményez gyorsabb rehabilitáció és szervfunkció visszatérés mellett.

3. Metaanalízis

Célkitűzés és hipotézis

Az ERAS protokoll hatékonyságát vizsgáló számos tanulmány és metaanalízis alapján látható, hogy alkalmazása csökkenti a posztoperatív szövődmények előfordulását, rövidíti a kórházi tartózkodási időt, és javítja a betegek életminőségét. Ennek további bizonyítására metaanalízist készítettünk a felső gasztrointesztinális traktust érintő malignus megbetegedések operatív eseteiből, illetve a korai és késői posztoperatív perorális táplálás hatásait klinikai vizsgálat keretein belül is kielemeztük.

Módszertan

A PRISMA protokoll alapján metaanalízist készítettünk, melybe 6 vizsgálatot vontunk be összesen 703 beteg részvételével. Ezekben a vizsgálatokban nyelőcső- és gyomorrák műtétek után

korai (EOF) és késői (LOF), szájon át történő táplálási módszert alkalmaztak, majd a 2 csoport eredményeit összehasonlították.

6 releváns RCT-t vizsgáltunk teljes szöveggel, amelyekben összesen 703 beteg vett részt. (3147 kezdeti cikkbázissal indulva az Embase, Cochrane és PubMed adatbázisokból, majd a sokszorosítás, a cím és az absztrakt-szűrés után maradt 77 cikkbázisból a teljes szöveges szűrés során 71 cikket kizártunk, melyek nem RCT-k voltak vagy melyekben nem felső gasztrointesztinális daganat miatt operált páciensek kerültek bevonásra.)

Eredmények

Vizsgálatunk alapján nem mutatható ki szignifikáns különbség az EOF (early oral feeding) és LOF (late oral feeding) csoportok között az anasztomózis-elégtelenség előfordulását tekintve egyik vizsgálatban sem. ($p=0,88$).

Vagyis elmondható, hogy a korai orális táplálás nem növeli az anasztomózis elégtelenség kockázatát.

Kiemelendő eredményre 3 kimeneteli faktort vizsgálva jutottunk: az első szelek megindulásának ideje, az első széklet megjelenésének időpontja és a kórházi tartózkodási idő. Ezek tekintetében szignifikáns javulás érhető el a korai szájon keresztüli táplálást (EOF) alkalmazva.

A bélműködés megindulásának elemzése során 5 vizsgálatból származó összesen 604 beteg adatait vizsgálatuk. Megállapítottuk, hogy az első gázok korábban jelentek az EOF csoportban ($p=0,009$). A vizsgálatok közötti eltérés szignifikáns volt ($p < 0,001$).

Összesen 3 vizsgálatot tudunk bevonni az első székletürítés elemzésére 442 betegre kiterjedően. Azt

találtuk, hogy az első székletürítés szignifikánsan korábban jelentkezett az EOF csoportban ($p < 0,001$)

A kórházi tartózkodási időt tekintetében, összesen 5 vizsgálatot vontunk be, 605 betegre kiterjedő elemzéssel. Megállapítottuk, hogy átlagosan az EOF csoportban szignifikánsan rövidebb a kórházi tartózkodási idő ($p = 0,008$). A vizsgálatok közötti heterogenitás szignifikáns volt ($p < 0,001$).

A tüdőgyulladás ($p = 0,88$), a sebfertőzés incidenciája ($p = 0,48$) nem mutat összefüggést a táplálási módszerrel, hiszen ezekben a kimeneteli eredményekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport eredményei között.

Hasonló eredményeket kaptunk a vérzézés szövődmények ($p = 0,52$), a gasztrointesztinális parézis ($p = 0,43$) előfordulásának vizsgálata során.

Elmondható, hogy a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazása nem növeli ezen komplikációk incidenciáját összehasonlítva a késői táplálási módszer alkalmazásával.

Összefoglalásként elmondható, hogy az ERAS protokoll és a korai orális táplálás (EOF) nem csupán biztonságosan alkalmazható, de ugyanakkor előnyösebb a páciensek számára, hiszen vagy objektív, mérhető paraméter-javulást eredményez bizonyos kimenetek (szelek megindulása, első székletürítés ideje, kórházi tartózkodási idő) tekintetében, vagy nincs szignifikáns különbség a LOF alkalmazásával szemben, és nem növeli a komplikációk incidenciáját (anasztomózis-elégtelenség).

