

Konsultationsfassung Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT)

Version 1.01 – Juni 2023

AWMF-Registernummer: 088-0100L

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich NICHT gestattet.

Leitlinie (Langversion)

Bitte senden Sie Kommentare, Hinweise und Verbesserungsvorschläge zur Leitlinie unter Verwendung des [Kommentierungsbogens](#) bis zum 08.08.2023 an:
pomgat@leitlinienprogramm-onkologie.de

Inhalt

1	Informationen zu dieser Leitlinie.....	5
1.1	Herausgeber	5
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en).....	5
1.3	Finanzierung der Leitlinie	5
1.4	Kontakt.....	5
1.5	Zitierweise	5
1.6	Besonderer Hinweis	6
1.7	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	6
1.8	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.9	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	8
1.9.1	Koordination.....	8
1.9.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	9
1.9.3	Arbeitsgruppen.....	11
1.9.4	Patientenbeteiligung	12
1.9.5	Methodische Begleitung.....	13
1.10	Abkürzungsverzeichnis	14
2	Einführung	17
2.1	Geltungsbereich und Zweck.....	17
2.1.1	Zielsetzung und Fragestellung	17
2.1.2	Adressaten	17
2.1.3	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	17
2.2	Grundlagen der Methodik.....	18
2.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	18
2.2.2	Schema der Empfehlungsggraduierung	18
2.2.3	Statements	19
2.2.4	Expertenkonsens (EK)	19
2.2.5	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	20
3	Hintergrund und Geschichte der modernen perioperativen Medizin ..	22

4	Prästationäres Management	26
4.1	Perioperative Gabe kardial wirksamer Medikamente	26
4.1.1	Statine	28
4.1.2	ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten	31
4.2	Präoperative und intraoperative Einmalgabe von Kortikosteroiden	32
4.3	Prähabilitation	34
4.4	Patientenschulung und -beratung hinsichtlich perioperativer Interventionen / Optimierungsmöglichkeiten	36
4.5	Präoperative Evaluation und Risikoeinschätzung	37
5	Präoperatives, stationäres Management	39
5.1	PONV-Prophylaxe	39
5.1.1	Medikamentös	39
5.1.2	Propofol-basierte totalintravenöse Anästhesie (TIVA)	41
5.2	Haarentfernung im Operationsgebiet	43
5.3	Hautdesinfektion des OP-Felds	44
5.4	Perioperative intravenöse Antibiotikaprophylaxe	46
5.5	Präoperative Darmvorbereitung	47
5.5.1	Kolorektale Operationen	47
5.5.2	Bei nicht kolorektalen Eingriffen	50
5.6	Perioperative selektive Darmdekontamination (SDD)	52
5.6.1	Operationen am Oberen GI-Trakt	52
5.6.2	Operationen am Unteren GI-Trakt	54
5.6.3	Hepato-pankreato-biliäre Operationen	55
5.7	Sedierende Prämedikation	55
6	Intraoperatives Management	58
6.1	Intraoperative Einlage einer Drainage in das OP-Feld	58
6.1.1	Ösophagus	58
6.1.2	Magen	60
6.1.3	Pankreas	61
6.1.4	Leber	65
6.1.5	Kolon	66

6.1.6	Rektum (transanal).....	68
6.2	Intraoperative Testung der Anastomose.....	70
6.2.1	Ösophagusresektionen	70
6.2.2	Kolorektale Resektionen.....	71
7	Postoperatives Management	75
7.1	Postoperative Verwendung von Magensonden.....	75
7.1.1	Ösophagusresektionen	75
7.1.2	Magenresektionen	77
7.1.3	Pankreasresektionen	78
7.1.4	Leberresektionen	78
7.1.5	Kolorektale Resektionen.....	79
7.2	Belassen des Blasenkatheters über die intraoperative Phase hinaus	80
7.3	Postoperative Schmerztherapie.....	82
7.3.1	Systemische Schmerztherapie versus Epiduralanalgesie	82
7.3.2	Epiduralanalgesie versus periphere Regionalanalgesieverfahren.....	84
7.3.3	Systemische Schmerztherapie versus periphere Regionalanalgesieverfahren	88
7.4	Prävention und Therapie postoperativer gastrointestinaler Motilitätsstörungen	90
7.4.1	Pharmakologische Prävention und Therapie.....	90
7.4.2	Adjuvante Interventionen	101
7.5	Postoperative Mobilisation.....	105
7.6	Postoperative Atemtherapie.....	107
7.7	Bauchbinde nach medianer Laparotomie	109
8	Multimodales perioperatives Managementkonzept (mPOM) als Gesamtmaßnahme	110
8.1	Betreuung im Rahmen eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts (mPOM) ..	110
8.1.1	Ösophagusresektionen	110
8.1.2	Magenresektionen	111
8.1.3	Pankreasresektionen	113
8.1.4	Leberresektionen	114
8.1.5	Kolorektale Resektionen.....	116
8.2	Perioperative Begleitung durch auf perioperative Interventionen spezialisierte Fachkräfte...	118
9	Qualitätsindikatoren	120

10	Tabellenverzeichnis	123
11	Abbildungsverzeichnis	124
12	Literaturverzeichnis	125

Konsultationssfassung

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Allgemein- u.
Viszeralchirurgie (DGAV)



Deutsche Gesellschaft für
Koloproktologie (DGK)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 80
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT), Langversion 1.01, 2023, AWMF-Registernummer: 088-0100L

<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/perioperatives-management-bei-gastrointestinalen-tumoren-pomgat/>; Zugriff am [tt.mm.jjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des

Gesundheitssystemen ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Die vorliegende Langfassung der evidenz- und konsensbasierten S3-Leitlinie "Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT)" enthält einen Überblick über das methodische Vorgehen bei der Leitlinienerstellung sowie Empfehlungen mit Hintergrundtexten zu verschiedenen Aspekten des multimodalen PeriOperativen Managements (mPOM) bei elektiven gastrointestinalen Tumorresektionen.

Zusätzlich zu der Langfassung sind folgende Dokumente verfügbar:

- Kurzversion der Leitlinie mit einer übersichtlichen Darstellung der klinisch relevanten Inhalte
- Leitlinienreport mit einer detaillierten Darstellung des methodischen Vorgehens bei der Entwicklung der Leitlinie
- Evidenzbericht mit einer detaillierten Darstellung der Methodik und Ergebnisse der Evidenzrecherche und -auswertung
- Patientenleitlinie (Laienversion)

Diese Leitlinie sowie alle Zusatzdokumente sind über folgende Seiten abrufbar:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/perioperatives-management-bei-gastrointestinalen-tumoren-pomgat/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/088-0100L>)
- Guidelines International Network (<http://g-i-n.net>)

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Koordination

Prof. Dr. med. Tim Vilz, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn

Professor Dr. Stefan Post, Schwarzwaldstrasse 102, 68163 Mannheim

Methodische Koordination

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Bonn.

Eine Übersicht über die beteiligten Personen finden sich in der nachfolgenden Tabelle

Dr. med. Maria Willis	Methodische Koordination im Leitliniensekretariat, Unterstützung der AG Leiter bei der Erstellung von Entwürfen für die Empfehlungen und Hintergrundtexte sowie Erstellung des Evidenzberichtes
Sophia Soltau	Unterstützung bei der Erstellung des Evidenzberichtes, Erstellung von Evidenztabelle, narrative Zusammenfassungen
Xenia Zoller	Organisatorische Vorbereitung von Kick-Off-Meeting und Konsensuskonferenzen, technischer Support, Kommunikation, administrative Unterstützung

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
AIO Arbeitsgruppe Kolon-Rektum-Dünndarmtumoren in der DKG	Prof. Dr. Gunnar Folprecht
AIO Arbeitsgruppe Ösophagus- /Magenkarzinom in der DKG	Prof. Dr. Markus Möhler
AIO Arbeitsgruppe Pankreaskarzinom in der DKG	Dr. Dirk Waldschmidt
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Darmkrebszentren (AddZ)	Prof. Dr. Stephan Benz
Arbeitsgemeinschaft Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	PD Dr. Reiner Caspari
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	PD Dr. Stefan Wirz
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRIO)	Prof. Dr. Arved Weimann
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Timo Niels
Arbeitskreis Regionalanästhesie der DGAI	Prof. Dr. Thomas Standl
Arbeitskreis Schmerzmedizin der DGAI	PD Dr. Dr. Hans Gerbershagen
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) der DGAV	Prof. Dr. Jörg Kalff
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz (CAAS) der DGCH	Prof. Dr. Stephan Freys
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Colo-Proktologie (CACP) der DGAV	Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Leber-, Galle- und Pankreas (CALGP) der DGAV	Prof. Dr. Christiane Bruns
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Minimal Invasive Chirurgie (CAMIC) der DGAV	Dr. Alexander Buia

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für perioperative Medizin (CAPM) der DGCH	Prof. Dr. Benno Stinner
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft oberer Gastrointestinaltrakt (CAOGI) der DGAV	Prof. Dr. Ines Gockel
Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Intensivmedizin und Notfallmedizin (CAIN) der DGCH	Dr. Rene Wildenauer
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Christian Eckmann
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Prof. Dr. Peter Kienbaum
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Marc Martignoni
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	PD Dr. Henrike Lenzen
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Dirk Arnold
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	Prof. Dr. Julia Hardt
Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaft (DGPTW)	Prof. Dr. Bernhard Elsner
Deutsche ILCO	Erich Grohmann
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)	Prof. Dr. Wolfgang Hartl
Deutsche Schmerzgesellschaft	Prof. Dr. Esther Pogatzki-Zahn
Eingeladenen Fachexperten ohne Mandat	PD Dr. Viola Andresen Dr. Esther Biesel Prof. Mark Coburn Prof. Dr. Jörg Glatzle Dr. Oliver Haase PD Dr. Andreas Hecker Prof. Dr. Martin Hübner Prof. Dr. Bettina Jungwirth PD Dr. Simone Kagerbauer Prof. Dr. Matthias Leschke

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Dr. Franziska Peters Dr. Martin Reichert Prof. Dr. Christoph Reißfelder Prof. Dr. Jörg-Peter Ritz Dr. Benedikt Schick PD Dr. Rosa Schmuck Prof. Dr. Wolfgang Schröder Prof. Dr. Martin Söhle Prof. Dr. Dirk Weyhe Dr. Maria Willis Dr. Konstantinos Zarras
Selbsthilfegruppe Ratgeber Magenkrebs/Speiseröhrenkrebs	Barbara Kade
Selbsthilfegruppe Semi-Colon	Nicola Reents Simone Widhalm

Verglichen mit anderen S3-Leitlinien wurden viele nationale Experten in die Leitlinienarbeit involviert. Dies hat folgende Gründe: Bei der perioperativen Medizin handelt es sich um ein interdisziplinäres und interprofessionelles Thema, in die Behandlung sind entsprechend viele Fachbereiche involviert. Da sich die perioperativen Empfehlungen zwischen den einzelnen viszeralonkologischen Eingriffen in Abhängigkeit des operierten Organs teilweise deutlich unterscheiden, wurden entsprechende Personen mit einer besonderen Expertise in der Chirurgie der einzelnen viszerale Organe für eine Mitarbeit an der Leitlinie angefragt.

1.9.3 Arbeitsgruppen

Die Ergänzung der Arbeitsgruppen um folgende Mitglieder wurde besprochen:

- Kardiologe mit Leitlinienerfahrung für AG1. Vorgeschlagen und angenommen wurde Prof. Matthias Leschke, Esslingen
- Intensivmediziner für AG1
- Für die AG1 wurde ein*e Mitarbeiter*In von Herrn Professor Dr. Zwißler von der LMU München vorgeschlagen. Die Kontaktaufnahme erfolgt durch Professor Hartl
- Herr Prof. Jörg Glatzle (Chirurgie, Konstanz) als zusätzlicher Experte für den Bereich der postoperativen Darmatonie für AG5
- Frau PD Dr. Viola Andreesen (Gastroenterologie, Israelitisches Krankenhaus Hamburg) für AG5 als zusätzliche Expertin für den Bereich Darmatonie
- eine weitere Krankenschwester, die auf perioperative Behandlungskonzepte spezialisiert ist („Fast Track Schwester“) und die beispielsweise die AG 2 oder die AG 6 unterstützt.

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe*
AG 1: Präoperative medikamentöse Interventionen	Prof. Dr. Bettina Jungwirth, Prof. Dr. Matthias Leschke Prof. Dr. Dirk Arnold, Prof. Dr. Wolfgang Hartl, PD Dr. Simone Kagerbauer, Dr. Benedikt Schick, Prof. Dr. Martin Söhle, Dr. Rene Wildenauer
AG 2: Präoperative nicht-medikamentöse Interventionen	Prof. Dr. Bernhard Elsner, Timo Niels, Prof. Dr. Benno Stinner Prof. Mark Coburn, Prof. Dr. Ines Gockel, Barbara Kade, Prof. Dr. Arved Weimann
AG 3: Antibiotikagabe und Darmvorbereitung	Prof. Dr. Christian Eckmann, Dr. Oliver Haase, Dr. Maria Willis Prof. Dr. Stephan Benz, Prof. Dr. Gunnar Folprecht, Prof. Dr. Julia Hardt, Prof. Dr. Jörg Kalff, PD Dr. Henrike Lenzen, Prof. Dr. Marc Martignoni, PD Dr. Rosa Schmuck
AG 4: Nicht-medikamentöse intra- und postoperative Maßnahmen	Dr. Esther Biesel, Prof. Dr. Wolfgang Schröder Prof. Dr. Christiane Bruns, PD Dr. Reiner Caspari, Prof. Dr. Stefan Fichtner-Feigl, Kerstin Paradies, Prof. Dr. Dirk Weyhe, Dr. Konstantinos Zarras
AG 5: Analgesie und Darmatonie	Prof. Dr. Stephan Freys, Prof. Dr. Esther Pogatzki-Zahn PD Dr. Viola Andresen, PD Dr. Dr. Hans Gerbershagen, Prof. Dr. Jörg Glatzle, PD Dr. Andreas Hecker, Prof. Dr. Peter Kienbaum, Prof. Dr. Frank Kullmann, Dr. Martin Reichert, Prof. Dr. Thomas Standl, Dr. Dirk Waldschmidt, PD Dr. Stefan Wirz
AG 6: Bedeutung und Organisation der multimodalen Behandlung	Prof. Dr. Julia Hardt, Dr. Franziska Peters Erich Grohmann, Prof. Dr. Martin Hübner, Prof. Dr. Markus Möhler, Nicola Reents, Prof. Dr. Christoph Reißfelder, Prof. Dr. Jörg-Peter Ritz
*Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert, alphabetische Reihenfolge	

1.9.4 Patientenbeteiligung

Drei Selbsthilfegruppen mit den entsprechenden Patientenvertretern, (Frau Barbara Kade (Selbsthilfegruppe für Speiseröhrenerkrankungen), Frau Nicola Reents und Frau Simone Widhalm (Selbsthilfegruppe Semicolon) sowie Herr Erich Grohmann (Deutsche ILCO), sind aktiv und stimmberechtigt in den Leitlinienentwicklungsprozess eingebunden worden, um die Patientenperspektive adäquat zu vertreten. Alle drei

Selbsthilfegruppen sind in die Ausarbeitung und endgültigen Verabschiedung der Patientenleitlinie ebenfalls involviert.

1.9.5 **Methodische Begleitung**

- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement)
- Dr. Markus Follmann, MPH, MSc (Leitlinienprogramm Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (Leitlinienprogramm Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)
- Gregor Wenzel (Leitlinienprogramm Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.)

Konsultationsfassung

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AI	Anastomoseninsuffizienz
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD	Clavien-Dindo
CI	Konfidenzintervall
CPAP	Continuous positive Airway Pressure
CPET	kardiopulmonalen Belastungstest
d	Tage (days)
DGCE	delayed gastric conduit emptying
DKC	Daikenchuto
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
E-PASS	Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress
EA	Epiduralanalgesie
ESC	European Society of Cardiology
FEV1	Einsekundenkapazität (engl.: Forced Expiratory Volumen in 1 second)
GI	gastrointestinal
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HCC	Hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA
ICG	Indocyaningrün
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Erläuterung
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
MACE	major adverse cardiac event
MBP	mechanische Darmvorbereitung
MD	mean difference
MINS	Myocardial Injury in Non-Cardiac Surgery
MPH	Master of Public Health
mPOM	Multimodales perioperatives Managementkonzept
NG	NICE Guideline (National Institute for Health and Care Excellence, UK)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK1	Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten
NNH	number needed to harm
NNT	number needed to treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
oAB	orale Antibiotika
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OR	Odds Ratio
P-POSSUM	Portsmouth-POSSUM
PAP	perioperative Antibiotikaprophylaxe
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
POI	postoperativer (paralytischer) Ileus
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen
POPF	postoperativer Pankreasfisteln

Abkürzung	Erläuterung
POSE	Peri-interventional Outcome Study in the Elderly
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity
PRA	peripheres Regionalanalgiesieverfahren
PROs	Patient Reported Outcomes
RCRI	Revised Cardiac Risk Index
RR	Relatives Risiko
SA	Systemische Schmerztherapie
SAE	Severa adverse event, schweres unerwünschtes Ereignis
SDD	selektive Darmdekontamination
SMD	standardized mean difference
SORT	Surgical Outcome Risk Tool
SPICE	Survival and prognosis investigation of Crataegus extract
SR	Systematischer Review
SRS	Surgical Risk Score
SSI	surgical site infection
TAP	Transversus abdominis plane
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TIVA	totalintravenöse Anästhesie
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (eng.: Union for International Cancer Control)
VC	Vitalkapazität
vs.	versus
WHO	World Health Organization
EK	Expertenkonsens

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die S3-Leitlinie "Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT)" mit den enthaltenen Handlungsempfehlungen soll das prä-, intra- und postoperative Management bei der Resektion gastrointestinaler Tumoren verbessern und insbesondere die interdisziplinäre und multiprofessionelle Zusammenarbeit standardisieren und vereinfachen. Dies erfolgt durch die Schaffung multimodaler perioperativer Behandlungskonzepte, stratifiziert nach Organsystem und Art der durchgeführten Operation. Vorrangige Ziele sind die Erstellung von einheitlichen Empfehlungen, die nachweislich die Morbidität und Mortalität nach gastrointestinalen Tumorresektionen reduzieren und somit auch einen Einfluss auf das Überleben haben.

Die Empfehlungen sollen zudem Eingang finden in die auf der Leitlinie aufbauenden, laienverständlichen Patientenleitlinie. Die Entwicklung von Qualitätsindikatoren soll darüber hinaus zur Messung einer Verbesserung der perioperativen Versorgung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren beitragen.

2.1.2 Adressaten

Als Patientenzielgruppe sind alle erwachsenen Patienten definiert, die sich aufgrund eines gastrointestinalen oder hepatopankreatobiliären Malignoms einer elektiven Operation unterziehen müssen. Es ist hierbei nicht relevant, ob der Eingriff in kurativer oder palliativer Intention erfolgt.

Die S3-Leitlinie richtet sich an ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsversorger, die Patienten mit gastrointestinalen Tumoren perioperativ behandeln und betreuen: Ärzte der Fachrichtungen Allgemein- und Viszeralchirurgie, Anästhesie, Schmerztherapie, Onkologie, Ernährungsmedizin, Rehabilitationsmedizin sowie Sportmedizin. Darüber hinaus richtet sich diese Leitlinie an alle Professionen und Disziplinen, die in die perioperative Behandlung von Patienten mit einem gastrointestinalen Tumor eingebunden sein sollten, beispielsweise in der Therapie und Begleitung (u.a. Stomatherapie, Palliativmedizin, Pflegepersonal, insbesondere mPOM Fachkräfte, Physiotherapeuten). Des Weiteren dient die Leitlinie zur Information für alle weiteren Fachrichtungen und Disziplinen, die im perioperativen Verlauf in die Behandlung der Patienten involviert werden. Weiterhin kann die POMGAT Leitlinie Kosten- und Entscheidungsträgern sowie Qualitätssicherungseinrichtungen als Orientierung im Themenfeld dienen.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre festgelegt. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die Leitlinienadresse gesendet werden:

pomgat@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, wurde im Vorfeld ein Methodenprotokoll zur Evidenzaufarbeitung für die Leitlinie veröffentlicht. Detaillierte Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Erstellung der Leitlinie sind im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargestellt. Diese sind frei zugänglich, zum Beispiel auf der Website des [Leitlinienprogramms Onkologie](#) und auf der Website der [AWMF](#).

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Für die Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde der GRADE-Ansatz verwendet. Dieser bietet ein konsistentes und transparentes System mit klar definierten Kriterien zur Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz je Endpunkt [1].

