

Postoperativ ileus

Anne Kraushaar Martensen & Jonas Amstrup Funder

STATUSARTIKEL

Mave- og tarmkirurgi,
Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:VI2180887

Hvert år får tusindvis af danskere udført abdominal-operationer. Størstedelen af patienterne gennemgår et normalt postoperativt forløb og udskrives efterfølgende, men hos en stor andel af patienterne udvikles der paralytisk postoperativ ileus (POI) [1]. POI anses ofte som et normalt og uundgåeligt fysiologisk respons, der varer i 1-2 dage efter kirurgi. Når dette respons bliver forlænget, er der tale om patologisk ileus. Ileus er en tilstand, der er karakteriseret ved opkastning, kvalme og utilpashed samt problemer med at komme af med luft og afføring. Dette medfører selvsagt store gener for patienten og forlænger indlæggelsestiden, hvorfor patienter med POI er en stor økonomiske byrde. Derudover øger POI morbiditeten og mortaliteten [2].

Formålet med denne artikel er at give et overblik over incidensen af POI samt den eksisterende viden om forebyggelse og behandling.

INCIDENS

POI er uden sammenligning hyppigst på mave- og tarmkirurgiske afdelinger, men forekommer også efter andre kirurgiske indgreb [2]. Incidensen af forlænget POI er meget varierende i litteraturen. Incidensen er højest hos patienter, der har gennemgået en operation for avanceret cancer. En ny dansk undersøgelse har vist en incidens af forlænget POI (manglende afføring i mere end fem dage) hos patienter efter abdominal og perineal rectumexcisioner samt efter bækkenexcenterationer på op til 28% [3]. Efter elektiv laparoskopisk kolorektalkirurgi er der i en metaanalyse beskrevet en incidens af forlænget POI på omkring 6,4% afhængigt af definitionen [1]. Grunden til den generelt store variation i rapporteret incidens er den manglende konsensus om definitionen af ileus. Således bliver forlænget POI bl.a. defineret som manglende tarmfunktion i 1-7 dage,

hvilket gør sammenligning af incidensen studier imellem meget udfordrende [1, 4].

PATOFYSIOLOGI

Det kirurgiske traume initierer to typer respons, der begge medvirker til udviklingen af POI, et tidligt neurogent og et sent inflammatorisk respons (**Figur 1**). Det tidlige neurogene respons begynder under operationen og slutter kort herefter. Det sene inflammatoriske respons begynder 3-4 timer efter operationen og varer flere dage [5].

Reetableringen af den gastrointestinale motilitet sker segmentalt. Tyndtarmssegmentet er det første, der genvinder normal motilitet, efterfulgt af mavesækken. Colon er det sidste segment, der genvinder normal motilitet [2, 6].

RISIKOFAKTORER FOR UDVIKLING AF POSTOPERATIV ILEUS

En række risikofaktorer er associeret med udviklingen af POI. Flere studier har vist, at incidensen af POI reduceres, hvis der anvendes laparoskopi i stedet for åben kirurgi [6, 7]. POI skyldes bl.a. inflammation i tarmvæggen efter en operation. Inflammationen udløses af forskellige mekanismer under kirurgi, en af dem er direkte håndtering og manipulation af tarmen. Dermed er langvarige operationer også associeret med en højere incidens af POI. Et øget stressrespons ses bl.a. ved akutte operationer, der ligeledes er en disponerende faktor [8-10]. Ydermere har et større amerikansk databasestudie vist, at høj alder (> 73 år), mandligt køn, overvægt, sepsis, stort blodtab med transfusionsbehov, lavt præoperativt albuminniveau, manglende præoperativ antibiotikabehandling og præoperativ brug af kemoterapi er selvstændige risikofaktorer for udviklingen af POI [9]. Crohns sygdom og volvulus som operationsindikation er ydermere selvstændige risikofaktorer [9].

Nedsat tarmmotilitet er en kendt bivirkning ved brug af opioider, og brugen af opioid som smertebehandling i det peri- og postoperative forløb øger incidensen af ileus [8].

FOREBYGGENDE OG PERIOPERATIVE TILTAG

Mange af ovennævnte risikofaktorer er forsøgt minimeret ved brug af en standardiseret *enhanced recovery*

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Indførelsen af *enhanced recovery after surgery*-protokoller har reduceret både længden af postoperativ ileus (POI) og indlæggelsestiden.
- ▶ Det kan ikke anbefales af bruge nasogastrisk sonde som profylakse mod POI hos elektive patienter.
- ▶ Der er ikke én behandling, der har vist sig effektiv som eneste intervention ved POI.

after surgery (ERAS)-protokol med det formål at nedbringe morbiditeten, mortaliteten og indlæggelsestiden til gavn for patienterne [11]. Der findes specifikke protokoller for en række indgreb specielt inden for det mave- og tarmkirurgiske og gynækologiske speciale. ERAS-protokollen er en multimodal og multidisciplinær tilgang til kirurgiske patienter. Indførelsen af ERAS-protokoller på det kolorektale område har reduceret længden af POI ved både laparoskopiske og åbne indgreb samt nedsat indlæggelsestiden [12].