4. Propensity-score matching vizsgálat

Célkitűzés, hipotézis

A meatanalízis eredményei alapján klinikai vizsgálatot indítottunk a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 2020. és 2022. júliusa között. Célunk az volt, hogy saját beteganyagunkon vizsgáljuk a korai per orális táplálás (EOF) biztonságosságát a felső gasztrointesztinális traktus malignus megbetegedése miatti nyelőcső- és gyomorreszekciós műtétek után.

Módszerek

A korai táplálási protokoll alapján kezelt betegek eredményeit összehasonlítottuk ugyanezen időszakban, szintén felső tápcsatornai daganat miatt Klinikánkon operált, ugyanakkor konvencionális, késői orális (LOF) táplálási módszerben részesülő betegek adataival. Az EOF csoportba tartozó betegek

döntő többsége fizikai és dietetikai prehabilitációban is részesült, illetve a műtét előtt közvetlenül CH-töltést végeztünk, preop tápszer adásával (Nutricia).

Tanulmányunkban 25 páciens adatait elemeztük a korai szájon át történő táplálás csoportba, és ehhez választottunk 25 hasonló korú, nemi eloszlást mutató és hasonló műtéten átesett beteget, akik a hagyományos szájon át történő táplálási csoportba tartoztak.

Eredmények

Az EOF csoportban a medián életkor 61,52 év volt (32-75 éves tartományban) 20%-os női aránnyal. Az orális táplálás megkezdése az EOF csoportban átlagosan a műtét utáni 2.09. napon történt, míg a LOF csoportban átlagosan az 5.52. napon.

A medián posztoperatív kórházi tartózkodás hossza 8,875 nap volt az EOF csoportban és 12,06 nap a

kontrollcsoportban. Statisztikailag szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az EOF csoportban a posztoperatív kórházi tartózkodás időtartamában ($p < 0,05$).

Statisztikailag szignifikáns csökkenés tapasztalható az első bélműködésig eltelt időben (3,88 nap az EOF csoportban szemben a 5,56 nap a LOF csoportban, $p < 0,05$), valamint a posztoperatív intravénás folyadékterápia időtartamában (4,8 nap az EOF csoportban, szemben a 8,83 nap a LOF csoportban, $p < 0,05$).

A korai szájon át történő táplálás alkalmazása nem növeli a vizsgált morbiditási faktorok incidenciáját. Nem volt kimutatható szignifikáns különbség a halálozási rátában ($p > 0,05$), az anasztomózis-elégtelenségi rátában ($p > 0,05$), az anasztomózis gyulladás előfordulásában ($p > 0,05$), az anasztomózis

szűkület tekintetében ($p > 0,05$) vagy a szeróma jelenlétét tekintve ($p > 0,05$).

5. Eredmények

Az eredményeink alapján tehát megerősíthetjük az ERAS protokoll ajánlásait, amely a korai per orális táplálás bevezetését javasolja a felső gasztrointesztinális műtétek után. Mind metaanalízisünkben, mind saját vizsgáltunkban arra az eredményre jutottunk, hogy az EOF alkalmazása számos előnnyel jár, ugyanakkor nem növeli a komplikációs rátát, szignifikánsan csökkenti a bélműködés megindulásáig eltelt időt és kórházi tartózkodás idejét, ami önmagában is csökkenti a posztoperatív szövődmények kialakulását és elősegíti a korai mobilizáció kivitelezését és gyorsabb felépülési idő elérését.

6. Megbeszélés

Összességében elmondható, hogy az EOF alkalmazásának kockázata elhanyagolható, ugyanakkor előnyös a rehabilitáció folyamatára nézve felső gasztrointesztinális daganat reszekciók esetén is.

A rövidebb kórházi tartózkodás nem csak a betegek számára előnyös, de jelentős költségmegtakarítást is eredményezhet az egészségügyi rendszerek számára. Adathiány miatt ezt egyik vizsgálatunkban sem elemeztük, azonban több erre irányuló publikáció szerepel az irodalomban, mely ezt egyértelműen igazolja.

Az életminőség és a páciens szubjektív jólléte, nagyon fontos szempont. A korai orális táplálás, a korai mobilizáció lehetősége és a korai emissziós idő is életminőséget befolyásoló tényező, amely a szájon át

történő korai táplálás megkezdésével jelentősen javítható.

Az eredményeink alapján javasoljuk az EOF gyakorlati alkalmazását felső gasztrointesztinális műtétek után - különösen az ERAS protokoll keretein belül - mivel ez a módszer segíthet a betegek gyorsabb felépülésében, a kórházi tartózkodás idejének lerövidítésében, valamint a költségek csökkentésében.