Die folgenden Kriterien werden bei der Bewertung der Evidenz berücksichtigt, wobei die ersten fünf zu einer möglichen Herabstufung des Vertrauens in die Evidenz führen, während die letzten drei das Vertrauen potenziell erhöhen können:

- Risiko für Bias (Verzerrungsrisiko)
- Inkonsistenz
- Indirektheit
- Unzureichende Präzision der geschätzten Effekte
- Hinweis auf Publikationsbias
- Nachweis eines besonders großen Effekts
- Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Vorhandensein plausibler Confounder oder anderer Verzerrungen

Diese Bewertung führt zu einer Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, die in einem vierstufigen System ausgedrückt wird:

- Hohe Vertrauenswürdigkeit: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Moderate Vertrauenswürdigkeit: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
- Niedrige Vertrauenswürdigkeit: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
- Sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

2.2.2 Schema der Empfehlungsggraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel [1.9.2](#)) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen

(Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen die Bewertung nach GRADE (siehe [2.2.1](#)) sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	95-75% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

2.2.3 Statements

Statements sind Darstellungen oder Erläuterungen bestimmter Sachverhalte oder Fragen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung. Sie werden analog zum Vorgehen bei Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens verabschiedet und können sich entweder auf Studienergebnisse oder auf Expertenmeinungen stützen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, die nicht auf einer systematischen Durchsicht der verfügbaren Evidenz, sondern auf einem Expertenkonsens der Leitliniengruppe beruhen, werden als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Die angegebene Konsensstärke (Prozentsatz der Zustimmung der Leitliniengruppe gemäß untenstehender Tabelle) spiegelt das Ausmaß der Zustimmung der beteiligten

Experten wider. Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in der Tabelle zur Empfehlungsgraduierung.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Alle an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Personen haben zu Beginn oder spätestens während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten über die dafür vorgesehene [Online-Plattform der AWMF](#) Online-Plattform der AWMF abgegeben. Diese wurden vor der Konsensuskonferenz im Oktober nochmals aktualisiert. Die offengelegten Interessenserklärungen einschließlich des Bewertungsergebnisses sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt.

Die Bewertung der Interessen aller an der Leitlinienentwicklung Beteiligten erfolgte durch eine Arbeitsgruppe bestehend aus Professor Dr. med. Stefan Post, Professor Dr. med. Tim Vilz sowie Dr.med. Maria Willis gemeinsam mit der DKG (Dr. med. Markus Follmann).

Der Umgang mit Interessenkonflikten erfolgte gemäß des [AWMF-Regelwerks](#):

- Um die größtmögliche Vertrauenswürdigkeit der Leitlinienempfehlungen zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass die Koordinatoren des Leitlinienprojekts keine thematisch relevanten Interessenkonflikte haben.
- Mitglieder der Leitliniengruppe mit geringen Interessenkonflikten (z. B. Erhalt von Drittmitteln aus der Industrie für Vorträge oder Autorenschaft) durften keine Führungsrolle übernehmen, wie z. B. den alleinigen Vorsitz einer Arbeitsgruppe oder die Hauptverantwortung für die Evidenzaufbereitung zu einer Fragestellung. Eine Führungsrolle durfte übernommen werden, sofern eine zweite Person ohne jeglichen Interessenkonflikt zusätzlich an der Leitung der Arbeitsgruppe beteiligt ist.
- Mitglieder der Leitliniengruppe mit moderaten Interessenkonflikten (Beirats- oder Beratertätigkeiten sowie Erhalt von Drittmitteln aus der Industrie in verantwortlicher Position) dürfen nur als beratende, nicht stimmberechtigte Experten an der Konsensbildung teilnehmen.
- Personen mit hohen Interessenkonflikten (Eigentümerinteresse) durften nicht an den Beratungen der Leitliniengruppe teilnehmen, konnten aber auf Wunsch ihr Wissen in Form von schriftlichen Kommentaren einbringen.

Die externe, unabhängige Moderation des formalen Konsensfindungsprozesses sowie die interdisziplinäre Erarbeitung der Leitlinie und deren öffentliche/fachliche Überprüfung in der Konsultationsphase sind weitere Aspekte, die eine unerwünschte

Beeinflussung durch Interessenkonflikte reduzieren und das Vertrauen in die ausgesprochenen Empfehlungen stärken sollen.

Redaktioneller Hinweis

An dieser Stelle möchten wir allen Beteiligten für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken!

Geschlechtsneutrale Formulierung: Zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise in dieser Leitlinie verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit als geschlechtsneutral zu verstehen.

Konsultationssfassung

3 Hintergrund und Geschichte der modernen perioperativen Medizin

Malignome zählen insbesondere im höheren Alter zu den häufigsten Erkrankungen und sind in Deutschland für 25% aller Todesfälle verantwortlich. Insbesondere die Malignome des Gastrointestinaltraktes zählen mit ca. 112.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufigsten Tumorentitäten. Der einzig kurative Therapieansatz ist in der Regel ein viszeralchirurgischer Eingriff mit vollständiger Entfernung des Tumors und der lokoregionären Lymphknoten. In diese Zahlen noch nicht berücksichtigt sind Operationen aufgrund von Lebermetastasen: Auch hier ist die Zahl der Operationen in den letzten Jahren stetig steigend, die Indikation zur Metastasenresektion wird immer mehr erweitert. Dies lässt sich vor allem damit begründen, dass beispielsweise beim kolorektalen Karzinom selbst bei synchronen Lebermetastasen in einem Viertel der Fälle noch eine Heilung durch eine Metastasektomie erreicht werden kann [2]. Jedoch handelt es sich sowohl bei der Operation des Primarius als auch bei der Resektion von Lebermetastasen häufig um Operationen größeren Ausmaßes, die mit einer signifikanten perioperativen Morbidität und Mortalität sowie einer langen Krankenhausverweildauer einhergehen.

1995 wurde von Henrik Kehlet erstmalig ein multimodales perioperatives Behandlungskonzept für Patienten mit Kolonkarzinom beschrieben und als „Fast Track Chirurgie“ titulierte [3], [4], [5]: Statt des traditionellen perioperativen Behandlungskonzeptes mit langer präoperativer Nüchternheitsphase (> 12h), mehrtägiger postoperativer Nahrungskarenz inklusive parenteraler Ernährung, Bettruhe etc. durften die Patienten bis zwei Stunden vor der OP klare Flüssigkeiten konsumieren, intraoperativ wurde auf atraumatische OP-Techniken sowie eine bedarfsgerechte Flüssigkeitssubstitution Wert gelegt, postoperativ auf Früh-Mobilisation, raschen Kostenaufbau und optimierte Schmerztherapie. Auf intraabdominelle Drainagen, zentralvenöse Zugänge und Blasenkatheter wurde in Gänze verzichtet [5], [6]. Mit diesen Maßnahmen konnte Kehlet Morbidität, Mortalität und postoperative Krankenhausverweildauer drastisch senken ohne Inkaufnahme einer erhöhten Wiederaufnahmerate. Weiterhin wurde das perioperative Wohlbefinden der Patienten gesteigert [7].

In den folgenden Jahren wurde das von Kehlet etablierte Konzept vielfach modifiziert und um weitere Bausteine ergänzt. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass sowohl eine intensiviertere perioperative psychoonkologische Betreuung als auch körperliche Aktivität nicht nur das kurzfristige perioperative, sondern auch das langfristige onkologische Outcome nach Resektion gastrointestinaler Malignome verbessern [8], [9].

Mittlerweile existieren erste Studien, in denen verschiedene präoperative Maßnahmen unter dem Begriff der Prähabilitation subsummiert sind: Hierzu gehören beispielsweise intensive Physiotherapie, Behandlung einer bestehenden Malnutrition sowie Nikotin- und Alkoholkarenz mit dem Ziel, den Patienten bestmöglich auf die anstehende OP vorzubereiten [10].

Eine weitere wichtige Rolle zur Optimierung des postoperativen Outcomes spielt die Art des OP-Zuganges [11]. So konnte gezeigt werden, dass Patienten nach minimalinvasiver im Vergleich zur konventionellen (via Bauchschnitt) Chirurgie einen günstigeren postoperativen Verlauf, weniger perioperativen Stress, eine verbesserte

Immunantwort und eine kurze Krankenhausverweildauer haben [11], [12]. Besonders eindrucksvoll waren die Ergebnisse der Studien, wenn minimalinvasive Chirurgie in ein mPOM integriert war [13].

Die ursprünglichen fünf Bausteine des Fast-Track-Konzepts sind inzwischen um weitere Maßnahmen ergänzt worden, so dass bis zu 25 verschiedene mPOM-Elemente beschrieben werden [14].

Interessanterweise zeigt sich in vielen Studien bei Patienten mit großen abdominalchirurgischen Eingriffen neben dem besseren kurzfristigen Outcome insbesondere bei den multimodalen perioperativen Behandlungspfaden (bzw. einzelnen Bausteinen) eine bessere perioperative Immunantwort mit verringerter Immunsuppression verglichen mit traditionellen perioperativen Konzepten [11], [12]. Zusätzlich werden weitere immunmodulierende Faktoren (Hypothermie, Angst...) positiv beeinflusst (Abbildung 1, [15]).

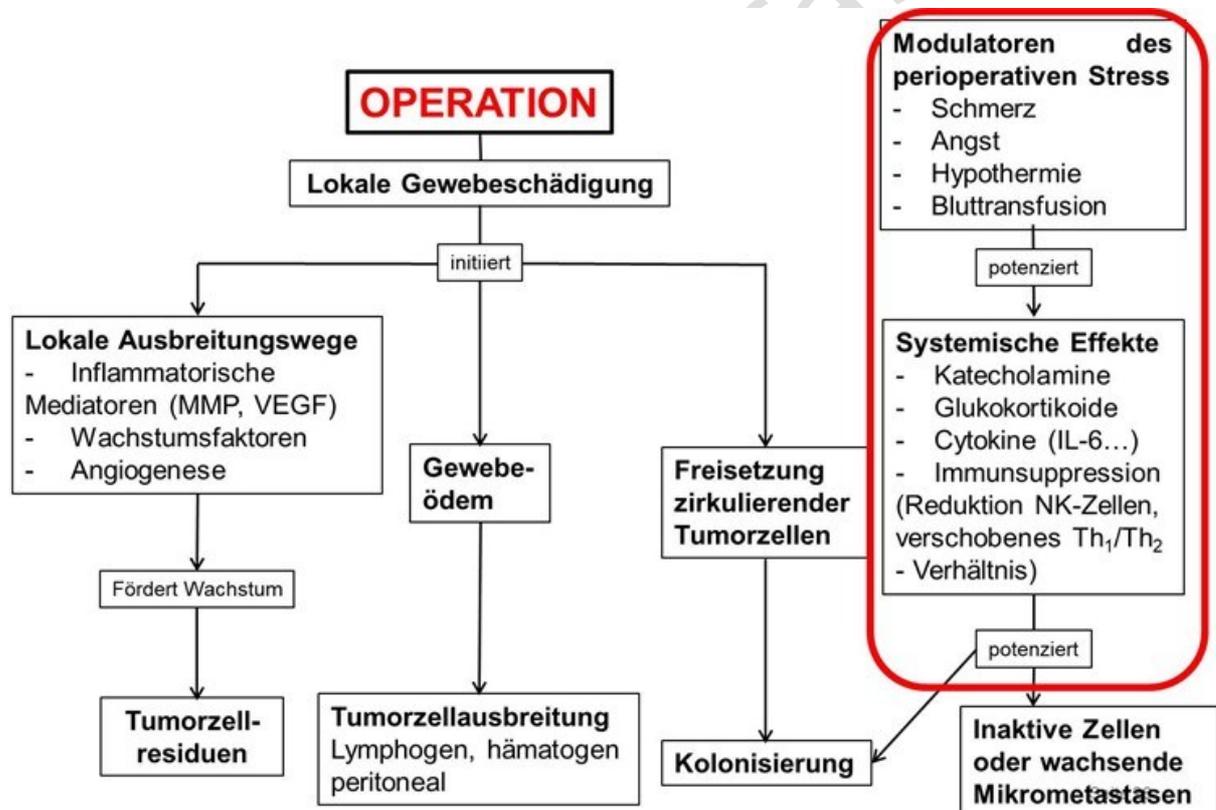


Abbildung 1: Chirurgische Eingriffe führen zu einer perioperativen Immunsuppression und erhöhen das Metastasierungsrisiko [Hiller, JG et al. 2018]

Unter Berücksichtigung dieser Faktoren liegt der Gedanke nahe, dass Patienten mit der Notwendigkeit einer onkologischen abdominalchirurgischen Operation unter optimierten perioperativen Behandlungskonzepten ein besseres onkologisches Outcome haben könnten. Weiterhin ist bekannt, dass durch das Auftreten einer postoperativen Komplikation eine schlechtere Immunantwort resultiert und sich das onkologische Outcome verschlechtert [16].

Daher waren die Registeranalysen von Gustafsson und Kollegen folgerichtig: Insgesamt wurden über 900 Patienten aus einer prospektiv geführten Datenbank

analysiert mit der Fragestellung, ob eine hohe Adhärenz an das von Kehlet etablierte Behandlungskonzept mit einem besseren 5-Jahresüberleben (5-JÜR) nach onkologischer Kolorektalchirurgie einhergeht. Letztlich konnte gezeigt werden, dass eine Compliance von mehr als 70 % mit einer Reduktion des Tumor-assoziierten Todes von über 40% einhergeht. Als unabhängige Prädiktoren für ein besseres 5-JÜR wurde die Bausteine „frühzeitiger Kostenaufbau“ und „intraoperative Flüssigkeitsrestriktion“ gesehen [17], [18]. Ebenfalls ein verbessertes onkologisches Outcome nach Operationen eines kolorektalen Karzinoms konnte im Rahmen der 2019 publizierten, prospektiven Studie von Pisarska et al nachgewiesen werden: Verglichen wurden Patienten mit einer Adhärenz > 80% (n=241) zu mPOM mit denen mit einer Adhärenz < 80% (n=109). Erneut waren eine verminderte Morbidität und Mortalität sowie eine verkürzte Krankenhausverweildauer bei hoher Adhärenz nachweisbar. Zusätzlich zeigte sich ein verbessertes 3-Jahresüberleben. Allerdings ist es interessant, dass selbst in einer Klinik mit einer Datenbank, die spezifisch die Umsetzung der einzelnen Bausteine abfragt und somit das Programm „lebt“, mehr als ein Drittel der Patienten eine Compliance für die verschiedenen perioperativen Maßnahmen von unter 80% aufweisen [19].

Ob sich die positiven Ergebnisse der Studien allerdings durch eine Reduktion des perioperativen Stresses und einer konsekutiv verbesserten Immunantwort in Gänze begründen lassen (Abbildung 1), ist kaum zu klären. Alternativ könnte, bedingt durch eine raschere und bessere postoperative Erholung durch eine optimierte perioperative Behandlung, die Wahrscheinlichkeit eines zeitgerechten Startes einer notwendigen adjuvanten Therapie (innerhalb von acht Wochen postoperativ gemäß der Analyse von Nachiappan [20], sowie einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Komplettierung der Therapie liegen. Letztlich ist die Ursache für das verbesserte Überleben allerdings nur wenig relevant, das Ergebnis ist entscheidend.

Während in der kolorektalen Chirurgie die Vorteile perioperativer Behandlungspfade bereits seit längerer Zeit bekannt sind und standardisierte Protokolle verfügbar sind, hat die breite Implementierung für andere abdominalchirurgische Operationen erst in den letzten Jahren begonnen: So wurde für die onkologische Ösophaguschirurgie erst 2017 die erste größere Metaanalyse veröffentlicht und auch hier eine Reduktion der Krankenhausverweildauer sowie der pulmonalen Komplikationen nachgewiesen [21]. Das erste strukturiertes Protokoll zur perioperativen Medizin bei Ösophagusresektionen wurde erst vor kurzem von der „Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society“ [SS2] publiziert [22]. Ähnlich verhält es sich in der onkologischen Magen Chirurgie: In den erst in den letzten Jahren publizierten größeren Metaanalysen konnte unter mPOM eine Reduktion des perioperativen Stress, eine geringere Morbidität, eine verkürzte Krankenhausverweildauer sowie verringerte Kosten nachgewiesen werden. Voraussetzung für einen Erfolg war auch hier eine stringente Umsetzung des Programmes mit einer Adhärenz über 70% [23]. Aussagen über einen möglichen onkologischen Einfluss gibt es für den oberen Gastrointestinaltrakt bislang nicht.

In der onkologischen hepatopankreatobiliären (HPB) Chirurgie besteht eine zur Chirurgie des oberen Gastrointestinaltraktes (OGI) vergleichbare Situation: Die mPOM-Historie ist vergleichsweise kurz, allerdings wurden insbesondere in den letzten Jahren mehrere Metaanalysen veröffentlicht, die sowohl in der hepatobiliären Chirurgie [24] als auch in der Pankreaschirurgie [25] verminderte Morbidität, raschere Erholung, kürzere Intensivstations- und Gesamt-Verweildauer mit konsekutiver Kosten-Reduktion nachweisen.

Zusammengefasst kann also konstatiert werden, dass in den letzten 15 Jahren nur für wenige Maßnahmen in den operativen Fächern eine so gute Evidenz akkumuliert wurde wie für die mPOM-Prinzipien. Der Bekanntheitsgrad in der chirurgischen Landschaft ist mittlerweile hoch, nationale und internationale Kongresse beschäftigen sich mit diesem Thema. Evaluiert man jedoch die Verbreitung und Etablierung in den Kliniken, muss man erkennen, dass alle darüber sprechen, viele sich mit der Thematik auseinandersetzen, das Konzept in Gänze aber nur in 20-44% der Fälle umgesetzt wird [26], [27]. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass trotz der überzeugenden Evidenz in bis zu 80% der Kliniken mPOM-Programme nicht oder nur unzureichend implementiert ist, was wiederum das Outcome verschlechtert und die Behandlungskosten in die Höhe treibt [28], [29], [30].

Konsultationssfassung

4 Prästationäres Management

4.1 Perioperative Gabe kardial wirksamer Medikamente

4.1	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	<p>Ein präoperatives Neuansetzen einer Betablockade kann aus kardiologischer Indikation heraus für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und manifester Myokardischämie oder Patienten mit 2 oder mehr kardialen Risikofaktoren erwogen werden. Dabei soll ein ausreichender Zeitabstand zur Dosistitration der Betablockertherapie nach Herzfrequenz und Blutdruck vor der geplanten Operation gewährleistet sein.</p> <p>Ein grundsätzliches Neuansetzen einer präoperativen Betablockertherapie sollte nicht erfolgen.</p> <p>Eine bestehende Betablockertherapie soll prä-, peri- und postoperativ weitergeführt werden.</p>	
	Starker Konsens	

4.2	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	<p>Eine antianginöse Therapie mit Nitraten sollte perioperativ fortgeführt werden, da ein Absetzen eine Myokardischämie begünstigen könnte.</p>	
	Starker Konsens	

4.3	Konsensbasiertes Statement	2023
EK	<p>Zum perioperativen Umgang mit Calciumantagonisten bei gastrointestinalen Tumoren existieren keine ausreichenden Literaturdaten, so dass keine Empfehlung formuliert werden kann.</p>	
	Starker Konsens	

Ein grundsätzliches Neuansetzen einer präoperativen Betablockertherapie wird nicht empfohlen. So hat in der POISE-Studie die perioperative Gabe von Metoprolol das Risiko perioperativer Myokardinfarkte gegenüber Placebo reduziert, dafür aber die Rate an Schlaganfällen und Todesfällen erhöht. Nach einer Cochrane-Analyse [31] ist das Vertrauen in die Evidenz schwach, dass eine Vorbehandlung mit Betablockern die Gesamtletalität nach 30 Tagen bzw. die Häufigkeit von Vorhofflimmern und Myokardinfarkt bei Patienten reduziert, die sich einer Resektion eines gastrointestinalen Tumors unterziehen mussten. Die Wahrscheinlichkeit für zerebrovaskuläre Ereignisse und ventrikuläre Arrhythmien war bei Patienten mit und ohne Betablocker-Therapie vergleichbar. Allerdings betrachtete die Cochrane-Analyse

nicht spezifische Patienten-Untergruppen in Abhängigkeit vom Tumorstadium und - Art, und von der Lokalisation des operativen Eingriffes.