Indbygget i mange ERAS-protokoller er anvendelse af restriktiv væsketerapi. Store mængder væske er påvist at føre til tarmødem, hvilket er en disponerende faktor til POI [2, 13], og det er derfor vigtigt at undgå overhydrering både før, under og efter operationen. ERAS-protokollen anbefaler, at patienterne er normohydreret, og at eventuelle elektrolytubalancer er korigeret før en operation for at sikre det bedste udgangspunkt [11] (Tabel 1).

POSTOPERATIV BEHANDLING

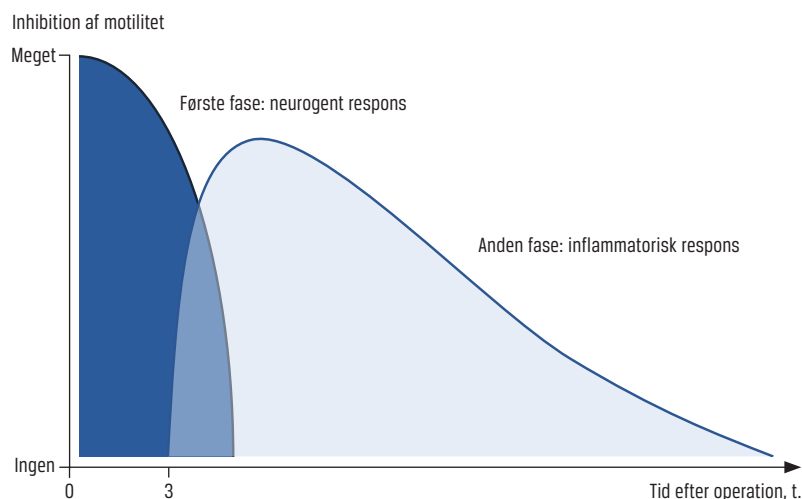
Postoperativ hydrering bør så vidt muligt foregå oralt, så snart patienten kan tåle det. Hvis oral hydrering ikke er sufficient f.eks. pga. svær kvalme og opkastning, kan intravenøst givet væske bruges til dækning af det daglige behov og eventuelle tab, men uden at patienten overhydreres [11].

Brugen af peroralt, intravenøst og subkutant givet opioid i det peri- og postoperative forløb er en af årsagerne til POI. Det anbefales således, at nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) indgår i den postoperative smertebehandling, da de har en gavnlige antiinflammatorisk effekt og er med til at mindske brugen af opioider [14]. Man skal selvfølgelig være opmærksom på kontraindikationer ved NSAID. Studier har vist en sammenhæng mellem NSAID (diclofenac) og en øget risiko for anastomoselækage [15].

Andre opioidbesparende interventioner er undersøgt, herunder brugen af torakalt epiduralkateter og kontinuerlig infusion af lidocain. Torakalt epiduralkateter som smertelindring er velundersøgt og anbefales ved åbne operationer, hvor det er associeret med bedre smertelindring end systemisk opioid. Det anbefales ikke som rutine ved laparoskopiske operationer [11]. Trods den gode smertelindrende effekt er der usikkerhed om torakal epiduralkateters effekt på længden af POI. Nogle studier har vist en positiv effekt, mens andre ikke har vist nogen effekt. Ens for alle studier er, at der ikke er påvist en signifikant reduktion på længden af indlæggelsen [13].

Kontinuerlig systemisk intravenøs lidocaininfusion perioperativt og op til 24 timer postoperativt (1,5 mg/kg/t.) er påvist at forkorte længden af POI, mindsker smerterne, og nedsætter de cirkulerende niveauer af inflammatoriske interleukiner. Det er usikkert, om de po-

FIGUR 1 / De to faser i udviklingen af postoperativ ileus.



sitive effekter af lidocain stammer fra reduceret brug af opioider, eller om lidocain har en selvstændig positiv effekt på motiliteten. Disse positive effekter af lidocain er kun påvist ved abdominalkirurgiske operationer, både åbne og laparoskopiske, og der er ikke påvist en statistisk signifikant forskel i længden af indlæggelsen sammenlignet med en kontrolgruppe [11, 16, 17].