Az eredményeink és ajánlásaink segíthetnek az ellátás javításában és a betegek hatékonyabb rehabilitációjában. Természetesen ennek igazolására további randomizált kutatások és tanulmányok szükségesek, melyek elősegíthetik a téma további mélyreható megértését, és hozzájárulhatnak az ERAS protokoll és a korai posztoperatív táplálás alkalmazásának továbbfejlesztéséhez.

7. Új megállapítások

1. Metaanalízis segítségével igazoltuk Magyarországon először, hogy felső gasztrointesztinális műtétek után is biztonságosan alkalmazható a korai per orális táplálás, nem növeli az anasztomózis-elégtelenségi rátát és egyéb morbiditási faktorok előfordulásának kockázatát, ugyanakkor szignifikánsan képes csökkenteni a bélműködés megindulásáig eltelt időt és a kórházi tartózkodási időt.
2. Magyarországon először végeztünk klinikai vizsgálatot a korai szájon keresztüli táplálás alkalmazására felső gasztrointesztinális műtéteket követően.
3. Ennek során hazánkban elsőként bizonyítottuk a metaanalízis során igazolt klinikai megfigyelések helyességét és ez által reméljük,

hogy sikerül megváltoztatni a felső tápcsatornai műtétek során jelenleg még országosan alkalmazott elavult táplálási gyakorlatot.

8. A dolgozat alapjául szolgáló publikációk

1. Sindler, D. L., Mátrai, P., Szakó, L., Berki, D., Berke, G., Csontos, A., Papp, C., Hegyi, P., & Papp, A. (2023). Faster recovery and bowel movement after early oral feeding compared to late oral feeding after upper GI tumor resections: a meta-analysis. *Frontiers in surgery*, *10*, 1092303.

<https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1092303>

Q2, Impakt faktor: 1,8

2. Sindler, D. L., Papp, C., Csontos, A., Szakó, L., Vereczkei, A., Halvax, P., Palkovics, A., & Papp, A. (2024). A korai, szájon keresztüli táplálás nem jelent veszélyt a felső tápcsatornai műtétek után [Early oral feeding does not pose a risk after upper gastrointestinal surgeries]. *Orvosi hetilap*, *165*(1), 24–29.
<https://doi.org/10.1556/650.2024.32936>

Q4, Impakt faktor: 0,6

**Az értekezés alapját képező idézhető absztraktok
összesített impakt faktora : 2,4**

A dolgozat alapjául szolgáló előadások

1. Sindler Dóra Lili, Papp András: ERAS protokoll alkalmazása az UGI sebészetben
Sebészeti endoszkópos és coloproctológiai szekció közös kongresszusa Tapolca, Magyarország 2022.május 26-28.
2. Sindler Dóra Lili, Papp Csenge, Vereczkei András, Papp András: Korai per orális táplálás felső gasztrointesztinális műtétek után
Magyar Sebész Társaság sebészeti onkológiai szekciójának 3.kongresszusa 2022.október 14-15, Szeged, Magyarország
3. Sindler Dóra Lili, Papp András: Korai per orális táplálás felső gasztrointesztinális műtétek után

**ERAS Kerekasztal, Fiatal Sebészekért
Alapítvány, ERAS protokollok használata és
bevezetés lehetőségei a perioperatív táplálás
szempontjából** 2022. június. 1. Pécs,
Magyarország

4. Sindler Dóra Lili, Papp András: ERAS: nem elég egy ügyes sebész? Hogy működik ez nálunk: UGI sebészet

**Magyar Sebész Társaság 66.
Kongresszusa,** 2023. október 5-7. Siófok,
Magyarország

9. Köszönetnyilvánítás

Egyetlen ember sem sziget, és ez az igazság sehol nem egyértelműbb, mint az orvostudományban.

Egymást segítve, egymás munkájára építve dolgozunk és fejlesztjük perspektíváinkat és munkamódszereinket.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Papp Andrásnak, aki témavezetőként és mentorként egyaránt segítette munkámat és jelen dolgozat létrejöttét.

Prof. Dr. Vereczkei András a PTE Klinikai Központ Sebészeti Klinika vezetőjeként, illetve Dr. Hegyi Péter a Transzlációs Medicina Intézet vezetőjeként elengedhetelen segítséget nyújtottak, hogy a dolgozatban tárgyalt metaanalízis és propensity score-matching vizsgálatok létrejöhettek.

Köszönöm Mátrai Péter és Berke Gergő
statisztikusoknak az értékes munkájukat az
eredmények kiértékelésének során.

Hálával tartozom a PTE-KK ERAS
munkacsoportjának, hogy ötleteikkel, meglátásaikkal
és szakértelmükkel segítették munkámat.

És természetesen köszönöm családomnak,
barátaimnak a támogatásukat és ösztönzésüket.