Es findet sich lediglich eine retrospektive Datenbankanalyse an prospektiv gesammelten Daten [32], bei der sich bei Patienten, die sich einer Resektion eines gastrointestinalen Tumors unterziehen mussten, eine signifikante Assoziation zwischen einer Vorbehandlung mit Betablockern und einer niedrigeren 30-Tage-Letalität bzw. längeren 1-Jahres-Überlebensrate zeigte. Aus diesen Ergebnissen wurde die Hypothese abgeleitet, dass es von Vorteil sein könnte, eine vorbestehende Betablockertherapie bei Patienten vor Operation eines gastrointestinalen Tumors grundsätzlich weiterzuführen. Ein präoperatives Neuansetzen einer Betablockade kann aus kardiologischer Indikation heraus für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und manifester Myokardischämie erwogen werden, wenn ein ausreichender Abstand - idealerweise eine Woche - zur Operation gegeben ist, um eine Dosistitration der Betablockertherapie nach Ruheherzfrequenz (Ziel 60-70/min) und Blutdruck (RRsyst>100mmHg) zu gewährleisten [33]. Als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten gelten Patienten mit mindestens zwei klinischen Risikofaktoren (nach dem Revised Cardiac Risk Index (RCRI) score: ischämische Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung, Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin von >2mg/dl oder insulinpflichtiger Diabetes mellitus), ferner Patienten mit einem ASA Status von mindestens 3 und Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder nachgewiesener Myokardischämie [34]. Wenn eine Dosistitration nicht gewährleistet ist, wird von einer präoperativen Neueinstellung auf eine Betablockertherapie grundsätzlich abgeraten. Diese Empfehlungen gelten für alle geplanten Operationen unabhängig von der Lokalisation des gastrointestinalen Tumors. Es liegen keine überzeugenden Daten aus randomisierten Studien vor, wonach eine Betablockertherapie die Häufigkeit von MINS (Myocardial Injury in Non-Cardiac Surgery), von thromboembolischen oder vaskulären Ereignissen, bzw. von zerebralen Insulten und neu aufgetretenem Vorhofflimmern günstig beeinflussen könnte.

Die perioperative Gabe von Betablockern reduzierte in kleineren Studien mit verschiedenen intravenös applizierten Betablockern die Rate an neu aufgetretenem Vorhofflimmern [35].

Aufgrund der geringen Patientenzahl, und der damit verbundenen unsicheren Evidenz kann jedoch ein solches prophylaktisches Konzept - außerhalb einer kardiologischen Indikation - nicht empfohlen werden.

Eine antianginöse Therapie mit Nitraten, deren Stellenwert in der klinischen Praxis deutlich gesunken ist, sollte perioperativ fortgeführt werden, da ein Absetzen eine Myokardischämie begünstigen könnte.

Ob Calciumantagonisten das perioperative Outcome verbessern, ist unklar. Eine bestehende Dauertherapie sollte bei antianginöser Indikationsstellung fortgeführt werden [36], bei antihypertensiver Indikation zur Vermeidung von intraoperativen Hypotensionen am Tag der Operation präoperativ aus pragmatischer Sicht ausgesetzt werden.

4.1.1 Statine

4.4	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	<p>Eine bereits präoperativ indizierte und begonnene Statin-Therapie soll peri- und postoperativ fortgeführt werden.</p> <p>Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die sich einem elektiven abdominalchirurgischen Tumoreingriff unterziehen, kann die Einleitung einer Statintherapie zwei Wochen präoperativ begonnen werden.</p>	
	Starker Konsens	

Abdominalchirurgische Eingriffe führen abhängig vom Ausmaß der Operation - durch das operative Gewebstrauma bzw. den operativen Stress zu einer körpereigenen Immunantwort, welche wiederum teilweise als ursächlich für die postoperativen Komplikationen angesehen wird. Diese sogenannten nicht-chirurgischen postoperativen Komplikationen können bei bis zu 30% der Patienten auftreten

[37].

Es wurde postuliert, die Anwendung von HMG-CoA-Hemmern bzw. Statinen könnte neben den bekannten lipidsenkenden Wirkungen auch anti-inflammatorische und protektive immunmodulierende Effekte bewirken. Neben hochwirksamen Statinen wie Atorvastatin und Rosuvastatin gibt es niedrig-wirksame wie Fluvastatin, Pravastatin und Simvastatin. Deren Koronarplaque-stabilisierende Wirkungen (wie Vasodilatation und Endothelmodulation) sind bekannt, eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse von bis zu 30% wird beschrieben [38]. Der volle therapeutische Effekt wird erst nach 4-6 Wochen erreicht, bereits nach 2 Wochen wird jedoch schon eine Effektivität von 75% beschrieben. Spezifisch für das kardiovaskuläre System sind zytokinmedierte kardiomyozyto-toxische Effekte mit Einschränkung der Myokardfunktion, und eine Aktivierung der Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) mit konsekutiven Mikrozirkulationsstörungen. So wird in jüngerer Zeit der myokardiale Schaden nach nicht-kardiochirurgischem Eingriff (MINS) als wichtiger Prädiktor der postoperativen Morbidität betrachtet [39]; im Gegensatz zu den MACE-Ereignissen bei vergesellschafteten ischämischen Symptomen definiert sich MINS als deutlich erhöhter kardialer Biomarker (Troponin) innerhalb von 30 Tagen postoperativ [40].

Die pleiotropen, endothelial-reparativen und immunmodulatorischen Wirkungen der Statine scheinen größere Auswirkungen auf den postoperativen chirurgischen Stress zu haben, da diese Komplikationen sowohl kardiovaskulärer oder inflammatorischer Art sind. Jüngst wurde beschrieben,

dass Statine die Werte proinflammatorischer Zytokine (IL-6 und 8, TNF α) bereits nach 24h senken [41].

Zu den bekannten Nebenwirkungen von Statinen wie Muskelschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Mundtrockenheit, Leberwerterhöhung oder Juckreiz liegen zu der vorliegenden Fragestellung keine wissenschaftlichen Daten vor. Im Sinne von GCP sind diese bei Auftreten klinisch zu beobachten und zu bewerten, häufig ist durch einen Wechsel des Präparats oder der Dosierung Linderung zu erreichen.

Eine Verordnung in Deutschland von Statinen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist bisher nur bei bestehender (atheromatöser) vaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko (>20% Ereignisrate anhand eines Risikokalkulators wie ARRIBA) verordnungsfähig.

Grundsätzlich sieht man in der (spärlichen) Literatur hinsichtlich des Nutzens einer perioperativen Statintherapie zwei Problemfelder: Entweder handelt es sich um eine bereits präoperativ indizierte und begonnene Statin-Einnahme aufgrund eines kardiovaskulären Risikos bzw. Ereignisses oder die Daten sind inkonsistent bezüglich Präparatewahl und Dosierung.

Nur wenige Studien beschreiben eine ausschließlich perioperativ begonnene Therapie: So konnte eine jüngere Arbeit [42] in einem sehr kleinen Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren einen Rückgang der myokardialen Ischämie-Marker nach einer einmaligen perioperativen Gabe von 20mg Rosuvastatin, einem stärkeren Statin, feststellen.

Retrospektive Datenbankanalysen lassen nach Propensity Score Matching eine Assoziation zwischen der Statin-Applikation und einer Reduktion der Krankenhausletalität vermuten: So konnte Peter Lindenauer 2004 bei 708891 US-amerikanischen Patienten eine Verbesserung feststellen (2,1% vs 3,1%; OR 0,62). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Analyse der amerikanischen Veterans Affairs (VA)-Datenbank von 2017 mit über 96000 Patienten, auch hier reduzierte sich die Krankenhausletalität von 2,3% auf 1,8%. Die VISION Studie aus 2016 verglich prospektiv über 15000 Patienten weltweit hinsichtlich der 30 Tage-Inzidenz von MINS und Krankenhausletalität und fand eine absolute 2% Risikoreduktion durch eine vorbestehende Statintherapie heraus. Alle drei Analysen ist jedoch gemein, daß die Dosierung und Art des Präparats sowie die präoperative Therapiedauer sehr stark variierten und natürlich hauptsächlich die kardiovaskulär vorbelasteten Patienten eine Statintherapie bereits erhalten hatten. Zudem spielen vielleicht auch andere Medikamente in gerade diesem Patientengut, wie β -Blocker oder AT1-Hemmer eine zusätzliche Rolle, deren Einfluss nicht abgeschätzt werden kann. Dennoch sind die Ergebnisse gerade im Hinblick auf die Prävention eines kardialen Ereignisses überzeugend. Aufgrund des ausschließlich beobachtenden Studiendesigns sind die Ergebnisse gerade im Hinblick auf die Prävention eines perioperativen kardialen Ereignisses bei Statin-naiven Patienten ohne kardiologische Indikation für eine Statin-Therapie bestenfalls Vermutungen.

Die brasilianische LOAD-Studie von 2017 mit 648 Patienten, welche von den gleichen Autoren der VISION-Datenanalyse publiziert wurde, versuchte nun, Atorvastatin mit einer hohen Priming-Dosis und für 7 Tage nachfolgend perioperativ einem selektionierten Krankengut mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erstmalig zu verabreichen: Hier konnte jedoch keine Reduktion von MACE oder MINS gefunden werden bei leicht reduziertem Auftreten der Endpunkte in der Verumgruppe (16,6%, 18,7%). Interessanterweise zeigte eine Zwischenanalyse hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts (Mortalität, Schlaganfall und MINS) den größten Unterschied an Tag 2.

Neueste viszeralkirurgisch relevante Daten kommen aus dem schwedischen Krebsregister (2020): 11966 an Rektumkarzinomen operierte Patienten wiesen nach Propensity Score Matching eine deutliche Reduktion der 90 Tage Letalität in der Statin-Gruppe auf (0,7% vs 5,5%). Auch die befürchteten postoperativen Komplikationen mit Todesfolge wie Sepsis, Multiorganversagen, respiratorisches

Versagen und MACE durch den operativen Stress und die dadurch erfolgte Immunsuppression traten in Subgruppenanalysen seltener auf.

Ein 2015 publiziertes systematisches Review analysierte 16 RCTs mit 2275 Patienten hinsichtlich Statin-naiver Patienten und dem Auftreten postoperativer kardialer bzw. thrombembolischer Komplikationen – im hauptsächlich koronarchirurgischen Krankengut (nur eine nicht-vaskulären Studie) zeigte sich wie auch in anderen älteren entsprechenden Analysen eine Reduktion von Letalität, MACE und Krankenhausaufenthaltsdauer. Interessant ist die Subgruppenanalyse bei nicht-kardialen Eingriffen: Auch hier war das Auftreten einer myokardialen Ischämie oder die Letalität reduziert. Eine weitere Subgruppenanalyse fand den stärksten Effekt der Statintherapie, wenn diese mehr als eine Woche vor dem operativen Eingriff begonnen worden war.

Ein 2018 publizierter systematischer Review mit 35 RCTs und 8200 Patienten beinhaltete 10 Studien (3502 Patienten) im nicht-kardiochirurgischen, aber mithin vaskulären Krankengut und 24 Studien mit 4101 Statin-naiven Patienten. Unterschiedliche Therapieschemata, Dauer der präoperativen Statin-Therapie, Wahl des Präparats und dessen Dosierung führten zu einer hohen Heterogenität innerhalb der ausgewerteten Daten. Einige Ergebnisse verdienen trotz ausgeprägtem Bias Erwähnung: Die Rate

einer postoperativen myokardialen Ischämie war im nicht-kardiochirurgischen Krankengut niedriger in der gesamt-Statin-Gruppe (OR 0,44; 95% KI 0,30 bis 0,64; NNT=36). In einer weiteren Analyse war dieser Effekt unabhängig davon zu beobachten, ob die Patienten präoperativ bereits chronisch mit Statinen vorbehandelt waren (OR 0,37; 95% KI 0,21 bis 0,67), oder ob es sich um Statin-naiven Patienten handelte (OR 0,49; 95% KI 0,30 bis 0,81).

Im Gegensatz dazu zeigte sich keine Verbesserung nach Beginn einer Statintherapie bei kardiochirurgischen Patienten. Ein akutes Nierenversagens kam bei kardialen Eingriffen häufiger vor, wenn diese Statine erhielten (RR 1,15; 95% KI 1,00 bis 1,31; NNH=40). Eine zusätzliche Erhöhung der Letalität konnte jedoch nur dann identifiziert werden, wenn Studien mit geringem Bias ausgewertet wurden (NNH=181). Ansonsten fand sich kein Unterschied in diesem Endpunkt.

In den aktuellen ESC-Empfehlungen von 2022 wird, wie auch in den bisherigen amerikanischen und europäischen Empfehlungen, der routinemäßige Beginn einer Statin-Therapie nicht empfohlen. Eine bereits begonnene Statin-Therapie sollte perioperativ fortgeführt werden. Im Falle einer entsprechenden (kardio-vaskulären) Indikation sollte die Therapie mindestens zwei Wochen vorher begonnen und postoperativ fortgeführt werden [\[43\]](#).

4.1.2 ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten

4.5	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	<p>Patienten unter einer Dauertherapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern (Sartane) sollten diese perioperativ fortsetzen mit folgender Ausnahme: Nur am Morgen der Operation (bzw. in den 24h davor) sollte auf eine Einnahme der o.g. Medikamente verzichtet werden, da andernfalls häufiger mit intraoperativen Blutdruckabfällen zu rechnen ist.</p> <p>Bei kardial stabilen Patienten mit einer frisch diagnostizierten linksventrikulären Herzinsuffizienz (und keiner vorbestehenden Therapie mit ACE-Hemmern/Sartanen) kann erwogen werden die Operation zur Eindosierung von ACE-Hemmern/Sartanen um mindestens eine Woche zu verschieben. Dies sollte von Fall zu Fall entschieden werden.</p>	
	Starker Konsens	

ACE-Hemmer und Angiotensin II Rezeptorblocker (Sartane) haben einen festen Stellenwert in der Therapie von arterieller Hypertension und Herzinsuffizienz [44], [45], [33]. Sie gehören zu den häufigsten Medikamenten, die Patienten perioperativ einnehmen und es stellt sich die Frage, ob sie perioperativ abgesetzt werden sollen oder nicht. Hollmann et al. [46] haben dies in einem systematischen Review untersucht und hierzu die Ergebnisse von 9 Studien mit insgesamt mehr als 6.000 Patienten herangezogen. Das Patientengut, auf das sich die POMGAT-Leitlinie bezieht, ist im Rahmen der VISION-Studie [47], in das systematische Review von Hollmann et al. mit eingeflossen und hat – auf Grund der hohen Patientenzahlen – dessen Ergebnisse maßgeblich beeinflusst.

Demnach führte ein perioperatives Absetzen von ACE-Hemmern bzw. Sartanen zu keiner Steigerung von Mortalität oder schwerwiegenden kardialen Komplikationen. Umgekehrt führte die Weitergabe auch am OP-Tag zu einem häufigeren Auftreten von intraoperativen Blutdruckabfällen als bei Patienten, die die Einnahme in den 24h vor der OP pausiert hatten [46]. Daher sprechen wir die konsensbasierte Empfehlung aus, am Morgen der Operation (bzw. in den 24h davor) die Einnahme von ACE-Hemmern und Sartanen zu pausieren.

ACE-Hemmer und Sartane senken die Mortalität bei Herzinsuffizienz, daher wird ihr Einsatz in den entsprechenden Leitlinien empfohlen [44]. Unklar ist jedoch, ob sich das perioperative Absetzen von ACE-Hemmern bzw. Sartanen negativ auf eine vorbestehende Herzinsuffizienz auswirkt. Hollmann et al. geben hierzu – auf Grund der unzureichenden Datenlage – keine Empfehlungen ab [46]. Unbekannt ist weiterhin, wie mit Patienten zu verfahren ist, bei denen im Rahmen der präoperativen Evaluation erstmals eine Herzinsuffizienz festgestellt wurde und die noch nicht auf einen ACE-Hemmer / Sartan eingestellt sind. Die European Society of Cardiology (ESC) und die European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) empfehlen in ihrer gemeinsamen Leitlinie aus dem Jahr 2014, das Eindosieren von ACE-Hemmern bzw. Sartanen mindestens 1 Woche vor der Operation bei kardial stabilen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion zu erwägen [48]. Mangels Evidenz beruht diese Empfehlung auf einem Expertenkonsens [43]. Letztendlich bleibt es eine Einzelfallentscheidung, ob bei einer frisch diagnostizierten Herzinsuffizienz eine

Verschiebung einer Operation zwecks Eindosierung von ACE-Hemmern bzw. Sartanen gerechtfertigt ist oder nicht.

Bei der Gabe von Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) ist häufiger mit dem Auftreten von arteriellen Hypotensionen zu rechnen als bei ACE-Hemmern [49], über die perioperativen Wirkungen und Nebenwirkungen von ARNI liegen bislang keine Daten vor.

4.2 Präoperative und intraoperative Einmalgabe von Kortikosteroiden

4.6	Konsensbasiertes Statement	2023
EK	Eine Empfehlung zur perioperativen Verabreichung von Glukokortikoiden in der gastrointestinalen Tumorchirurgie kann aufgrund heterogener Studienlage außerhalb der Indikation zur PONV-Prophylaxe grundsätzlich nicht gegeben werden.	
	Starker Konsens	

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	In der Pankreas- und Leberchirurgie kann eine perioperative Glukokortikoidgabe erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Schwerwiegende negative Effekte von perioperativen Steroidgaben sind, bis auf eine fraglich erhöhte Rate von Anastomoseninsuffizienzen in der Ösophaguschirurgie, nicht beschrieben. Die Datenlage bezüglich eines positiven oder negativen Einflusses von Steroiden auf Rezidiv- und Metastasierungsraten bleibt unklar.

Insgesamt erscheint die Anwendung von niedrig dosierten Steroiden unbedenklich, solange der perioperative Blutzuckerspiegel engmaschig überwacht und eingestellt wird [50], [51].

Die klinischen Effekte perioperativer Steroidgaben aus anderer Indikation als der PONV-Prophylaxe, die in einer eigenen Empfehlung behandelt wird, sind aufgrund der unzureichenden Studienlage nicht eindeutig, obwohl ein positiver Einfluss auf inflammatorische Laborparameter beschrieben wird. Daher kann keine grundsätzliche Empfehlung für den Einsatz perioperativer Glukokortikoide vor allem in der Ösophagus- und Kolorektalchirurgie gegeben werden. In der Leber- und Pankreaschirurgie weisen neuere monozentrische Studien auf positive Effekte hin [52], [53].

Ösophaguschirurgie:

Bei Ösophagusresektionen konnte eine retrospektive Studie an 980 Patienten zwar nicht mit einem Unterschied in Gesamtkomplikationen, jedoch nach Propensity-Score-Matching eine höhere Rate an Anastomosendehiszenzen nach Hydrocortisongabe assoziiert werden [54]. Demgegenüber stehen eine ältere Metaanalyse von Weijs et al., in der keine Unterschiede hinsichtlich pulmonaler Komplikationen, Anastomoseninsuffizienzen und Infektionen beschrieben wird [55], sowie eine weitere von Engelman et al., in der nach Applikation von Methylprednisolon sogar weniger Anastomosenlecks sowie eine geringere Rate von Sepsis und infektiösen Komplikationen nachgewiesen werden konnte [56]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Resultate kann zum Einfluss der Steroidgabe auf das Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen keine definitive Aussage gemacht werden.

Kolorektalchirurgie:

Ein genereller positiver Einfluss präoperativer Steroidgabe auf die systemische Inflammation – ausgedrückt durch inflammatorische Laborparameter – beim kolorektalen Karzinom wird von McSorley et al. berichtet [57], [58]). Eine Meta-Analyse zeigte zwar eine geringere Dauer des Krankenhausaufenthalts nach Steroidgabe [59], muss allerdings aufgrund heterogener Studienbedingungen und kleiner Fallzahlen kritisch betrachtet werden. In einer kleineren Arbeit wird eine erhöhte Rate an Fernrezidiven nach Dexamethasongabe beobachtet [60].

Leberchirurgie:

Bei Leberresektionen wurde ein positiver Einfluss auf inflammatorische Laborparameter, jedoch kein Unterschied im klinischen Outcome nachgewiesen [61], [62]. In der bereits erwähnten Metaanalyse von Srinivasa zeigte sich mit den oben genannten Einschränkungen heterogener Studien ein positiver Einfluss auf die Inflammation und eine geringere Komplikationsrate [59]. Eine monozentrische randomisierte Aufarbeitung über sechs Jahre ergab bei 151 Patienten bei einer Dosis von 500mg Methylprednisolon unter anderem eine deutliche Reduktion postoperativer Komplikationen bei erweiterten Leberresektionen [53].

Pankreaschirurgie:

Einzelne monozentrische Studien zeigen Hinweise auf positive Effekte der perioperativen Gabe von Steroiden in der Pankreaschirurgie im Sinne eines Überlebensvorteils [63], [52], weniger infektiöser Komplikationen [63] sowie weniger Pankreasfisteln [64]. Eine Studie zeigt eine geringere Morbidität nach Hydrocortisongabe, beschränkt sich jedoch auf Hochrisikopatienten mit mehr als 40% Azini im histologischen Präparat entlang der Transektionslinie [65].