En ny type stoffer, perifere μ -opioid-receptorantagonister, er blevet udviklet for at hæmme den uhenigtsmæssige perifere effekt af opioid, mens den centrale smertelindrende effekt bibeholdes. I flere store studier har man undersøgt perifere μ -opioidantagonister, som alvimopan (oralt givet) og methylnaltrexon

TABEL 1 / Interventioner med positiv effekt på postoperativ ileus (POI) og indlæggelsestid med anførelse af, om studierne er undersøgt i *enhanced recovery after surgery* (ERAS)-protokol/ERAS-lignende protokol, og hvilket evidensniveau de har.

Intervention	ERAS-protokol	Evidensniveau ^a
<i>Perioperativ</i>		
Restriktiv væsketerapi: nul balance	Ja	1b
Laparoskopi	Ja	1a
<i>Postoperativt</i>		
Tidlig peroral ernæring	Ja	1b
Seponering af nasogastrisk sonde	Nej	1a
Torakalt epiduralkateter	Ja	1a
Systemisk lidocaininfusion	Ja	1a
<i>Specifik POI-behandling</i>		
Alvimopan ^b	Ikke beskrevet	2b
Neostigmin	Nej	2b
Bisacodyl	Ja	1b

a) 1a: systematisk metaanalyse af randomiserede kontrollerede studier;

1b: enkeltstående randomiseret kontrolleret studie af god kvalitet;

2b: enkeltstående kohortestudier.

b) Ikke tilgængeligt i Danmark.

(intravenøst givet), som behandling. Alvimopan er på nuværende tidspunkt det medicinske produkt, der har vist størst potentiale til reduktion af længden af ileus efter åben kirurgi. Flere studier har vist en signifikant hurtigere reetablering af tarmfunktionen og en reduktion i indlæggelsestiden ved behandling med alvimopan [18]. Alvimopan er dog endnu ikke registreret til brug i Danmark. Data om methylnaltrexon er meget sparsomme, men to store, placebokontrollerende, randomiserede studier viste ingen effekt på hverken på indlæggelsestiden eller tarmfunktionen ved behandling med midlet [19]. En tredje perifer μ -opioidantagonist, naloxegol, er undersøgt i to placebokontrollerede studier, hvor man undersøgte effekten på tarmmotilitet hos patienter, der var i opioidbehandling pga. kroniske smerter. Studierne viste, at der var en positiv effekt på spontan tarmfunktion hos de behandlede patienter [20]. Naloxegol er ikke undersøgt specifikt som behandling af POI, men det kunne være interessant.

Prokinetiske stoffer er nogle gange anvendt i behandlingen af POI, men der er meget lidt evidens på området. En Cochraneanalyse har vist, at hverken dopamin D_2 -antagonisten metoclopramid eller erythromycin har en effekt på længden af POI efter abdominalkirurgi [21]. I erythromycinstudierne er der heller ikke påvist en effekt på, hvornår der kan tåles almindelig diæt, og i metoclopramidstudierne er den potentielt gavnlige symptomlindrende effekt på kvalme ikke undersøgt. I samme analyse undersøgte man også brugen af kolinesterasehæmmeren neostigmin sammenlignet med placebo. De to inkluderede studier var små og af ældre dato, men viste en signifikant reduktion i længden af POI [21]. Ved brugen af neostigmin er det vigtigt at være opmærksom på alvorlige bivirkninger i form af bradykardi og bronkospasme, og præparatet bruges som oftest kun ved pseudoobstruktion.

Behandling med laksativer virker nærliggende at forsøge, men data herom er imidlertid sparsomme. Et studie, hvor man har undersøgt bisacodyl både rektalt og oralt administreret, viste en reduktion i længden af POI på en dag hos de behandlede patienter, men ikke en ændring i indlæggelsestiden sammenlignet med indlæggelsestiden hos patienter, der havde fået placebo [22]. Andre typer laksativer er ikke tilstrækkeligt undersøgt [7, 11].

Der har været tradition for anvendelse af nasogastrisk (NG) sonde til reduktion af den abdominale distention samt reduktion af kvalme og opkastning. Der er ikke evidens for rutinemæssig anvendelse af NG-sonde ved elektive kolorektalkirurgiske indgreb. Det forkorter ikke tiden til normal tarmfunktion, og det er påvist, at rutinemæssig anvendelse af NG-sonde øger risikoen for pulmonære komplikationer [23]. Imidlertid kan NG-sonde nedsætte risikoen for aspiration ved svær behandlingsrefraktær ileus [11]. NG-sonde kan være

indiceret ved større mave-tarm-kirurgi, hvor man erfaringsmæssigt ved, at en større andel af patienterne får forlænget POI. Ligeledes kan endoskopisk desufflering være indiceret hos patienter med svær colondistention [24].