Insgesamt ist trotz der überwiegend berichteten positiven Effekte von Glukokortikoiden in der Leber- und Pankreaschirurgie die Aussagekraft der vorliegenden Studien eingeschränkt aufgrund heterogener Bedingungen hinsichtlich der verwendeten Steroide, Dosierungen und Studienbedingungen sowie unterschiedlicher Endpunkte.

4.3 Prähabilitation

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	<p>Die Empfehlung zur Erhaltung und Verbesserung körperlicher Aktivität, ausgewogener Ernährung und Nikotin-/Alkoholverzicht vor einer Tumoroperation ist als internationaler Standard anzusehen.</p> <p>Auf eine darüber hinausgehende intensiviertere ressourcenaufwändige Prähabilitation mit strukturierten Programmen kann verzichtet werden.</p>	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	<p>[66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Mortalität: Kein Effekt (OR 1,04; 95% KI 0,51 bis 2,12)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Komplikationsrate (global): Kein Effekt (OR 0,79; 95% KI 0,60 bis 1,02)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Komplikationsrate (pulmonal): Fragliche Reduktion (OR 0,59; 95% KI 0,33 bis 1,06)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Komplikationen (Clavien-Dindo > 2): Kein Effekt (OR 0,79; 95% KI 0,44 bis 1,40)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -0,07 Tage; 95% KI -0,57 bis 0,44)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Verweildauer auf Intensivstation: Kein Effekt (MD -0,02; 95% KI -0,54 bis 0,49)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Gangausdauer: Verbesserung der Gangausdauer (MD 36,08 m; 95% KI 20,95 bis 51,20)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Lebensqualität: Kein Effekt (SMD 0,34; 95% KI -0,54 bis 1,21)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Depression Kein Effekt (MD 0,22 HADS-Punkte; 95% KI -1,41 bis 1,85) ⊕⊕⊖⊖: Krankenhausbedingte Angst: Kein Effekt (MD -0,15 HADS-Punkte; 95% KI -0,97 bis 0,67)</p>	
	Konsens	

Eine multimodale Prähabilitation besteht häufig trimodal aus Bewegungs- und Ernährungstherapie sowie einer psychologischen Intervention. Oftmals wird ein Zeitraum von vier bis sechs Wochen prästationär, u. a. bei vorausgehender neoadjuvanter Behandlung, für die Prähabilitation genutzt. In den untersuchten Studien wurden im Interventionsarm regelhaft spezielle Programme eingesetzt, in denen die Patienten unter individueller Anleitung bei Aufwendung von erheblichen personellen und materiellen Ressourcen (individuelle Bewegungs-/Physiotherapie, individuelle Ernährungsoptimierung und individuelle psychologische Begleitung) gesondert geführt wurden.

Für den Vergleich von intensivierter Prähabilitation mit der Standardtherapie bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren wurden vier aktuelle systematische Übersichtsarbeiten, sechs aktuelle randomisierte Studien und ein Umbrella Review eingeschlossen.

Dazu wurde die Metaanalyse von Waterland et al. 2021 [66] mit 21 zwischen 1991 und August 2020 durchgeführten randomisierten Studien mit insgesamt 1.700 Teilnehmern durch die Ergebnisse einer Intervallrecherche mit sechs randomisierten Studien aktualisiert [67], [68], [69], [70], [71], [72]. Eine Subgruppenanalyse erfolgte mit gezieltem Einschluss von Risikopatienten unabhängig von der Operation und Tumorentität. Molenaar et al. 2022 [73] schlossen in ihren aktuellen systematischen Cochrane Review zur Prähabilitation bei überwiegend laparoskopisch operierten Patienten mit nicht metastasiertem kolorektalem Karzinom drei kanadische bis Januar

2021 publizierte RCT mit insgesamt 250 Patienten (Prähabilitation n=130) ein. Hierbei erhielten die Kontrollpatienten in den drei von Molenaar et al. eingeschlossenen kanadischen Studien die über vier Wochen dauernde trimodale Prähabilitation (Ernährung, körperliche Übungen und psychologische Intervention) erst nach der Operation ("Prehabilitation versus Rehabilitation"). Es fehlt jedoch die RCT von Berkel et al. 2022 [67]. Die Ergebnisse zeigten: Nach der Prähabilitation fand sich präoperativ eine klinisch relevante funktionelle Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke. Das Vertrauen in die Evidenz für die präoperative Gehstreckenverbesserung wurde bei einem hohen Risiko für Bias (RoB) als moderat eingestuft. Postoperativ fand sich für die Prähabilitation eine funktionelle Verbesserung im 6-Minuten Gehstest nach 4 und 8 Wochen. Auch dieses Vertrauen in die Evidenz wurde bei hohem RoB, fehlender Präzision und Inkonsistenz als gering bis sehr gering eingestuft. Die Patienten mit Prähabilitation hatten nicht weniger Komplikationen (RR 0,95; 95% KI 0,70 bis 1,29; 3 Studien; n=250) und nicht weniger Vorstellungen in der Notaufnahme (RR 0,72; 95% KI 0,39 bis 1,32; 3 Studien; n=250; hohes RoB und fehlende Präzision, geringe Evidenz). Es zeigte sich kein Effekt bei der Wiederaufnahmerate nach der Operation (RR 1,20; 95% KI 0,54 bis 2,65; 3 Studien; n=250). In den eingeschlossenen Studien wurde kein Unterschied zwischen der Lebensqualität und der Krankenhausverweildauer mitgeteilt. In der randomisierten Studie von Berkel et al. 2022 [67] wurden Patienten ≥ 60 Jahren mit kolorektalem Karzinom und einem Score ≤ 7 VSAQ (Veterans-Specific-Activity-Questionnaire) für die Prähabilitation vs Standardbetreuung randomisiert. Danach erfolgte der Einschluss in die Studie nach einem kardiopulmonalen Belastungstest (CPET), wenn lediglich eine Sauerstoffaufnahme < 11 ml/kg/min vorlag (n=57); Prähabilitation (n=28), Standardbetreuung (n=29). Die Prähabilitation erfolgte mit einem individualisierten Übungsprogramm über 3 Wochen (3 Sitzungen/Woche). Die Rate postoperativer Komplikationen als primärer Endpunkt war in der Prähabilitationsgruppe niedriger (n=12, 42,9%) vs Standard (n=21, 72,4%, RR 0,59; 95% KI 0,37 bis 0,96, P=0,024).

Dieses Studienergebnis hat die Leitliniengruppe veranlasst, eine Subgruppenanalyse von drei identifizierten Studien mit dezidiertem Auswahl von Risikopatienten durchzuführen [77], [78], [67]. Der bei Berkel gesehene Effekt ließ sich unter Einbeziehung der beiden weiteren Studien nicht reproduzieren (siehe Forschungsfrage).

Insgesamt können die aktuellen Daten keinen Nutzen einer intensivierten ressourcenaufwändigen Prähabilitation für die definierten ausgewerteten Endpunkte belegen.

Die Empfehlung zu Nikotin- und Alkoholverzicht, ausgewogene Ernährung und die Erhaltung/Steigerung körperlicher Aktivität waren in den bewerteten Studien in der Regel schon der Standard im Kontrollarm und ist Mindestanforderung einer präoperativen Patientenanleitung. Aus diesem Standard der Kontrollarme und der moderaten Evidenz für die Verbesserung der 6 Minuten Gehstrecke leitet die Arbeitsgruppe ab, dass Risikopatienten bei der Vorbereitung einer großen Operation partizipativ zu einer ressourcenarmen individualisierten „Prähabilitation“ zu Hause (z.B. Anleitung durch Flyer, einmalige Diät-Beratung, Bewegungs-/Physiotherapie) motiviert werden sollten.

Forschungsfrage

Insgesamt zeigt sich sowohl bei den untersuchten Patientengruppen als auch bei der Art der Interventionen als auch der Länge der Intervention eine große Heterogenität. Daher sollten weitere qualitativ hochwertige Studien mit einer trimodalen Prähabilitation (Optimierung der Ernährung, Psychologische Begleitung, Trainingsplan) definierter Dauer bei vergleichbaren Operationen im Kontext von mPOM durchgeführt werden.

Die von uns durchgeführte Subgruppenanalyse ergab auch bei Risikopatienten keinen Effekt der Prähabilitation auf die Senkung von postoperativen Komplikationen. In der Sensitivitätsanalyse wurde bei Weglassen der stark gepowerten Studie von Carli et al (2020) durchaus ein Effekt beobachtet. So lässt die derzeitige Datenlage die Frage nach möglichen Effekten einer Prähabilitation auf das postoperative Outcome von einheitlich definierten Hochrisikopatienten offen.

Die Differenzierung der Intervention „Prähabilitation“ nach offenen versus minimal invasiven Operationsverfahren ist bisher nicht durchgehend erfolgt.

4.4 Patientenschulung und -beratung hinsichtlich perioperativer Interventionen / Optimierungsmöglichkeiten

4.9	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Eine spezifische Unterweisung hinsichtlich eines multimodalen perioperativen Behandlungskonzeptes sollte bei Patienten vor einer Operation routinemäßig durchgeführt werden.	
Starker Konsens		

Auch wenn die Bedeutung und Gewichtung einzelner Komponenten (Items) von multimodalen perioperativen Behandlungskonzepten (mPOM) noch nicht abschließend geklärt ist [79], [80], spricht die vorhandene Evidenz dafür, dass eine spezifische präoperative Patientenschulung zu einer verbesserten Compliance, frühzeitiger postoperativer Mobilisation, höherer Patientenzufriedenheit und zu einer verkürzten Verweildauer im Vergleich zu keiner Patientenschulung führt.

In einer unizentrischen nicht-randomisierten Studie (n=505) zum Stellenwert einer standardisierten telefonischen Schulung im Rahmen eines mPOM-Programms für Kolorektalchirurgie hatten die 190 Patienten mit Telefonschulung eine kürzere Krankenhausverweildauer (3,0 ± 2,2 vs 3,7 ± 3,2 Tage; p=0,005) [81].

In weiteren Studien aus der Kolorektalchirurgie hatten Patienten mit Schulung (2 präoperative Konsultationen mit einer spezialisierten Pflegekraft) im Rahmen eines mPOM-Programms eine kürzere postoperative Verweildauer als die Kontrollgruppe (Median 5 Tage [2 bis 50] vs Median 8 Tage [2 bis 48]; p=0,001) [82]. In einer follow-up Studie wurden 80 mPOM-Patienten mit spezifischer Schulung verglichen mit 84 mPOM-Patienten ohne Schulung. Geschulte Patienten hatten eine bessere Compliance hinsichtlich postoperativer Mobilisierung und oraler Nahrungsaufnahme und wieder

eine um 2 Tage verkürzte Verweildauer (median 5 Tage [range 2–29] vs 7 Tage [range 2–39], $p < 0,001$; [83]. Die gleiche Gruppe berichtete quasi deckungsgleiche Ergebnisse für 122 Stomapatienten mit deutlich verkürzter Verweildauer nach spezifischer präoperativer Stomaschulung: 6 Tage [2–21] vs 9 Tage [5–45]; $p < 0,001$ [84]. Im Gegensatz dazu konnte eine britische Studie mit 65 Patienten nach Kolorektalchirurgie keinen Vorteil nach Patientenschulung mittels Video (im Vergleich zu Patientenbroschüre) nachweisen [85]. Eine koreanische Studie ($n=118$) untersuchte den Wert einer 2-wöchigen Mobiltelefon-gestützten Information bei Patienten vor geplanter Kolorektalchirurgie und beschrieb Vorteile für die Interventionsgruppe in puncto Lebensqualität, Ängstlichkeit und Depression [86].

Die heterogene Datenlage zur präoperativen Patientenschulung in der Kolorektal-Chirurgie wurde in einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit über 3 Studien mit audio-visuellen Hilfsmitteln, 3 mit Mobiltelefon-gestützten Interventionen und 5 mit persönlicher Schulung zusammengefasst, und ein positiver Effekt auf die Lebensqualität bei Verwendung von Online-Informationstools bzw. auf die Verweildauer bei persönlicher Schulung beschrieben [87]. Eine weitere Übersichtsarbeit über 14 Studien kam zu ähnlichen Resultaten für die präoperative Information vor onkologischer Chirurgie (nicht spezifisch für mPOM): Persönliche Schulung führte zu weniger Ängstlichkeit (5 von 7 Studien), höherer Zufriedenheit (1/1), besserem Wissensstand (3/3) und reduzierten Gesundheitskosten (1/1). Audiovisuelle und Multimedia Interventionen verbesserten die Patientenzufriedenheit (1/1) und den Wissensstand (2/3), wohingegen alleinige Patientenbroschüren keine konsistenten Vorteile erbrachten [88].

Auch die [spanischen Praxisrichtlinien](#) schlussfolgerten aufgrund dieser Daten, dass Patienten vor großen abdominalchirurgischen Operationen mündliche und schriftliche Information erhalten sollten über die perioperative Behandlung, um Zweifel zu zerstreuen und den Patienten zu einem aktiven Partner seiner Behandlung zu machen [89]. Der Inhalt der Information sollte dabei klar formuliert und im perioperativen Behandlungsteam abgestimmt sein.

4.5 Präoperative Evaluation und Risikoeinschätzung

4.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Ein validiertes Risikostratifizierungsinstrument sollte verwendet werden, um die klinische Untersuchung zur Planung der Operation zu ergänzen. Die Ergebnisse der Risikostratifizierung sollten mit dem Patienten besprochen werden, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen.	
GRADE	[90]	
	Starker Konsens	

Eines der primären Ziele der NICE Guideline NG180 stellt die präoperative Evaluation und Risikoeinschätzung dar, um dadurch Patienten mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditäts-Risiko zu identifizieren und zu stratifizieren. Das NICE-Komitee kam zu dem Schluss, dass Risikostratifizierungsinstrumente wie z.B. POSSUM, P-POSSUM,

NSQIP, E-PASS und der SRS* einen angemessenen Grad der Genauigkeit in Bezug auf die Mortalität (Median C-Statistic von ca. 85%) zeigten. In Bezug auf die Morbidität stellten sich die Risikostratifizierungsinstrumente weniger akkurat dar. Die Aussagekraft ist limitiert, da die Qualität der Evidenz der einbezogenen Studien von niedrig bis sehr niedrig reichte und das Risiko für Bias sich als erheblich bis sehr erheblich darstellte. Zudem ist basierend auf der Heterogenität der Studienpopulationen eine Aussage, welches der oben genannten Risikostratifizierungsinstrumente verwendet werden sollte, nicht möglich [90].

Der NICE-Ausschuss war sich einig, dass bei weniger komplexen Eingriffen mit geringerem Risiko als einfacheres Instrument der ASA (American Society of Anaesthesiology) - Status benutzt werden kann, zumal die anderen Instrumente mit einer Vielzahl von Parametern mit einem hohen Erfassungs-Aufwand verbunden sind. Welche Operation als Eingriffe mit geringerem Risiko definiert werden, hat das NICE Komitee nicht festgelegt.

Die präoperative Risikostratifizierung sollte zudem das zunehmende Alter der Patienten zur Resektion gastrointestinaler Tumoren berücksichtigen. Die European Society of Anaesthesiology and Intensive Care überarbeitete 2018 die Guideline „Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery“. In dieser Leitlinie werden Empfehlungen zur präoperativen Evaluierung von nicht-herzchirurgischen Patienten gegeben. Die Sektion „geriatrischer Patient“ beinhaltet zehn Level 1B Empfehlungen (Grade of Recommendation) die die Domänen funktioneller Status, Grad der Unabhängigkeit, Co-/Multimorbidität, Polypharmazie, kognitiver Status, Depression, Delirium, sensorischer Status, Mangelernährung und Frailty umfassen. Die Autoren der Guideline empfehlen, dass die oben genannten Domänen Bestandteil der präoperativen Evaluierung geriatrischer Patienten sein sollten [91]. Ähnlich wie bei der NICE Guideline ist eine Aussage welche spezifischen Tests zur Evaluierung der einzelnen Domänen Anwendung finden sollten, aufgrund der Heterogenität der Studienpopulationen nicht möglich.

Es lässt sich jedoch festhalten, dass ein validiertes Risikostratifizierungsinstrument zur präoperativen Evaluation und Risikoeinschätzung bei komplexen Operationen Verwendung finden sollte, um die klinische Untersuchung zur Planung der Operation zu ergänzen, als auch die Aufklärung und das Empowerment der Patienten zu unterstützen.

5 Präoperatives, stationäres Management

5.1 PONV-Prophylaxe

5.1.1 Medikamentös

5.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A/B	Im Rahmen abdominalchirurgischer Tumoroperationen soll bei Patienten mit Risikofaktoren eine PONV-Prophylaxe erfolgen. Hierfür sollte eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Medikamentenklassen verwendet werden, für die ein hohes oder zumindest moderates Vertrauen in die Evidenz besteht.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕	<p>[92]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Die folgenden Einzelmedikamente können das Auftreten von Erbrechen reduzieren (geordnet nach abnehmender Wirksamkeit): Aprepitant (RR 0,26; 95% KI 0,18 bis 0,38); Ramosetron (RR 0,44; 95% KI 0,32 bis 0,59); Granisetron (RR 0,45; 95% KI 0,38 bis 0,54); Dexamethason (RR 0,51; 95% KI 0,44 bis 0,57); Ondansetron (RR 0,55; 95% KI 0,51 bis 0,60)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Die folgenden Einzelmedikamente können das Auftreten von Erbrechen wahrscheinlich reduzieren: Fosaprepitant (RR 0,06; 95% KI 0,02 bis 0,21) Droperidol (RR 0,61; 95% KI 0,54 bis 0,69)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Droperidol kann schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) möglicherweise reduzieren (RR 0,88; 95% KI 0,08 bis 9,71). Die Effekte von Aprepitant (RR 1,39; 95% KI 0,26 bis 7,36), Ramosetron (RR 0,89; 95% KI 0,05 bis 15,74), Granisetron (RR 1,21; 95% KI 0,11 bis 13,15), Dexamethason (RR 1,16; 95% KI 0,28 bis 4,85) und Ondansetron (RR 1,62; 95% KI 0,32 bis 8,10) auf SAEs sind unsicher. Für Fosaprepitant liegen keine Studien vor, die über SAEs berichteten.</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Granisetron hat wahrscheinlich keine oder nur geringe Auswirkungen auf unerwünschte Ereignisse (AEs) innerhalb von 7 Tagen postoperativ (RR 0,92; 95% KI 0,80 bis 1,05).</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Dexamethason (RR 0,77; 95% KI 0,55 bis 1,08, niedrige Sicherheit, Rang 2/15) und Droperidol (RR 0,89; 95% KI 0,81 bis 0,98, niedrige Sicherheit, Rang 6/15) können AEs möglicherweise reduzieren. Ondansetron (RR 0,95; 95% KI 0,88 bis 1,01) hat möglicherweise keine oder nur geringe Auswirkungen auf das Auftreten von AEs.</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Die Auswirkungen von Aprepitant (RR 0,87; 95% KI 0,78 bis 0,97) und Ramosetron (RR 1,00; 95% KI 0,65 bis 1,54) auf das Auftreten von AEs sind unsicher. Für Fosaprepitant lagen keine Studien vor, die über Nebenwirkungen berichteten.</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Ondansetron verursacht wahrscheinlich mehr Kopfschmerzen (RR 1,16; 95% KI 1,06 bis 1,28), führt aber zu einer geringeren Sedierung (RR 0,87; 95% KI 0,79 bis 0,96); Droperidol führt wahrscheinlich zu einer Verringerung von Kopfschmerzen (RR 0,76; 95% KI 0,67 bis 0,86)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Dexamethason hat keine Auswirkungen auf die Sedierung (RR 1,00; 95% KI 0,91 bis 1,09)</p>	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung stützt sich auf eine Cochrane Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2020 [\[92\]](#), die 567 RCTs umfasste und die Wirksamkeit einer medikamentösen PONV Prophylaxe bei Risikopatienten untersuchte. Bei einer systematischen Literaturrecherche konnten keine relevanten neueren RCTs identifiziert werden. Als

Risikofaktoren nach Apfel 1999 [93] gelten weibliches Geschlecht, Nichtraucher, PONV oder Reiseübelkeit in der Anamnese sowie postoperativer Opioidbedarf; zusätzlich können Inhalationsanästhesie oder abdominalchirurgische Eingriffe auch als Risikofaktoren betrachtet werden.

Im Rahmen der Network Metaanalyse erfolgte eine Bewertung der Effektivität der Einzelsubstanzen sowie deren Kombinationstherapien. Die potenteste Wirkstoffklasse war die Gruppe der NK1-Rezeptorantagonisten (unter anderem Aprepitant, Fosaprepitant, Netupitant, Rolapitant), die bereits als Einzelmedikation hinsichtlich der Wirksamkeit vergleichbar mit den meisten Kombinationstherapien war. Allerdings sind NK1-Rezeptorantagonisten aktuell nicht für die Behandlung des PONV zugelassen, so dass ein off label use erfolgt. Ansonsten zeigte sich die Kombinationstherapie wirksamer gegenüber den Einzelsubstanzen.

Hinsichtlich der oben genannten 7 Wirkstoffe besteht hohes bzw. moderates Vertrauen in die Evidenz. Für weitere untersuchte Substanzen (Tropisetron, Dolasetron, Casopitant) besteht nur ein geringes Vertrauen in die Evidenz, geringere Effektivität (Promethazin, Amisulprid) oder eine Kombination aus beiden (Rolapitant, Palonosetron, Haloperidol, Metoclopramid, Scopolamin, Dimenhydrinat) [92].

Hinsichtlich der Einzelgabe wurden die genannten Medikamente bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (adverse events, AEs) oder schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (serious adverse events, SAEs) untersucht. Für einen Großteil der Substanzen existiert bezüglich der Sicherheit der Medikation nur sehr niedriges bis niedriges Vertrauen in die Evidenz. Nur für die Substanzen Granisetron sowie Amisulprid konnte bei moderatem Vertrauen in die Evidenz hinsichtlich AEs/SAEs kein Unterschied zur Placebogruppe nachgewiesen werden. Für die Substanzen Scopolamin sowie Dimenhydrinat ergaben sich bei allerdings nur geringem Vertrauen in die Evidenz Hinweise für eine erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen (AEs) verglichen mit der Placebogruppe.

Auch hinsichtlich möglicher Substanzspezifischer Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen, QT-Zeit Verlängerung, Kopfschmerzen, Obstipation, extrapyramidale Symptome, Sedierende Wirkung, Sehstörungen...) besteht nur ein sehr geringes bis geringes Vertrauen in die Evidenz [92]. Für die Nebenwirkungen folgender Substanzen verglichen mit Placebo besteht hingegen moderates Vertrauen in die Evidenz:

- Ondansetron (limitiert auf hohe Dosierung): vermutlich erhöhte Inzidenz von Kopfschmerzen bei geringerer Sedierung verglichen mit Placebo
- Droperidol: vermutlich weniger Kopfschmerzen verglichen mit Placebo
- Dimenhydrinat: vermutlich stärkere Sedierung als Placebo

Der Einfluss einer PONV-Prophylaxe, insbesondere bei Anwendung von Glukokortikoiden auf die Rate an postoperativen Infektionen wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. Dieser Endpunkt konnte in der Network Metaanalyse nur bei Dexamethason und Ondansetron adressiert werden, mit sehr geringem Vertrauen in die Evidenz. Bezüglich Dexamethason zeigt eine aktuelle randomisiert-kontrollierte Studie mit 8800 Patienten [51] keine erhöhte Infektionsrate verglichen mit Placebo.

Für die effektivste Substanz zur Vermeidung von postoperativem Erbrechen, Fosaprepitant, existieren keine Studien bezüglich möglicher Nebenwirkungen [92].

In der konkreten klinischen Umsetzung wird nach aktuellen Leitlinien ein risikoadaptiertes Vorgehen mit Kombination von 2-4 verschiedenen Medikamenten bzw. Maßnahmen empfohlen [94].

Forschungsfrage

Nahezu alle Studien untersuchen Patienten mit einem erhöhten PONV-Risiko, die meisten Studien inkludierten weiterhin nur Patienten mit ASA I oder II. Inwieweit die untersuchten Substanzen auch bei Patienten ohne Risikofaktoren oder Patienten mit einem höheren ASA Score Wirksamkeit zeigen, ist unklar. Weiterhin ist die Datenlage hinsichtlich AEs/SAEs und Nebenwirkungen der Substanzen noch nicht restlos geklärt, so dass weitere, qualitativ hochwertige Untersuchungen mit hoher Fallzahl zur Detektion auch seltener Nebenwirkungen notwendig sind.

5.1.2 Propofol-basierte totalintravenöse Anästhesie (TIVA)

5.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Im Rahmen abdominalchirurgischer Tumoroperationen sollte eine Propofol-basierte totalintravenöse Anästhesie (TIVA) anstelle einer volatilen Anästhesie durchgeführt werden, sofern keine zusätzlichen Antiemetika verabreicht werden. Wird hingegen eine volatile Anästhesie durch ein Antiemetikum ergänzt, so ist sie in Bezug auf das PONV-Risiko einer TIVA gleich zu setzen.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[95], [96] ⊕⊕⊕⊖: Reduktion des PONV-Risikos: Propofol zeigt einen Effekt im Vergleich zu volatilen Anästhetika (RR 0,61; 95% KI 0,52 bis 0,71) ⊕⊕⊕⊖: Reduktion des PONV-Risikos: früh: Kein Effekt (RR 1,06; 95% KI 0,88 bis 1,27); Spät: Propofol zeigt einen Effekt im Vergleich zu volatilen Anästhetika in Kombination mit Antiemetikum (RR 1,41; 95% KI 1,10 bis 1,79) ⊕⊖⊖⊖: Schwere Nebenwirkungen (CDC 3-4): Kein Effekt (RR 1,04; 95% KI 0,76 bis 1,42) ⊕⊖⊖⊖: Patientenzufriedenheit: Kein Effekt (RR 1,06; 95% KI 1,01 bis 1,1)	
	Starker Konsens	

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) gehört zu den häufigsten und für den Patienten unangenehmsten Nebenwirkungen einer Narkose.

In zahlreichen Studien wurde untersucht, ob die Auswahl des verwendeten Anästhetikums einen Einfluss auf die PONV-Häufigkeit hat. Da die Datenlage zu gastrointestinalen Tumoroperationen nicht ausreichend ist, wurden für diese Empfehlung sämtliche Daten erwachsener Patienten aus zwei umfangreichen Metaanalysen herangezogen.

Die Metaanalyse von Schraag et al [95], beinhaltet 229 RCTs mit erwachsenen und pädiatrischen Patienten und vergleicht Narkosen, bei denen die Aufrechterhaltung entweder mit Propofol oder volatilen Anästhetika durchgeführt wurde, ohne dass Antiemetika hinzugegeben wurden.

Bei unserer Sekundäranalyse wurden nur Studien mit erwachsenen Patienten berücksichtigt. Dabei zeigte sich eine deutliche Reduktion der PONV-Inzidenz bei

Verwendung einer TIVA gegenüber volatilen Anästhetika. Die Patientenzufriedenheit war darüber hinaus etwas höher in der TIVA-Gruppe. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens schwerer Komplikationen.

In einem von Schaefer et al. im Jahre 2016 veröffentlichten systematischen Review [96] mit Metaanalyse wurde das PONV-Risiko einer TIVA (ohne zusätzliches Antiemetikum) mit einer volatilen Anästhesie mit zusätzlicher Gabe eines Antiemetikums verglichen. Insgesamt wurden 14 randomisierte kontrollierte Studien mit 2.051 Patienten analysiert, wobei sich keine Differenz im PONV-Risiko zwischen den beiden Regimen zeigte (RR 1,06; 95% KI 0,85 bis 1,32). Zu einem späteren Zeitpunkt (bis zu 24h nach OP-Ende) war die TIVA jedoch mit einem erhöhten PONV-Risiko assoziiert (RR 1,41; 95% KI 1,10 bis 1,79), was sich durch die postoperativ abfallende Propofolkonzentration bei gleichzeitig fehlender-sonstiger-antiemetischer Medikation gut erklären lässt.

Nach der Veröffentlichung der Metaanalyse von Schraag et al sind noch zwei RCTs publiziert worden, die in ihrer Aussage widersprüchlich sind. Ahmadzadeh fand weniger Übelkeit, jedoch keinen Unterschied in postoperativem Erbrechen bei Verwendung von Propofol/Remifentanyl anstelle von Isofluran/Fentanyl [97]. De Carli [98] fand keinen Unterschied zwischen der Patientengruppe mit balancierter Anästhesie und der TIVA-Gruppe hinsichtlich des Auftretens von PONV. Hier war PONV im Aufwachraum und nach 24h allerdings nur sekundärer Endpunkt. Aufgrund geringer Patientenzahlen und methodischer Schwächen ändern die Resultate dieser beiden RCTs nichts an den Grundaussagen der für diese Empfehlung verwendeten systematischen Reviews.

Forschungsfrage

Die antiemetische Wirksamkeit von Propofol ist im Allgemeinen gut belegt. Es existieren allerdings sehr viele Studien mit ASA I/II Patienten, und es gibt nur wenige spezifische Daten zu gastrointestinalen Tumoreingriffen. Insbesondere die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie einer TIVA mit Antiemetika im Vergleich zu einer balancierten Anästhesie in Kombination mit Antiemetika ist im Kontext gastrointestinaler Tumoreingriffe noch unzureichend untersucht.

5.2 Haarentfernung im Operationsgebiet

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	<p>Auf eine präoperative Haarentfernung soll verzichtet werden.</p> <p>Bei operationsbedingter Notwendigkeit zur (Teil-) Haarentfernung sollten elektrische Haarschneidemaschinen (Clipper) mit Einwegköpfen genutzt werden.</p> <p>Die präoperative Rasur soll vermieden werden.</p>	
	Starker Konsens	

Als Bewertungsgrundlage der präoperativen Haarentfernung liegen mehrere nationale und internationale Übersichtsarbeiten und Leitlinien vor. Hierbei wurde im Rahmen der präoperativen Haarentfernung zwischen drei verschiedenen Interventionen differenziert: der präoperativen Rasur, der elektrischen Haarschneidemaschine (Clipper) und chemischer Depilation (Enthaarungscremes, zumeist mit Mercaptoessigsäuren und/oder Calcium/Strontium-Hydroxide). Comparatoren waren keine präoperative Haarentfernung oder die genannten Interventionen untereinander. Die Grundpopulation und bevorstehenden Operationen waren innerhalb der Übersichtsarbeiten heterogen, ebenso wie die Zusammensetzung der chemischen Depilation, was als grundlegende Limitation gesehen werden kann. Der Outcome war ausschließlich der postoperative Wundinfekt (SSI, surgical-site-infection).

In der WHO-Leitlinie von 2018 konnte mit 15 inkludierten RCTs in einem direkten Vergleich ein geringeres SSI-Risiko durch die elektrische Haarentfernung (Clipping) oder keine Haarentfernung gegenüber der präoperativen Rasur gefunden werden. Die Evidenzqualität wurde mit moderat bewertet. Es konnte keine ausreichende Evidenz zu Frage des Zeitpunkts (am Abend vorher oder unmittelbar präoperativ) sowie zur Frage des Ortes (im Operationssaal oder außerhalb) gefunden werden. Es ließen sich keine Nachteile für Clipping oder Verzicht auf Haarentfernung finden [99]. Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen des Cochrane Reviews (14 RCTs) von 2011 [100], wobei die eingeschlossenen Studien hier weitestgehend identisch waren [11 von 14 Studien] mit der WHO-Leitlinien-Analyse. Im Vergleich zwischen chemischer Depilation und präoperativer Rasur konnten keine Unterschiede identifiziert werden. Auch in der NICE-Guideline „Surgical Site Infections: Prevention and treatment“ [101] wird keine routinemäßige Haarentfernung zur Senkung des SSI-Risikos empfohlen (dieses Kapitel der NICE-Guideline ist auch in der Version von 2020 auf dem Stand von 2008 und erlaubt keine evidenzbasierte Leitlinien-Adaptation).

Sowohl die nationale Leitlinie der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert-Koch-Instituts von 2018 [102], als auch die NICE-Guidelines von 2008 empfehlen auf eine präoperative Haarentfernung zu verzichten. Falls diese jedoch notwendig ist, wäre eine elektrische Haarschneidemaschine (Clipper) zu verwenden, da die präoperative Rasur mit einem erhöhten SSI-Risiko verbunden ist.

5.3 Hautdesinfektion des OP-Felds

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B/0	Vor dem Hautschnitt sollte eine Desinfektion mit Chlorhexidin-haltigen alkoholischen Lösungen vorgenommen werden. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen kann die Verwendung von Povidon-Iod-haltigen Lösungen erwogen werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖: Leitlinienadaptation: Evidence review for the effectiveness of skin antiseptics in the prevention of surgical site infection (National Institute of Health and Care Excellence)	
	Starker Konsens	

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat seine Empfehlungen evidenzbasiert 2019 aktualisiert mit einem letzten update 8/2020 [90]. Sie ist die Grundlage der aktuellen Empfehlung. Mittel der ersten Wahl ist in der NICE Meta-Analyse (meta-regression model) Chlorhexidin in alkoholischer Lösung (2 % chlorhexidine in 70 % alcohol licensed for „disinfection of the skin prior to invasive medical procedures“), moderate quality evidence, 20 RCTs, 9.647 Patienten. Bei möglichem Kontakt mit Schleimhäuten ist Chlorhexidin in wässriger Lösung die empfohlene Alternative. Bei Kontraindikationen für Chlorhexidin (Allergien, Säuglinge/Kleinkinder) ist eine alkoholische Lösung mit Povidon-Jod die erste Alternative und bei einer Kontraindikation für die Anwendung von Alkohol (Mukosa), sollten wässrige Lösungen von Povidon-Jod Anwendung finden. Eine Subgruppenanalyse von vier RCTs (1924 Patienten) bestätigt die Überlegenheit von Chlorhexidin in Alkohol bei „clean- contaminated“ Operationen, die am ehesten der Population dieser Leitlinie entsprechen (moderate Qualität der Evidenz). Die Anzahl von Hautirritationen scheint sich nicht zwischen Chlorhexidin/Alkohol und Povidon-Jod/Wasser (1 RCT, 388 Patienten, low quality evidence) zu unterscheiden. Keine Handlungsaussage, sondern nur eine Studienempfehlung konnten zur Art der Applikation (einfach/mehrfach/Spray) oder der besten Chlorhexidin-Konzentration gemacht werden. Die NICE Leitlinie weist auf die Risiken der Diathermieanwendung und Alkohol hin. Alkohol ist entflammbar und kann bei der Anwendung von Diathermiestrom zu Explosionen oder Verbrennungen führen. Grundsätzlich ist deswegen das vollständige Abtrocknen der Hautdesinfektion abzuwarten, die Anwendung von Diathermie in dieser Operationsphase zu begrenzen und nach der Applikation des Alkohols sind getränkte Abdeckmaterialien zu entfernen. Auch zur Risikoreduktion von Wundinfektionen soll auf elektrischen Strom bei der Hautinzision verzichtet werden (NICE-Empfehlung 1.3.11).

Die WHO empfiehlt in ihren etwas älteren „World Surgical Site Infection Prevention Guidelines 2016/2018“ [103], [99] die Kombination von Chlorhexidin in alkoholischer Lösung (Starke Empfehlung bei niedriger bis mäßiger Evidenzqualität), weist aber auch darauf hin, dass die Empfehlung nur für Erwachsene gilt und nicht bei Kontakt des Operationsgebietes zu Schleimhautoberflächen. Chlorhexidin soll nicht angewendet werden im Kontakt mit Gehirn, Meningen, dem Auge oder dem Mittelohr. In der systematischen Analyse von 17 RCT erwies sich Alkohol grundsätzlich als die antiseptisch wirksamere Grundlage verglichen mit wässrigen Lösungen. In diesem

Zusammenhang wird ebenfalls auf mögliche Gefahren der Anwendung von Diathermiestrom und alkoholischen Lösungen hingewiesen.

Die „Centers of Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection“ von 2017 [104] bestätigt auf der Basis einer systematischen Analyse die Überlegenheit von Alkohol-basierten Lösungen, bestätigt aber nicht die Überlegenheit von Chlorhexidin gegenüber jodhaltigen Verbindungen. Peel et al. haben diese Frage erneut 2021 in einem hochwertigen systematischen Review mit Metaanalyse auf der Basis von RCTs adressiert und bestätigen die Überlegenheit von Chlorhexidin in Alkohol für Kaiserschnitte, finden bei orthopädischen Eingriffen eine unterlegene Wirkung und für Allgemein- und Weichgewebechirurgie keinen Unterschied [105].

Chen et al haben 2020 eine Metaanalyse ergänzt und sie dabei auch um nicht randomisierte Studien erweitert [106]. Sie bestätigen die Überlegenheit von Chlorhexidin besonders in der Subgruppenanalyse der „clean contaminated“ Operationsgruppe. Der Effekt war deutlicher im Anteil der RCT-Analyse. Die Autoren legen einen besonderen Fokus auf die Nebenwirkungen der Lösungen, finden aber keinen Unterschied zu Povidon-Jod.

Für Deutschland hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) 2018 die Antisepsis des Operationsfeldes geregelt [102]. Operationen der Zielpopulation „clean contaminated“ und „contaminated“ entsprechen im deutschen Sprachraum der Gruppe II „Operationen in sauber-kontaminierten Regionen“ und der Gruppe III „Operationen in kontaminierter Region“. Die KRINKO empfiehlt wie NICE Alkohol-basierte Substanzen wegen der hohen Sofortwirkung als Mittel der ersten Wahl. Als Zusatz zur Erhöhung der Remanenz wird Chlorhexidin (alternativ Octenidinhydrochlorid) vorgeschlagen. Die Frage der Überlegenheit zu Povidon-Jod wird offengelassen, ebenso wie ein Angabe zur Konzentration oder die Zuordnung zu den Kontaminationsklassen der Operationen. Desinfektion mit Schleimhautkontakt werden nur außerhalb der Population dieser Leitlinie bewertet. Die KRINKO weist nachdrücklich darauf hin, dass die präoperative Hautantisepsis mindestens zweistufig durchzuführen ist und die angegebenen Einwirkzeiten unbedingt einzuhalten sind.

Die KRINKO Empfehlung erreicht nicht den methodischen Qualitätsstandard einer evidenzbasierten Leitlinie in ihren aktuellen Dimensionen.

5.4 Perioperative intravenöse Antibiotikaphylaxe

5.5	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	<p>Präoperativ (60 Minuten bis kurz vor der Inzision) soll im Rahmen der Resektion gastrointestinaler Tumoren eine intravenöse perioperative Antibiotikaphylaxe (iv PAP) durchgeführt werden.</p> <p>Die iv PAP soll entsprechend der Halbwertszeit der verwendeten Substanzen oder bei starkem Blutverlust ggf. nochmals intraoperativ wiederholt werden.</p> <p>Postoperativ soll die iv PAP nicht fortgeführt werden.</p>	
	Starker Konsens	

Ziel der intravenösen perioperativen Antibiotikaphylaxe (PAP) ist die Herabsetzung der postoperativen Wundinfektions-(Surgical Site Infection, SSI) Rate, verursacht durch Bakterien, die während der Operation in das OP-Gebiet gelangen oder dort schon vorhanden sind. Sämtliche Operationen zur Resektion gastrointestinaler Tumoren gehören zur Gruppe der „sauber kontaminierten“ bzw. „kontaminierten“ Operationen mit Wundinfektionsraten von bis zu 15% [103]. Der Wert der PAP ist gut belegt, die NNT zur Verhinderung einer Wundinfektion liegt z.B. in der Kolorektalchirurgie bei nur 4 [103]. Leit-Erreger einer postoperativen Wundinfektion nach Resektion gastrointestinaler Tumoren sind Enterobacterales (z.B. Escherichia coli, Klebsiella spp.), also gramnegative Bakterien. Abhängig von der Lokalisation des Eingriffs können auch grampositive (z.B. Enterokokken bei Eingriffen des oberen GI-Trakts) sowie Anaerobier (z.B. Bacteroides spp. bei kolorektalen Operationen) bei SSI häufig nachgewiesen werden [103], [107]. Da aber bei der Resektion gastrointestinaler Tumoren generell mit einem polymikrobiellen Erregerspektrum als Verursacher einer SSI zu rechnen ist, sollte dies – unabhängig von dem spezifischen Eingriff und der u.U. unterschiedlichen Häufigkeitsverteilung einzelner Bakterien – bei der Wahl der Substanzen für die PAP berücksichtigt werden. Die Kombination eines Cephalosporins der Gruppe 2 (z.B. Cefuroxim) mit Metronidazol kann daher als PAP bei der Resektion gastrointestinaler Tumoren eingesetzt werden. Alternativ ist auch die Kombination eines Betalaktamantibiotikums zusammen mit einem Betalaktamaseinhibitor (z.B. Ampicillin/Sulbaktam) adäquat. Bei Betalaktamallergie ist der Einsatz eines Fluorchinolons der Gruppe 2 (z.B. Ciprofloxacin) in Kombination mit Metronidazol sinnvoll. Bei sachgerechtem Einsatz (Einmalgabe, s.u.) ist das Toxizitätspotenzial der Fluorchinolone sehr gering, der Effekt auf die Verhinderung einer SSI aber hoch und daher der Einsatz angemessen. Empfehlungen zur Wahl der Substanzen finden sich unter [107]. Die Anpassung der PAP bei 3MRGN (ESBL-) kolonisierten Patienten (z.B. mit Ertapenem) führt zu einer Reduktion der SSI-Rate im Vergleich zu Kollektiven, bei denen die Standardprophylaxe gegeben wird [108], [107].