Tidlig oral ernæring og tidlig mobilisering er begge tiltag, der er en del af ERAS-protokollen. Tidligere har hurtig oral ernæring ikke været anbefalet af frygt for kvalme og øget abdominal distension, men der er evidens for, at det er sikkert at anbefale tidlig oral ernæring. I studier har man tilmed fundet en reduktion i længden af POI og en kortere indlæggelsestid ved tidlig oral ernæring [25]. Tidlig mobilisering har ikke effekt på længden af postoperativ ileus [26]. Flere studier har vist, at brug af tyggegummi reducerer tiden til afføring ved åbne operationer. Effekten er dog primært vist i studier, der er foretaget inden indførelse af ERAS-protokollen [27]. I det seneste randomiserede studie i ERAS-protokol inkluderede man 2.000 patienter og fandt ingen effekt på POI eller indlæggelsestid [28].

KONKLUSION

Til trods for intensiv forskningsaktivitet må vi stadig vente med tålmodighed på en effektiv behandling af POI. Alle de forebyggende og behandelende muligheder, der findes, er påvist at have en lille effekt på enten tarmmotiliteten eller hospitalsindlæggelsen, og der er intet enkelt tiltag, som har vist sig at være effektivt som eneste behandling. I den nuværende behandling fokuserer man på en multimodal tilgang til kirurgiske patienter. God kompliance til de udarbejdede ERAS-protokoller er vigtig, da det har vist sig at have en effekt på længden af både ileus og indlæggelsen. Der er ikke evidens for rutinemæssig anvendelse af NG-sonde hos elektive patienter, og det medicinske præparat, der har vist størst effekt på POI efter åben operation, er ikke tilgængeligt i Danmark. Nye behandlinger undersøges fortsat, og et gennembrud vil have en stor effekt for både patienterne og hospitalsbudgettet.

SUMMARY

Anne Kraushaar Martensen & Jonas Amstrup Funder:

Post-operative ileus

Ugeskr Læger 2019;181:V12180887

Post-operative ileus (POI) is a common complication following especially open abdominal surgery. This review is an overview of the incidence, the current treatment and the future perspectives for POI. Adherence to the enhanced recovery programmes is of great importance, as it has shown a decreased length of POI and length of stay. No single treatment modality has proven effective as a cure for POI.

KORRESPONDANCE: Jonas Amstrup Funder. E-mail: jonafund@rm.dk

ANTAGET: 10. september 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. oktober 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Wolthuis AM, Bisleri G, Fieus S et al. Incidence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2016;18:1-9.
2. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E et al. Postoperative ileus: recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr* 2015;34:367-76.
3. Funder JA, Tolstrup R, Jepsen BN et al. Postoperative paralytic ileus remains a problem following surgery for advanced pelvic cancers. *J Surg Res* 2017;218:167-73.
4. Trivedi VRS, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg* 2013;17:962-72.
5. Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus. *Gut* 2009;58:1300-11.
6. Behm B, Stollman N. Postoperative ileus: etiologies and interventions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:71-80.
7. Kehlet H. Postoperative ileus – an update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:552-8.
8. Kalff JC, Schraut WH, Simmons RL et al. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg* 1998;228:652-63.
9. Murphy MM, Tevis SE, Kennedy GD. Independent risk factors for prolonged postoperative ileus development. *J Surg Res* 2016;201:279-85.
10. Grass F, Sliker J, Jurt J et al. Postoperative ileus in an enhanced recovery pathway – a retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:675-81.
11. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*, 2018;43:659-95.
12. Basse L, Jakobsen DH, Bardram L et al. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005;241:416-23.
13. Barletta JF, Senagore AJ. Reducing the burden of postoperative ileus: evaluating and implementing an evidence-based strategy. *World J Surg* 2014;38:1966-77.
14. Marret E, Kurdi O, Zufferey P et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249-60.
15. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ* 2012;345:e6166.
16. Sun Y, Li T, Wang N et al. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1183-94.
17. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:192-200.
18. 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.
19. Yu CS, Chun HK, Stambler N et al. Safety and efficacy of methylalnaltrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. *Dis Colon Rectum* 2011;54:570-8.
20. Schwenk ES, Grant AE, Torjman MC et al. The efficacy of peripheral opioid antagonists in opioid-induced constipation and postoperative ileus: a systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med* 2017;42:767-77.
21. Traut U, Brugger L, Kunz R et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004930.
22. Zingg U, Miskovic D, Pasternak I et al. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1175-83.
23. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005;92:673-80.
24. Vather R, Bissett I. Management of prolonged post-operative ileus: evidence-based recommendations. *ANZ J Surg* 2013;83:319-24.
25. Boelens PG, Heesakkers FF, Luyer MD et al. Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: prospective, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2014;259:649-55.
26. Lassen K, Soop M, Nygren J et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144:961-9.
27. Li S, Liu Y, Peng Q et al. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1122-32.
28. de Leede EM, van Leersum NJ, Kroon HM et al. Multicentre randomized clinical trial of the effect of chewing gum after abdominal surgery. *Br J Surg* 2018;105:820-8.