Optimalerweise sollte die prophylaktische Gabe innerhalb 1 h präoperativ, spätestens aber kurz vor der Inzision erfolgen [109]. Bei allen Eingriffen, die weniger als 3 h dauern, ist die Einmalgabe des Antibiotikums (sog. single-shot) in der Regel ausreichend. Eine zweite Gabe sollte abhängig von der Halbwertszeit oder bei größerem Blutverlust (>1,5l) während der Operation gegeben werden. Wird diese Zweitgabe unterlassen, entsteht ein bis zu 4,5-fach erhöhtes Risiko für eine SSI [103], [110], [102].

Die postoperative Fortführung der PAP senkt die SSI-Rate bei viszeralchirurgischen Eingriffen nicht [109], verursacht aber vermehrt Resistenzen, Toxizität (Nierenversagen), C. difficile Infektionen [111], und Kosten. Sie soll daher unterbleiben.

5.5 Präoperative Darmvorbereitung

5.5.1 Kolorektale Operationen

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A/B	<p>Sofern eine präoperative Darmvorbereitung vor kolorektalen Operationen durchgeführt wird, sollte diese als kombinierte mechanische und oral-antibiotische Darmvorbereitung erfolgen.</p> <p>Eine rein mechanische Darmvorbereitung soll nicht durchgeführt werden.</p>	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	<p>[112]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Infektionen des Operationsgebiets: Das Risiko wird durch eine kombinierte Darmvorbereitung verringert (RR 0,56; 95% KI 0,42 bis 0,74)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Anastomosensuffizienz: Das Risiko wird durch eine kombinierte Darmvorbereitung verringert (RR 0,59; 95% KI 0,36 bis 0,99)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Sterblichkeit: Kein Effekt (RR 0,87; 95% KI 0,27 bis 2,82)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Postoperative Komplikationen: Kein Effekt hinsichtlich milder (Clavien-Dindo (I + II): RR 0,76; 95% KI 0,29 bis 2,00) oder schwerwiegender (Clavien-Dindo (III + IV): RR 1,00; 95% KI 0,59 bis 1,70) postoperativer Komplikationen</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (RR 0,89; 95% KI 0,59 bis 1,32)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -0,19 Tage; 95% KI -1,81 bis 1,44)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Nebenwirkungen der Intervention: Das Risiko für Übelkeit/Erbrechen (RR 2,22, 95% KI 1,33 bis 3,72) und Bauchschmerzen (RR 1,79; 95% KI 0,67 bis 4,82) wird durch die kombinierte Darmvorbereitung erhöht. Kein Effekt hinsichtlich des Auftretens von Durchfall im Zusammenhang mit C. difficile (RR 0,89; 95% KI 0,24 bis 3,34)</p>	
	Starker Konsens	

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	<p>Alternativ kann eine rein oral-antibiotische Darmvorbereitung erwogen werden.</p>	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	<p>⊕⊖⊖⊖: Infektionen des Operationsgebiets: Die Evidenz ist sehr ungewiss hinsichtlich eines Effekts (RR 0,87; 95% KI 0,34 bis 2,21)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Anastomosensuffizienz: Kein Effekt (RR 0,84; 95% KI 0,21 bis 3,45)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Sterblichkeit: Kein Effekt (RR 1,02; 95% KI 0,30 bis 3,50)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (RR 1,25; 95% KI 0,68 bis 2,33)</p>	
	Starker Konsens	

Kolorektale Operationen haben ein bis zu 8-fach erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen gegenüber nicht-kolorektalen gastrointestinalen Eingriffen, insbesondere für Infektionen des Operationsgebiets (SSI) oder Anastomoseninsuffizienzen [113], [114]. Dieses erhöhte Risiko ist unter anderem auf die physiologische bakterielle Besiedlung des Dickdarms zurückzuführen, die bei intraoperativer Eröffnung des Darmlumens zu einer Kontamination des Operationsfeldes führen kann.

Eine präoperative Spülung des Darms, die sogenannte mechanische Darmvorbereitung (MBP), wurde über viele Jahre routinemäßig durchgeführt, um das Darmlumen von Stuhlverunreinigungen zu befreien. Ein Cochrane-Review zeigte jedoch bereits 2011, dass die alleinige präoperative MBP keinen positiven Effekt auf die Wundinfektionsrate (OR 1,16; 95% KI 0,95 bis 1,42) oder die Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen (OR 0,99; 95% KI 0,74 bis 1,31) hat [115]. Dieser fehlende Nutzen führte dazu, dass in mehreren Leitlinien empfohlen wird, auf eine MBP zu verzichten [14], [101], [99].

Ein weiterer Cochrane-Review aus dem Jahr 2014 zur antimikrobiellen Prophylaxe in der kolorektalen Chirurgie hat jedoch gezeigt, dass die Zugabe von präoperativ eingenommenen oralen Antibiotika (oAB) zur perioperativen intravenösen Antibiotikaphylaxe bei Patienten, die sich einer mechanischen Darmvorbereitung unterzogen hatten, das Risiko einer SSI im Vergleich zur alleinigen intravenösen Prophylaxe senken kann (RR 0,55; 95% KI 0,43 bis 0,71) [116]. Dieser Effekt zeigt sich auch in einer großen Registerstudie mit mehr als 8000 Patienten, die eine niedrigere Rate an postoperativen Wundinfektionen und einen kürzeren Krankenhausaufenthalt bei kombinierter mechanischer und oral antibiotischer Darmvorbereitung im Vergleich zu keiner Darmvorbereitung oder einer Monotherapie mit MBP oder oAB nachweisen konnte [117]. Auf der Grundlage dieser Daten empfiehlt die American Society of Colon and Rectal Surgeons eine kombinierte mechanische und orale antibiotische Darmvorbereitung vor elektiven Kolon- und Rektumresektionen [114].

Ein aktueller Cochrane-Review bestätigt, dass eine kombinierte mechanische und orale antibiotische Darmvorbereitung im Vergleich zur alleinigen MBP zu einer Verringerung des Risikos für Infektionen im Operationsgebiet (RR 0,56; 95% KI 0,42 bis 0,74) und Anastomoseninsuffizienzen (RR 0,60; 95% KI 0,39 bis 0,99) führt [112]. In den eingeschlossenen Studien wurde überwiegend eine Kombination aus Metronidazol und einem Aminoglykosid oder Erythromycin und einem Aminoglykosid in zwei bis drei Einzeldosen nach erfolgter mechanischer Darmvorbereitung am Tag vor der Operation verabreicht. Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen verschiedenen Antibiotika-Kombinationen konnten jedoch nicht festgestellt werden [112].

Die ORALEV-Studie hat jedoch gezeigt, dass orale Antibiotika (750 mg Ciprofloxacin und 500 mg Metronidazol um 18 und 24 Uhr am Vortag der Operation) auch ohne eine zusätzliche mechanische Darmvorbereitung zu einer relevanten Reduktion von Wundinfektionen führen können (RR 0,23; 95% KI 0,09 bis 0,60) [118]. Dies wirft die Frage auf, ob die mechanische Spülung zusätzlich zu oralen Antibiotika überhaupt erforderlich ist.

Leider ist dieser Vergleich (MBP+oAB versus oAB) derzeit nur unzureichend untersucht. In dem aktuellen Cochrane-Review konnten nur 3 RCTs identifiziert werden, die diese Fragestellung untersuchten. Die berechnete Meta-Analyse dieser Studien deutet mit nur geringem Vertrauen in die Evidenz darauf hin, dass es

möglicherweise keinen Unterschied in der Wirksamkeit gibt (SSI: RR 0,87; 95% KI 0,34 bis 2,21; AI: RR 0,84; 95% KI 0,21 bis 3,45), aber es sind weitere Studien erforderlich, um diesen Vergleich besser beurteilen zu können [112].

Forschungsfrage

Angesichts der aktuellen Studienlage kann keine Subdifferenzierung der Empfehlung in Abhängigkeit von der Art/Lokalisation der durchgeführten Darmresektion vorgenommen werden. In Anbetracht der physiologisch geringeren Stuhlkontamination des rechten Kolons erscheint es möglich, dass bei rechtsseitigen Resektionen eher auf die mechanische Darmvorbereitung verzichtet werden kann als im linken Kolon oder Rektum. Subgruppenanalysen der bisherigen Studien oder weitere RCTs sind notwendig, um separate Empfehlungen je nach Lokalisation der Resektion generieren zu können.

Darüber hinaus können auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz auch keine Empfehlungen zu den Substanzen gegeben werden, die für eine mechanische und/oder oral-antibiotische Darmvorbereitung zu verwenden sind. Die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsschemata muss in künftigen Studien verglichen und weiter untersucht werden.

5.5.2 Bei nicht kolorektalen Eingriffen

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Vor operativen Tumorresektionen des oberen Gastrointestinaltraktes und des Pankreas sollte keine präoperative <u>mechanische</u> Darmvorbereitung durchgeführt werden	
	Starker Konsens	
5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Vor Leberresektion bei hepatozellulären Karzinomen sollte keine präoperative mechanische Darmvorbereitung durchgeführt werden	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[119] ⊕⊖⊖⊖: Leberversagen: Die MBP hat höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf das Risiko eines postoperativen Leberversagens (OR 1,55; 95% KI 0,76 bis 3,15) ⊕⊖⊖⊖: Schwere Komplikationen: Die MBP hat höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit schwerer Komplikationen (OR 1,90; 95% KI 0,70 bis 5,15) ⊕⊖⊖⊖: Mortalität: Die MBP hat höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die Sterblichkeit (OR 0,26; 95% KI 0,01 bis 6,34)	
	Starker Konsens	
5.10	Evidenzbasiertes Statement	2023
GRADE Keine Daten	Aufgrund fehlender Evidenz kann keine Empfehlung für die Verwendung einer oralen antibiotischen Darmvorbereitung vor nicht-kolorektalen Eingriffen gegeben werden.	
	keine Daten: Keine vergleichenden Studien vorliegend	
	Starker Konsens	

Das primäre Ziel der präoperativen Darmvorbereitung ist es, das Risiko infektiöser Komplikationen nach abdominalen Eingriffen zu verringern. Weitere vermeintliche Vorteile sind eine bessere Übersicht bei laparoskopischen Eingriffen oder eine geringere Wahrscheinlichkeit des Auftretens sowie eine geringere Intensität eines postoperativen Ileus. Darüber hinaus soll die präoperative Darmvorbereitung bei Leberoperationen das Risiko eines postoperativen Leberversagens verringern [\[119\]](#).

Während bereits ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2011 [\[115\]](#), den Nutzen einer alleinigen mechanischen Darmvorbereitung in der kolorektalen Chirurgie in Frage

stellte, zeigen neuere Metaanalysen zu laparoskopischen Eingriffen in der Gynäkologie [120], [121], sowie eine aktuelle randomisiert kontrollierte Studie aus der bariatrischen Chirurgie [122], ebenfalls keinen Nutzen der präoperativen mechanischen Darmspülung für die Patienten. Eine systematische Literaturrecherche zu Operationen des oberen Gastrointestinaltrakts oder des Pankreas konnte diesezüglich keine Evidenz identifizieren. Hinsichtlich Leberresektionen bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) konnte eine retrospektive Kohortenstudie identifiziert werden [119]. Da auch in dieser Studie kein positiver Effekt der MBP auf die Wundinfektionsrate (OR 1,75; 95% KI 0,78 bis 3,90), das Auftreten von postoperativem Leberversagen (OR 1,55; 95% KI 0,76 bis 3,15) oder schwerwiegenden Komplikationen (OR 1,90; 95% KI 0,70 bis 5,15) sowie auf die Sterblichkeit (OR 0,26; 95% KI 0,01 bis 6,34) bei Patienten mit HCC nachgewiesen werden konnte, wird der routinemäßige Einsatz von MBP bei Leberresektionen von den Autoren nicht empfohlen.

In Anbetracht des nicht nachgewiesenen Nutzens der alleinigen mechanischen Darmvorbereitung bei kolorektalen Eingriffen und des fehlenden Nachweises eines Nutzens bei Leberresektionen kann die Annahme gerechtfertigt sein, dass die alleinige mechanische Darmvorbereitung vor Eingriffen am oberen Gastrointestinaltrakt oder am Pankreas ebenfalls keinen Benefit erbringt und daher unterlassen werden sollte.

Darüber hinaus können bei der mechanischen Darmvorbereitung unerwünschte Wirkungen unterschiedlichen Schweregrades auftreten. Hierzu zählen zunächst Patienten-spezifische Wirkungen (Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen). Diese führten in einer randomisierten Kontrollierten Studie von Bretagnol et al bei 11% der Patienten zu einem Abbruch der Darmvorbereitung [123]. Ferner können Elektrolytverschiebungen, Dehydratation zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung, sowie eine akute Phosphat-Nephropathie bei Verwendung von Natriumphosphat-haltiger Spüllösung auftreten [124].

Die Verwendung oraler Antibiotika zur präoperativen Darmvorbereitung (Einnahme von schlecht resorbierbaren oralen Antibiotika für 1-3 Tage vor der Operation) kann ebenfalls potenziell unerwünschte Wirkungen hervorrufen (z.B. idiosynkratische Reaktion mit Erythromycin). Ferner birgt die orale Antibiotikagabe zur Spülung das unbeabsichtigte Risiko der Resistenzentwicklung, insbesondere bei einem weitverbreiteten Gebrauch und einer inadäquaten, d.h. postoperativ fortgeführten Anwendung [125]. Evidenzbasierte Protokolle für die Verwendung bestimmter Antibiotika liegen ebenfalls nicht vor.

Da keine Evidenz über die Auswirkungen einer oralen antibiotischen Darmvorbereitung oder einer kombinierten oral-antibiotischen und mechanischen Darmvorbereitung vorliegt, kann diesbezüglich keine Empfehlung ausgesprochen werden.

5.6 Perioperative selektive Darmdekontamination (SDD)

5.6.1 Operationen am Oberen GI-Trakt

5.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Eine perioperative selektive Darmdekontamination vor Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt kann erwogen werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[126] ⊕⊕⊕⊖: Anastomosensuffizienz: Das Risiko wird durch eine perioperativ selektive Darmdekontamination verringert (RR 0,39; 95% KI 0,19 bis 0,80) ⊕⊕⊕⊖: Pneumonie: Das Risiko wird durch eine perioperativ selektive Darmdekontamination verringert (RR 0,42; 95% KI 0,23 bis 0,78) ⊕⊕⊖⊖: Sterblichkeit: Kein Effekt (RR 0,50; 95% KI 0,20 bis 1,23) ⊕⊕⊖⊖: Surgical-site Infections: Kein Effekt (RR 0,89; 95% KI 0,43 bis 1,82).	
	Starker Konsens	

Resezierende Eingriffe an Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakt haben ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen, insbesondere für Infektionen des Operationsgebiets (SSI) oder Anastomosensuffizienzen [\[127\]](#). Besonders nach Resektionen des Ösophagus sind Pneumonien eine häufige allgemeine Komplikation, die zusammen mit den lokalen infektiösen Komplikationen eine erhöhte Mortalität dieser Operation verursachen. Diese Risiken werden u.a. auf die physiologische bakterielle und Pilzbesiedlung des Mund-Rachen-Raumes und Ösophagus teils auch auf eine tumorbedingte Fehlbesiedlung der Region zurückgeführt. Eine perioperative selektive Dekontamination mit Antibiotika und Antimykotika über mehrere Tage konnte bei Intensivpatienten die infektiösen Komplikationen und die resultierende Mortalität reduzieren [\[128\]](#), so dass die Intervention bei Resektionen im oberen Gastrointestinaltrakt auch zur Reduktion infektiöser Komplikationen sowie Pneumonien geeignet erscheint.

Ein allgemeiner Standard für die SDD existiert nicht, so dass für die Leitlinie an der Definition [\[129\]](#) und Multicenterstudie [\[130\]](#) von Plantinga und Bonten für intensivmedizinische Patienten orientiert wurde, die eine Kombination von drei Substanzen inkl. eines Antimykotikums sowie eines intravenösen Antibiotikums über vier Tage nach ICU-Aufnahme verwendeten [\[129\]](#) [\[130\]](#). In Abgrenzung zur Darmvorbereitung mittels präoperativer oraler Antibiotikagabe sollte die SDD drei oder mehr Tage vor der Operation beginnen. Dieses Kriterium erfüllte einzig die randomisierte Studie von Riedl [\[131\]](#), so dass das Auswahlkriterium der verwendeten Metaanalyse [\[126\]](#) mit präoperativen Beginn (1. - 7. Tag präoperativ) übernommen wurde. Bei allen eingeschlossenen Studien erfolgte postoperativ die weitere Gabe mindestens bis zum 3. und bis maximal 7. postoperativen Tag, so dass eine Dauer der SDD von 4 Tagen immer eingehalten wurde. Bei postoperativer Gabe könnten die beobachteten Effekte auf die Endpunkte auch durch eine postoperative fortgesetzte antiinfektiöse Therapie mit bedingt sein.

Die beiden wichtigsten Endpunkte Anastomoseninsuffizienz und Pneumonierate können durch die SDD reduziert werden. Die Risikoreduktionen sind relevant. Allerdings erreicht nur Schardey (1997) als Einzelstudie ein Ergebnis für die Endpunkte und trägt wesentlich (42% bzw. 63%) zur Gesamtaussage des systematischen Reviews bei. Die Fallzahlen der Studien sind insgesamt gering, so dass auch in der gepoolten Metanalyse nur Gruppengrößen von 154 bis 213 Patienten resultieren. Basierend auf den Metadaten wurden wesentlich höhere Fallzahlen (278 bis 1276) kalkuliert [126], wenn mit den üblichen Irrtumswahrscheinlichkeiten (alpha 5%, power 80%) valide Aussagen getroffen werden sollen.

Die Weiterentwicklung der perioperativen Medizin und chirurgischen Technik mit Einführung minimal-invasiver Verfahren haben zur wesentlichen Reduktion von Morbidität und Mortalität in der Chirurgie am oberen Gastrointestinaltrakt geführt. Die vorliegenden Daten sind Ergebnis von Operationen vor 15 (Roos) bis 30 Jahre (Schardey) und liegen in der Komplikationsrate teilweise deutlich über den aktuellen Ergebnissen. Die Interpretation der erzielten Studieneffekte und die Transformation in eine aktuelle Empfehlung hat dies berücksichtigt.

In allen Studien ist keine methodische Erfassung der Nebenwirkungen und patientenorientierter Kriterien wie Verträglichkeit und Toleranz der Intervention, Lebensqualität u.a. erfolgt. Es gibt den Hinweis auf eine relevante Unverträglichkeit der SDD-Lösung bei Farran, die bei ca. 8-10 % der Patienten zum Ausschluss aus der Studie führte.

Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse wie die Veränderung der Darmflora und des Mikrobioms durch die Darmvorbereitung [132] konnten in den Studien nicht berücksichtigt werden. Nebenwirkungen, die möglicherweise durch die intensive Beeinflussung der natürlichen Standortflora entstehen, sind noch nicht ausreichend untersucht und müssen als potentielle negative Folgen der Intervention zukünftig mit bedacht werden.

In einzelnen Studien reduziert die perioperative selektive Darmdekontamination die Rate von Anastomoseninsuffizienzen und Pneumonien nach resezierenden Tumoroperationen am oberen Gastrointestinaltrakt. Aufgrund der großen methodischen Varianz bei der Durchführung der SDD, der zu geringen Fallzahlen für valide Aussagen zur Effektstärke und der fehlenden Evidenz zu Nebenwirkungen kann für die Durchführung der SDD keine starke Empfehlung ausgesprochen werden. Zur Vermeidung infektiöser Komplikationen kann die Anwendung erwogen werden.

Forschungsfrage

Infektiöse Komplikationen sind ein relevantes postoperatives Problem. Potentiell wirksame präventive Interventionen wie die SDD sollten deshalb weiter evaluiert werden.

Voraussetzung für valide Aussagen und eine adäquate Risikobeurteilung sind neben einer Standardisierung der Intervention unter Berücksichtigung der neuesten mikrobiologischen und infektiologischen Erkenntnisse insbesondere eine ausreichende Fallzahl zur Beurteilung der Effektstärke und die methodische Erfassung der Nebenwirkungen und potentiellen Schäden durch die Therapie.

5.6.2 Operationen am Unteren GI-Trakt

5.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine präoperative selektive Darmdekontamination vor kolorektalen Operationen sollte nicht durchgeführt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖	[133] , [134] , [135] , [136] ⊕⊕⊕⊖: Anastomosensuffizienz: Kein Effekt (OR 0,68; 95% KI 0,36 bis 1,30) ⊕⊕⊕⊖: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (OR 0,91; 95% KI 0,39 bis 2,1) ⊕⊕⊖⊖: Sterblichkeit: Kein Effekt (OR 1,22; 95% KI 0,23 bis 6,47) ⊕⊕⊖⊖: Surgical-site Infections: Kein Effekt (OR 0,91; 95% KI 0,21 bis 3,98) ⊕⊕⊖⊖: Diarrhoe: Das Risiko wird durch eine perioperative selektive Darmdekontamination erhöht (OR 2,45; 95% KI 1,26 bis 4,78) ⊕⊕⊕⊖: C. diff. assoziierte Diarrhoe: Kein Effekt (OR 6,59; 95% KI 0,76 bis 57,04)	
	Starker Konsens	

Die präoperative selektive Darmdekontamination (SDD) mit oralen, nicht resorbierbaren Antibiotika und/oder Antimykotika über 3-7 Tage präoperativ soll postoperative infektiöse Komplikationen durch die Reduktion der Keimbeseidlung reduzieren. Im Gegensatz zur kolorektalen Chirurgie wird dieses Verfahren in der Chirurgie des oberen Gastrointestinaltraktes bereits angewendet (siehe Kapitel [6.2.1](#)).

Der SELECT Trial von Abis et al. aus dem Jahr 2019 wies eine Reduktion von SSIs bei gleichbleibender AI Rate durch SDD nach [\[133\]](#). Diese Frage wurde mit einer Patientenzahl von 455 sehr strukturiert untersucht. Der ebenso groß angelegte Precaution Trial von Mulder et al. wurde 2018 [\[134\]](#) vorzeitig abgebrochen da die Studiengruppe auf Basis einer Vorher-Nachher Studie aus demselben Institut die SDD zum klinischen Goldstandard erklärt hatte.

Es ist anzumerken, dass nur bei Abis et al. [\[133\]](#) eine perioperative intravenöse Antibiotikaphylaxe durchgeführt wurde. Da diese heutzutage jedoch als Goldstandard der Infektionsprophylaxe gilt, müssen die Ergebnisse der anderen eingeschlossenen RCTs mit Vorsicht interpretiert werden.

In unserer Metaanalyse aller vier RCTs konnte kein Effekt der SDD auf die Rate der Anastomosensuffizienzen, der Infektionen im Operationsgebiet, der Mortalität oder des Auftretens eines postoperativen Ileus nachgewiesen werden. Allerdings treten Durchfälle als Nebenwirkung der Intervention häufiger auf. Eine Studie beschreibt ein erhöhtes Risiko einer C. difficile-assoziierten Diarrhoe durch SDD.

Die widersprüchlichen Ergebnisse und die klinische Heterogenität der eingeschlossenen RCTs, insbesondere im Hinblick auf das Fehlen einer perioperativen Antibiotikaphylaxe und Unterschiede hinsichtlich der mechanischen Darmvorbereitung, schränken unser Vertrauen in die Evidenz ein, so dass der nachgewiesene Effekt unserer Meta-Analyse möglicherweise von dem tatsächlichen Effekt abweicht. Bei fehlendem Nutzen und möglichem Schaden durch Nebenwirkungen der Intervention sollte auf die SDD vor kolorektalen Resektionen verzichtet werden.

Forschungsfrage

Infektiöse Komplikationen sind ein relevantes Problem insbesondere in der kolorektalen Chirurgie. Potenziell wirksame präventive Interventionen wie die SDD sollten deshalb weiter evaluiert werden.

Insbesondere die Auswirkung auf das Mikrobiom des Darmes und die Fehlbesiedelungen mit multiresistenten Keimen ist hierbei bisher unzureichend untersucht. Primäre Studien mit der Untersuchung von Stuhlproben und Serumanalysen wären wünschenswert.

5.6.3 Hepato-pankreato-biliäre Operationen

5.13	Evidenzbasiertes Statement	2023
GRADE Keine Daten	Aufgrund fehlender Evidenz zur selektiven Darmdekontamination in der hepato-pankreato-biliären onkologischen Chirurgie kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.	
	Keine Daten: keine validen vergleichenden Daten vorliegend	
	Starker Konsens	

Die perioperative selektive Darmdekontamination soll nach Definition der Leitlinie für 3-7 Tage präoperativ gegeben und kann postoperativ fortgesetzt werden. Das Ziel der Intervention ist die Reduktion von Anastomoseninsuffizienzen und anderen infektiösen Komplikationen sowie der resultierenden allgemeinen Morbidität und Mortalität.

Bei Tumoroperation an Pankreas oder Leber stehen keine validen vergleichenden Daten zur Verfügung. Einzig in der randomisierten Studie von Roos [137] wird eine kleine Subgruppe von wenigen Patienten (31 SDD vs 28 Kontrolle) mit resezierenden hepatobiliären Eingriffen eingeschlossen aber nicht selektiv ausgewertet. Für Lebertransplantationen liegen mehrere randomisierte Studien vor, die aufgrund der besonderen Konstellation (Immunsuppression, Nebenerkrankungen und allgemeines Risiko) für die Fragestellung der Leitlinie keine Verwendung finden. Eine systematische Literaturrecherche konnte keine weitere Evidenz identifizieren. Somit kann die SDD für hepatobiliäre Tumoroperationen nicht empfohlen werden.

5.7 Sedierende Prämedikation

Trotz zweier Cochrane-Reviews zum Thema sedierende Prämedikation bleibt deren Effekt auf die präoperative Angst sowie auf Dyskomfort und Patientenzufriedenheit unklar. Melatonin verringert höchstwahrscheinlich die präoperative Angst verglichen mit Placebo, wird aber derzeit in Deutschland im perioperativen Bereich kaum eingesetzt.

Ein aktuelles systematisches Review mit Metaanalyse aus dem Jahr 2021 [138] ergab hinsichtlich Delirinzidenz sowie Delirdauer keinen Unterschied zwischen

Melatonin/Ramelteon und Placebo. Ein systematisches Review mit Metaanalyse von 2016 zeigte, dass die Benzodiazepin- gegenüber der Placebogabe keine Reduktion der präoperativen Angstintensität bewirkt [139]. Ein Cochrane-Review aus 2016 untersuchte die Patientenzufriedenheit nach i.v.-Gabe von Diazepam und Midazolam und fand keinen Unterschied. Die Patientenzufriedenheit bei Midazolam-versus Placebogabe wurde nur in einer Studie untersucht und ergab keinen Unterschied [140].

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2020 [141] untersuchte den Einfluss von Melatonin auf die prä- und postoperative Angstintensität. Mit Melatonin konnte ein Effekt hinsichtlich einer präoperativen Angstreduktion gegenüber Placebo erreicht werden. Im Vergleich Melatonin versus Benzodiazepin ergab sich kein Unterschied den Gesamteffekt betreffend.

Zwei nicht in den Metaanalysen inkludierte Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Angstreduktion. Eine randomisiert kontrollierte Studie mit 248 Patienten, bei dem die Angstreduktion jedoch nicht primärer Endpunkt war, ergab einen Effekt einer Benzodiazepinprämedikation [142]. Eine weitere randomisiert kontrollierte Studie mit 128 Patienten konnte hingegen keinen angstreduzierenden Effekt von Midazolam nachweisen [143]. Eine weitere randomisiert-kontrollierte Studie mit 354 Patienten [144] sowie eine Sekundäranalyse von Daten einer Observationsstudie [145] konnten keinen Unterschied im Patientenkomfort nach präoperativer Benzodiazepingabe feststellen. Eine Sekundäranalyse einer weiteren Observationsstudie (POSE-Studie) mit 9497 geriatrischen Patienten [146] war möglicherweise mit einem positiver Effekt einer Benzodiazepingabe auf die Mortalität bei über 80-jährigen Patienten assoziiert.

Insgesamt kann aufgrund der heterogenen Studienlage kein eindeutiger Vorteil einer sedierenden Prämedikation mit Benzodiazepinen gegenüber Placebo festgestellt werden. Die Datenlage bezüglich Anxiolyse und Patientenkomfort ist inkonsistent. Die präoperative Gabe von Benzodiazepinen ist daher im Einzelfall abzuwägen. Melatonin ist eine Alternative zu Benzodiazepinen, hat aber laut Fachinformation substanzspezifische unerwünschte Arzneimittelwirkungen (u.a. gastrointestinale Beschwerden, Transaminasenerhöhung), die bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren berücksichtigt werden müssen. Empfehlungen zur Prophylaxe des postoperativen Delirs durch Melatoningabe sind bei inkonsistenter Datenlage nicht möglich.

Weitere Ergebnisse

In einem Cochrane-Review aus dem Jahr 2016 wird eine Studie Midazolam versus Placebo ohne Unterschied hinsichtlich „Angstreduktion“ erwähnt [140]. In derselben Metaanalyse wird von einer Studie mit dem Endpunkt „Patientenkomfort“ nach Gabe von Midazolam versus Placebo berichtet, die einen höheren Patientenkomfort nach Benzodiazepingabe zeigt [147]. In einer Multicenter-Studie konnte kein Unterschied im Patientenkomfort zwischen Lorazepam und Placebo ermittelt werden [144]. Eine retrospektive Analyse konnte nicht mit einem Unterschied zwischen Midazolamprämedikation vs Placebo und Patientenzufriedenheit assoziiert werden [145]. Die Subgruppenanalyse der POSE-Studie zeigt den überraschenden Effekt einer möglichen Mortalitätsreduktion durch Benzodiazepinprämedikation bei Patienten > 80 Jahre [146].

2 Studien, die nicht in den Metaanalysen inkludiert waren, zeigen widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Angstreduktion (Benzodiazepin versus Placebo). Während eine Studie eine Angstreduktion berichtet [142], konnte die andere keinen Unterschied nachweisen [143].

Forschungsfrage

Aus der aktuellen Evidenz ergibt sich die Notwendigkeit für weitere Forschungen zum Thema Prämedikation: Hat eine medikamentöse Prämedikation Auswirkungen auf a) das Outcome, b) die Patientenzufriedenheit, c) die Länge der Verweildauer im Aufwachraum sowie d) im Krankenhaus sowie e) die Delirinzidenz bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren und notwendigem chirurgischen Eingriff?

Konsultationsfassung

6 Intraoperatives Management

6.1 Intraoperative Einlage einer Drainage in das OP-Feld

6.1.1 Ösophagus

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Nach transthorakaler Ösophagektomie soll eine einzelne, interkostale Drainage mit oder ohne Sog angelegt werden.	
	Starker Konsens	

In einem aktuellen systematischen Review wurde die Evidenz zur Anlage einer Thoraxdrainage nach Ösophagektomie analysiert [148]. Insgesamt wurden 27 Studien mit 2564 Patienten eingeschlossen; die überwiegende Anzahl der Studien hatten ein retrospektives Design, lediglich 2 Studien waren RCTs. Somit ist die Evidenz zu diesem Thema insgesamt als gering zu bewerten.

Da die interkostale Anlage einer Drainage nachweislich den postoperativen Schmerz erhöht, wird die Einlage einer einzelnen und nicht mehrerer Drainagen empfohlen (3 Studien mit 103 Patienten). Von einigen Arbeitsgruppen wurde auch die transhiatale Positionierung der Drainage untersucht (6 Studien mit 425 Patienten), die aber bei bestimmten Formen der Ösophagektomie technisch nicht möglich oder praktikabel ist.

In einer prospektiv randomisierten Studie aus 1998 wurde untersucht, ob die thorakale Drainage postoperativ ohne oder mit Sog (-15 mmHg) versehen werden soll [149]. In einer Kohorte von 110 Patienten konnte für die beiden Outcome-Parameter "Pneumothorax" und "postoperative Atelektase" kein Unterschied nachgewiesen werden. Hiernach gibt es keine Evidenz für einen Sog auf der thorakalen Drainage.

Die Frage nach dem Zeitpunkt der Drainageentfernung wurde in einer weiteren RCT mit 60 Patienten adressiert (frühe Entfernung mit Fördermenge <250 ml/24 Stunden, späte Entfernung <50 ml/24 Stunden) [150]. Für den primären Endpunkt "rezidivierender Pleurerguss nach Entfernung der Drainage" konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden, jedoch war die Krankenhausliegedauer im Durchschnitt um 2,5 Tage kürzer nach früher Drainageentfernung. Basierend auf diesen Daten und den Ergebnissen einer zweiten retrospektiven Untersuchung ist die Entfernung der thorakalen Drainage bei einer Fördermenge <250 ml zu rechtfertigen.

Nach der vorliegenden Analyse des systematischen Reviews gibt es keine Evidenz, das Drainage-Sekret routinemäßig auf erhöhte Amylase-Level als diagnostisches Zeichen einer Anastomoseninsuffizienz zu untersuchen, da die Sensitivität gering ist und in den retrospektiven Untersuchungen die Cut-off Werte der gemessenen Amylase zum Nachweis dieser Komplikation variieren.

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Nach Ösophagektomie und gastralre Rekonstruktion im zervikalen Kompartiment sollte die Anlage einer zervikalen Drainage nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Zur Frage der Drainagenanlage nach zervikaler Rekonstruktion (McKeown Ösophagektomie) wurde 1998 eine prospektiv-randomisierte Studie publiziert, die zwischen den beiden Untersuchungsgruppen (zervikale Drainage versus keine zervikale Drainage) hinsichtlich postoperativem Hämatom und Anastomoseninsuffizienz bei insgesamt 40 eingeschlossenen Patienten keinen Unterschied nachweisen konnte [151]. Ebenfalls von einer asiatischen Studiengruppe wurde 2019 zur gleichen Frage ein Studienprotokoll publiziert [152]. Bei vergleichbarem Studiendesign mit insgesamt 55 Patienten war der primäre Endpunkt die Rate diagnostizierter Anastomoseninsuffizienzen. Die Ergebnisse dieser randomisierten Studie wurden bisher nicht publiziert. Basierend auf diesen Daten und der klinischen Erfahrung der Expertengruppe sollte auf die intraoperative Anlage verzichtet werden.

6.3	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Im Rahmen der transthorakalen Ösophagektomie mit gastralre Rekonstruktion sollte keine abdominelle Drainage eingelegt werden.	
	Konsens	

Die intraoperative Anlage einer abdominalen Drainage nach transthorakaler oder transhiataler Ösophagektomie wurde unter Studienbedingungen nicht untersucht. Da bei dem Eingriff keine intraabdominellen Anastomosen angelegt werden und keine Eröffnung eines Hohlorgans erfolgt, sollte auch in Analogie zur Gastrektomie (siehe entsprechende Empfehlung dieser Leitlinie) intraoperativ keine abdominelle Drainage platziert werden.

6.1.2 Magen

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Nach Gastrektomie sollte keine Anlage einer abdominalen Drainage erfolgen.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[153] ⊕⊕⊕⊕: Postoperative Morbidität (3 RCTs): geringer ohne abdominelle Drainage (RR 0,47; 95% KI 0,26 bis 0,86) ⊕⊕⊕⊕: Krankenhausliegedauer (3 RCTs): kein Unterschied (SMD -0,24; 95% KI -0,51 bis 0,03)	
	Starker Konsens	

Die Bewertung des Nutzens der abdominalen Drainage nach Gastrektomie basiert auf einer Metaanalyse aus 2020, in welche insgesamt 3 RCTs mit 330 Patienten und 7 Kohortenstudien mit 2897 Patienten eingeschlossen wurden [\[153\]](#). Sieben der publizierten Einzelstudien wurden im asiatischen Raum durchgeführt. Die Anzahl inkludierter Patienten in den 3 RCTs ist klein, die Qualität der Einzelstudien wird aber als hoch bewertet (Jadad-Scale). Aufgrund der kleinen Fallzahl ist eine Subgruppen-Analyse zu verschiedenen Resektionsformen (Gastrektomie, subtotale Magenresektion) nicht möglich. In der Metaanalyse können nur zwei gemeinsame Endpunkte aus den Einzelstudien untersucht werden, hier ist aber die klinisch relevante postoperative Morbidität enthalten. Anzumerken ist, dass die postoperative Morbidität in den 7 eingeschlossenen Kohortenstudien in beiden Gruppen nicht verschieden war. In der Metaanalyse wird der Risk of Bias für die Einzelstudien unzureichend dargestellt.

Die vorliegende Evidenz zeigt, dass auf die Anlage einer abdominalen Drainage nach Gastrektomie oder subtotaler Magenresektion verzichtet werden sollte, da dieses Vorgehen mit einer reduzierten postoperativen Morbidität assoziiert ist. Die Krankenhausliegedauer ist bei Patienten ohne abdominelle Drainage nicht kürzer. Weitere Endpunkte stehen für eine evidenzbasierte Empfehlung nicht zur Verfügung.

Aus Sicht des Patienten ist der Verzicht auf die abdominelle Drainage nach Magenresektion sinnvoll und wünschenswert, da durch den Wegfall dieser invasiven Maßnahmen die Mobilität im frühen postoperativen Verlauf erhöht wird und Drainagen sowie ihre Entfernung oft als unangenehm empfunden werden.

6.1.3 Pankreas

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Nach Pankreasresektion kann die Einlage einer intraabdominellen Drainage erwogen werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[154] ⊕⊕⊕⊖: Postoperative Morbidität (4 RCTs): kein Unterschied (RR 1,03; 95% KI 0,94 bis 1,13) ⊕⊕⊖⊖: Postoperative 30-Tage Mortalität (4 RCTs): kein Unterschied (RR 0,78; 95% KI 0,31 bis 1,99) ⊕⊕⊖⊖: Postoperative 90-Tage Mortalität (2 RCTs): Mit Drainage niedriger (RR 0,23; 95% KI 0,06 bis 0,90) ⊕⊖⊖⊖: Postoperative intraabdominelle Infektionen (4 RCTs): kein Unterschied (RR 0,97; 95% KI 0,52 bis 1,80) ⊕⊕⊖⊖: Postoperative Wundinfektionen (4 RCTs): kein Unterschied (RR 0,98; 95% KI 0,68 bis 1,41) ⊕⊕⊖⊖: Krankenhausliegedauer (4 RCTs): kein Unterschied (MD -0,14 Tage; 95% KI -0,79 bis 0,51)	
	Starker Konsens	

Die Bewertung des Nutzens einer abdominellen Drainage nach Pankreasresektion basiert auf einer Cochrane-Analyse aus 2021, in welche insgesamt 4 RCTs (2002-2017) mit 1055 Patienten eingeschlossen wurden [\[154\]](#). In allen 4 RCTs wurde als primärer Endpunkt die postoperative Morbidität/Mortalität gewählt. Die Zuverlässigkeit der Evidenz (certainty of evidence, GRADE PRO) wird für den primären Endpunkt der postoperativen Morbidität als moderat bewertet, da in 3 der 4 RCTs der Evidenzlevel wegen eines unvollständigen Datensatzes herabgestuft wird (serious risk of bias). Für alle anderen untersuchten Endpunkte wird die Evidenz niedrig eingestuft. In 2 der 4 RCTs werden jeweils nur Pankreaskopf- oder Pankreasschwanzresektionen eingeschlossen, die 2 weiteren RCTs haben diesbezüglich gemischte Kollektive. Eine Subgruppenanalyse hinsichtlich dieser beiden Operationsverfahren liegt nicht vor.

Bei insgesamt niedrigem Vertrauen in die Evidenz konnte gezeigt werden, dass die 90-Tage Mortalität geringer ist bei Patienten, die mit Anlage einer abdominellen Drainage nach Pankreaskopf- oder Pankreasschwanzresektion versorgt werden. Da aber alle anderen relevanten Outcomes unbeeinflusst von der Drainage-Einlage sind, ist keine stärkere Empfehlung für eine Drainage gerechtfertigt. Für alle anderen untersuchten primären und sekundären Outcome-Parameter (Morbidität, 30-Tage Mortalität, postoperative intraabdominelle Infektionen und Wundinfektionen, Krankenhausliegedauer) zeigt sich kein Unterschied zwischen Patienten ohne abdominelle Drainage und dem Kontrollkollektiv mit abdomineller Drainage.

Die Ergebnisse des vorliegenden Cochrane-Reviews sind kritisch zu bewerten, da keine Subgruppenanalysen hinsichtlich Pankreaskopfresektion mit Anlage einer Pankreatojejunostomie und Pankreasschwanzresektion mit Blindverschluss des abgesetzten Pankreas vorgenommen wird.

Die Rate einer postoperativen Pankreasfistel und damit die Morbidität nach diesen beiden Operationsverfahren ist zudem abhängig von der Textur des Pankreas und Gangweite des Ductus pancreaticus, die in den eingeschlossenen Einzelstudien bei den Ein- oder Ausschlusskriterien nicht aufgeführt wird. Bei weichem Pankreas mit höherer Fistelrate kann daher eine abdominelle Drainage notwendig sein, um die Rate postoperativ interventionell eingebrachter Drainagen zu reduzieren.

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Nach Pankreaskopfresektion kann eine Pankreasgangdrainage mit externer Ableitung zur Vermeidung einer postoperativen Pankreasfistel eingelegt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[154] ⊕⊕⊕⊖: Postoperative Pankreasfistel (7 RCTs): kein Unterschied (RR 0,85; 95% KI 0,57 bis 1,26) ⊕⊕⊕⊖: Subgruppenanalyse Pankreasgangdrainage mit externer Ableitung (4 RCTs): geringere Inzidenz nach Intervention (RR 0,61; 95% KI 0,43 bis 0,86) ⊕⊕⊕⊖: Postoperative Morbidität (7 RCTs): kein Unterschied (RR 0,79; 95%KI 0,37 bis 1,66)	
	Starker Konsens	

Die Bewertung des Nutzens einer intraduktalen Pankreasgangdrainage nach Pankreaskopfresektion basiert auf einer Metaanalyse aus 2022, in welche insgesamt 7 RCTs (2006-2022) mit 847 Patienten eingeschlossen wurden [\[155\]](#). 3 von 7 RCTs vergleichen die interne Pankreasgangdrainage vs keine Drainage, in 4 RCTs wird die Pankreasgangdrainage mit externer Ableitung mit keiner Intervention verglichen.

Für die abschließende Empfehlung wurde eine weitere Metaanalyse aus 2019 herangezogen, die im direkten Vergleich die Pankreasgangdrainage nach interner und externer Ableitung untersucht [\[156\]](#). In dieser Metaanalyse wurden 4 RCTs (Einzelstudien 2008-2018 publiziert) und 6 Beobachtungsstudien mit insgesamt 2101 Patienten ausgewertet. Die RCT mit der größten Fallzahl zu dieser Frage wurde 2016 mit 328 randomisierten Patienten veröffentlicht [\[157\]](#). Die Heterogenität aller untersuchter Studien ist insgesamt als gering zu bewerten, da in allen RCTs als primärer Endpunkt die Inzidenz postoperativer Pankreasfisteln (POPF) gewählt wurde und diese in 10 von 11 RCTs nach den Richtlinien der, International Study Group on Pancreatic Fistula' (ISGPF) definiert wurde [\[158\]](#). Zusätzlich wurden in allen RCTs eine Pankreatikojejunostomie mit ‚mucosa-to-duct‘ Anastomose angelegt. Die Anzahl untersuchter Patienten (>400) ist als ausreichend zu bewerten.

Die vorliegende Evidenz zeigt, dass es hinsichtlich der Frage "Pankreasgangdrainage vs keine Drainage" für alle untersuchten Endpunkte insbesondere die POPF keinen Unterschied gibt und somit diese Intervention per se nicht empfohlen werden. In der Subgruppenanalyse konnte aber gezeigt werden, dass das Einbringen einer Pankreasgangdrainage, welche nach extern durch die Bauchdecke abgeleitet wird, die Inzidenz von POPF reduziert. Die hierzu publizierten Einzelstudien sind von ausreichend hoher Qualität.

Die resultierende Empfehlung für diese Subgruppe wird aber eingeschränkt durch den direkten Vergleich der internen und externen Pankreasdrainage, die in den 4 weiteren

RCTs der zweiten Metaanalyse untersucht wurde. Sowohl für die Inzidenz klinisch-relevanter POPF (OR 1,40; 95% KI 0,94 bis 2,09), aber auch der Subgruppenanalyse von Grad-B (OR 1,34; 95% KI 0,81 bis 2,21) und Grad-C Fisteln (OR 1,68, 95% KI 0,22 bis 12,87) konnte kein Unterschied zwischen diesen beiden Typen der Gangdrainage nachgewiesen werden. In der größten RCT mit 328 randomisierten Patienten war die Rate der als klinisch-relevant klassifizierten Fisteln nach externer Ableitung sogar um 5.5% höher (extern 24,4% vs intern 18,9%), so dass die Autoren dieser Arbeit die Platzierung eines internen Stents empfehlen.

Für die Empfehlung einer Pankreasdrainage mit externer Ableitung müssen weitere klinische Aspekte mitberücksichtigt werden. Die Komplexität einer Pankreaskopfresektion (OP nach Whipple oder Traverso) wird durch die Anlage einer Pankreasgangdrainage mit externer Ableitung erhöht, das postoperative Management durch regelmäßige Kontrollen der Qualität und Quantität des Sekretes erhöht. Die längere Ableitung der Pankreasenzyme kann mit Beginn des Kostenaufbaus zu gastrointestinalen Symptomen bis zur Malabsorption führen, das Entfernen der Drainage birgt mögliche Risiken für die Integrität der Anastomose.

Im Kontext der vorliegenden Evidenz und den klinisch-praktischen Aspekten ist es zusammenfassend gerechtfertigt, die Anlage einer externen Pankreasgangdrainage insbesondere bei Risikoanastomosen eines weichen Pankreas zur Vermeidung von postoperativen Pankreasfisteln zu empfehlen.

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Nach Pankreasresektion kann die abdominelle Drainage im frühen postoperativen Verlauf (bis 4. postoperativer Tag) gezogen werden, wenn das Drainagesekret initial auf ein geringes Risiko einer Pankreasfistel hinweist.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	<p>[154]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative Morbidität (2 RCTs): geringer nach frühzeitiger Entfernung (RR 0,49; 95% KI 0,30 bis 0,81)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative 30-Tage Mortalität (3 RCTs): kein Effekt (RR 0,99; 95% KI 0,06 bis 15,45)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative intraabdominelle Infektionen (2 RCTs): geringer nach frühzeitiger Entfernung (RR 0,44; 95% KI 0,22 bis 0,89)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative Wundinfektionen (2 RCTs): kein Unterschied (RR 1,32; 95% KI 0,45 bis 3,85)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Krankenhausliegedauer (3 RCTs): geringer nach frühzeitiger Entfernung (MD -2,2 Tage; 95% KI -3,52 bis -0,87)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Abdominelle Revisionsoperationen (2 RCTs): kein Unterschied (RR 0,77; 95% KI 0,28 bis 2,10)</p>	
	Starker Konsens	

Die Bewertung des Nutzens einer frühzeitigen Entfernung der abdominalen Drainage nach Pankreasresektion (bis zum 4. postop. Tag) basiert auf einer Cochrane-Analyse aus 2021, in welche insgesamt 3 RCTs (2010-2020) mit 399 Patienten eingeschlossen wurden [154]. Eine weitere multizentrische RCT publiziert 2022 mit 312 randomisierten Patienten geht ebenfalls in die Bewertung mit ein [159]. Die gewählten Einschlusskriterien dieser RCTs sind nicht einheitlich, benutzen aber in allen Studien

die Drainage-Amylase im früh-postoperativen Verlauf als Indikator eines geringen Risikos einer späteren Pankreasfistel; im Einzelnen waren dies entweder eine Amylase-Konzentration im Drainagesekret unter 5000 U/L am ersten postop. Tag [160], oder eine Amylase-Konzentration im Drainagesekret unter 5000 U/L am postop. Tag 1 und 3 sowie Drainagemenge unter 300 ml/Tag [159] oder aber Amylase im Drainagesekret kleiner als das Dreifach der Serumkonzentration am postop. Tag 3 [161]. In allen 4 RCTs wurde als primärer Endpunkt die postoperative Morbidität untersucht.

In der Cochrane-Analyse wird für alle untersuchten Endpunkte die Zuverlässigkeit der Evidenz (certainty of evidence, GRADE PRO) sehr niedrig eingestuft. Die Herabstufung erfolgte 1. wegen einer insgesamt geringen Anzahl untersuchter Patienten (<400), für den primären Endpunkt Morbidität, 2. wegen einer substantiellen Heterogenität (I²=67%) und 3. für alle Studien wegen eines hohen Risikos einer Performance Bias. In 2 der 4 RCTs werden jeweils nur Pankreaskopf- oder Pankreasschwanzresektionen eingeschlossen, die 2 weiteren RCTs haben diesbezüglich gemischte Kollektive.

Fazit: Die vorliegenden Daten zeigen, dass durch die frühzeitige Entfernung der abdominalen Drainage die Gesamtmorbidität, die Rate intraabdomineller Infekte und die Krankenhausliegedauer reduziert werden. Die weiteren untersuchten Outcome-Parameter (30-Tage Mortalität, Wundinfekte, abdominelle Revisionsoperationen) waren für beide Untersuchungsgruppen gleich. Die 2022 publizierte RCT mit 312 randomisierten Patienten zeigt, dass die Rate der Grad 2-4 Komplikationen (Clavien-Dindo Klassifikation) als primärer Endpunkt für beiden Gruppen vergleichbar war (frühe 20,5% vs späte Entfernung 26,3%, p=0,229). Die Krankenhausliegedauer war kürzer nach früher Entfernung der Drainage, aber ohne klinische Relevanz für diesen Endpunkt (15 vs 16 Tage, p=0,01). Somit kann empfohlen werden, die abdominelle Drainage nach Pankreasresektion im frühen postoperativen Verlauf zu entfernen, falls das Drainagesekret früh-postoperativ auf ein geringes Risiko einer späteren Pankreasfistel hinweist.

Das Vertrauen in die Evidenz dieser Empfehlung wird durch die Heterogenität der untersuchten Kollektive (Patienten mit Pankreaskopf- und Pankreasschwanzresektion), unterschiedliche Klassifikationen des primären Endpunktes, postoperative Morbidität' und die Definition der frühzeitigen Entfernung eingeschränkt. Weiterhin wurden klinisch relevante, eingriffsspezifische Einschlusskriterien (s. oben) und Endpunkte unterschiedlich definiert. Dies betrifft das Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Pankreasfistel (POPF) anhand der Gewebetextur des Pankreas und des Durchmessers des Ductus pankreaticus sowie die Klassifikation der postoperativen Pankreasfistel (POPF) selbst. Beide Faktoren werden gegenwärtig für die praktisch-klinische Entscheidung zur Entfernung der Drainage herangezogen und beeinflussen damit die Akzeptanz dieser Empfehlung. Anzumerken ist, dass für beide Kriterien in den letzten Jahren durch 'International Study Group on Pancreatic Surgery' (ISGPS) Definitionen entwickelt wurden, die geeignet sind, in zukünftigen Studien die Heterogenität der zu untersuchenden Kollektive zu reduzieren [162], [163].

6.1.4 Leber

6.8	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Bei unkomplizierten Leberresektionen soll keine prophylaktische Drainage eingelegt werden.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[164] ⊕⊖⊖⊖: Postoperatives Galleck: Häufiger mit Drainage (OR 2,32; 95% KI 1,18 bis 4,55) ⊕⊕⊕⊖: Postoperative Nachblutung: kein Unterschied (OR 2,73; 95% KI 0,41 bis 18,19) ⊕⊖⊖⊖: Sekundär postoperativ notwendige perkutane Drainageeinlage: Häufiger nach intraoperativer Drainageeinlage (OR 1,53; 95% KI 1,11 bis 2,10) ⊕⊖⊖⊖: Wundinfektionen: kein Unterschied (OR 1,14; 95% KI 0,52 bis 2,50) ⊕⊖⊖⊖: Gesamtkomplikationen: Erhöht nach intraoperativer Drainage (OR 1,71; 95% KI 1,45 bis 2,03) ⊕⊕⊖⊖: Länge des Krankenhausaufenthaltes: Verlängert mit Drainage (MD 1,01 Tage; 95% KI 0,47 bis 1,56)	
	Starker Konsens	

6.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Bei komplexen Leberresektionen (mit biliären und/oder vaskulären Rekonstruktionen) kann eine Drainage eingelegt werden.	
GRADE		
	Starker Konsens	

Für die Bewertung des Nutzens der prophylaktischen intraabdominellen Drainage nach Leberresektionen gibt es eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2021 [\[164\]](#) mit jedoch etwas eingeschränkter Qualität. Hier wurden drei RCTs und fünf nicht-randomisierte Studien mit insgesamt 5050 Patienten eingeschlossen. Die Einschränkung der Qualität der Metaanalyse ist u.a. in der unzureichenden Risk-of-Bias-Bewertung der Einzelstudien begründet. Es zeigen sich Vorteile im Hinblick auf eine Verkürzung des Klinikaufenthaltes und eine niedrigere Rate an Galleckagen sowie eine niedrigere Gesamtkomplikationsrate in der Gruppe ohne prophylaktische Drainageeinlage (GRADE: jeweils sehr niedriges Vertrauen in die Effektschätzer). In der Gruppe der Patienten mit prophylaktischer Drainageeinlage wird im postoperativen Verlauf häufiger eine erneute interventionelle Drainageeinlage notwendig, sodass auch bezüglich dieses Endpunktes kein Vorteil durch eine prophylaktische Drainageeinlage erreicht wird (GRADE: sehr niedriges Vertrauen in die Effektschätzer). Bezüglich Wundinfektionen besteht kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (GRADE: sehr niedriges Vertrauen in die Effektschätzer). Es ist unklar, ob postoperative Nachblutungen mit Drainage häufiger sind, für diesen Endpunkt besteht eine moderate Zuverlässigkeit der Evidenz.

Eine aktuelle randomisiert-kontrollierte Studie aus dem Jahr 2021 aus Japan [165] mit 400 eingeschlossenen Patienten unterstützt den Verzicht auf eine Drainageeinlage im Rahmen unkomplizierter Leberresektionen, da sowohl Gesamt-komplikationen als auch Galleleckagen in der Drainagegruppe erhöht waren. Auch der bereits etwas ältere Cochrane-Review aus dem Jahr 2007 mit fünf eingeschlossenen RCTs und insgesamt 465 Patienten [166] unterstützt das drainagenfreie Vorgehen im Rahmen unkomplizierter Leberresektionen, da sich hier ebenfalls keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigten.

Zusammenfassend wird trotz überwiegend sehr niedrigem Vertrauen in die Evidenz eine starke Empfehlung gegen eine prophylaktische Drainageeinlage im Rahmen von unkomplizierter Leberresektionen ausgesprochen, weil keine der Studien auch nur irgendwelche Vorteile einer Drainageeinlage aufzeigen konnte und die Drainage nicht nur die Gesamtkomplikationsrate erhöht, sondern auch von Patienten als störend und belastend empfunden wird.

Anders sieht es bei komplexeren Leberresektionen mit biliären und/oder vaskulären Rekonstruktionen aus, die in den zuvor zitierten Studien nicht bzw. in nur sehr geringer Fallzahl eingeschlossen waren und für die keine separaten validen Studien zu finden waren. Wegen des höheren Risikos von intraabdominellen Komplikationen insbesondere Galle-Leckagen kann in diesen Fällen eine prophylaktische Drainage eingelegt werden.

6.1.5 Kolon

6.10	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Bei elektiven kolorektalen Resektionen soll keine intraabdominelle Drainage eingelegt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	<p>[167]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Klinische Anastomoseninsuffizienz: kein Unterschied (RR 1,40; 95% KI 0,45 bis 4,40)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Radiologische Anastomoseninsuffizienz: kein Unterschied (RR 0,85; 95% KI 0,39 bis 1,83)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Wundinfektion: kein Unterschied (RR 0,82; 95% KI 0,45 bis 1,51)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Reintervention: kein Unterschied (RR 1,11; 95% KI 0,67 bis 1,82)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Mortalität: kein Unterschied (RR 0,77; 95% KI 0,41 bis 1,45)</p>	
	Starker Konsens	

Für die Bewertung des Nutzens der prophylaktischen intraabdominellen Drainageeinlage nach elektiven kolorektalen Resektionen liegt ein methodisch hochwertiger Cochrane-Review aus dem Jahr 2004, nochmals aktualisiert 2016 [167], mit entsprechend hoher Qualität vor. Hier wurden drei RCTs mit insgesamt 908 Patienten eingeschlossen.

Auf dieser Grundlage kann eine evidenzbasierte Empfehlung hinsichtlich einer prophylaktischen intraabdominellen Drainageeinlage nach elektiven kolorektalen Resektionen erstellt werden.

Zusammengefasst zeigen sich keine Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten einer (klinischen oder radiologisch nachweisbaren) Anastomoseninsuffizienz oder Wundinfektion; auch bezüglich der Notwendigkeit von Reinterventionen oder im Hinblick auf die Mortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Das Vertrauen in die Evidenz wird gemäß GRADE für sämtliche Endpunkte als moderat bewertet. Im Rahmen dieses Cochrane-Reviews wurde als Subanalyse noch gezielt die Drainageeinlage bei intraperitonealen Anastomosen (zwei RCTs, 416 Patienten) untersucht, hier ergaben sich bezüglich der jeweiligen untersuchten Endpunkte ebenfalls keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Eine Analyse speziell für extraperitoneale Drainagen (z.B. im Rahmen tiefer Rektumresektionen) existiert im Rahmen des Cochrane-Reviews nicht. Trotz der Hochwertigkeit dieses Cochrane-Reviews ist als gewisse Einschränkung zu sagen, dass die jeweiligen eingeschlossenen RCTs schon recht alt sind (Ende der 1980er- bis Ende 1990er-Jahre), die jüngeren Metaanalysen sind aber entweder qualitativ deutlich schlechter oder kommen bei schlechterer Qualität zu dem gleichen Ergebnis wie der Cochrane-Review [\[168\]](#) [\[169\]](#).

Speziell bezüglich extraperitonealer Drainagen im Rahmen tiefer Rektumresektionen existiert zusätzlich noch ein RCT aus dem Jahr 2017 (GRECCAR 5 Randomized Trial, 469 Patienten [\[170\]](#)), welcher auch im Falle extraperitonealer Anastomosen keine Vorteile für eine prophylaktische Drainageeinlage zeigt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 [\[171\]](#), welche vier RCTs mit 760 Patienten ebenfalls im Hinblick auf Drainagen bei Patienten mit extraperitonealen Anastomosen nach Rektumchirurgie untersucht, konnte ebenfalls keine Vorteile für die Drainageeinlage zeigen, sondern beschreibt im Gegenteil sogar ein erhöhtes Risiko für postoperative Darmverschlüsse in der Interventionsgruppe. Dieses etwas erhöhte Risiko für einen postoperativen Darmverschluss bei Patienten mit Drainage wird auch in der Subgruppenanalyse der Patienten mit extraperitonealen Anastomosen in der Metaanalyse von Podda (s.o.) beschrieben, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei elektiven kolorektalen Resektionen auf prophylaktische intraabdominelle Drainagen verzichtet werden soll. Dies gilt neben intraperitonealen Anastomosen auch für Rektumeingriffe mit extraperitonealen Anastomosen, auch wenn die Evidenzlage bei Letzteren etwas schlechter ist.

6.1.6 Rektum (transanal)

6.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Bei tiefen anterioren Rektumresektionen sollte keine endoluminale (transanale) Drainage platziert werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[172] , [173] ⊕⊕⊕⊖: Anastomoseninsuffizienz (2 RCTs): Kein Effekt (RR 0,65; 95% KI 0,29 bis 1,46) ⊕⊕⊕⊕: Reoperationen (1 RCT): Weniger Reoperationen mit transanaler Drainage (RR 0,12; 95% KI 0,03 bis 0,53) ⊕⊕⊕⊕: Anastomosenblutung (1 RCT): mehr Blutungen mit transanaler Drainage (RR 2,42; 95% KI 1,09 bis 5,36)	
	Konsens	

Für die Bewertung des Nutzens der endoluminalen (transanal) Drainage existiert eine Metaanalyse von Chen [\[172\]](#) mit etwas eingeschränkter Qualität. In dieser Metaanalyse wurden ein RCT und zehn Kohortenstudien mit insgesamt 2432 Patienten eingeschlossen. Zusätzlich existiert ein neuerer RCT aus dem Jahr 2021 [\[173\]](#), welcher insgesamt 560 Patienten einschloss.

Es liegt neben der Metaanalyse aus dem Jahr 2018, welche nur einen RCT, aber zehn Kohortenstudien einschließt, ein aktueller RCT aus dem Jahr 2021 vor, der den Ergebnissen der Metaanalyse im Hinblick auf den Endpunkt Anastomoseninsuffizienz widerspricht, sodass eine neue Metaanalyse aus den beiden einzigen existierenden RCTs [\[174\]](#) [\[173\]](#) berechnet wurde. Für den Endpunkt Anastomoseninsuffizienz wurden diese beiden RCTs mit insgesamt 958 Patienten eingeschlossen, hierbei konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf postoperative Anastomoseninsuffizienz festgestellt werden bei moderater Zuverlässigkeit der Evidenz gemäß GRADE. Bezüglich der Endpunkte "Reoperation" sowie "Anastomosenblutung" liegen nur Daten aus dem RCT von Xiao et al. vor, welche weniger Reoperationen mit transanaler Drainage zeigen, aber eine höhere Rate an perianastomotischen Blutungen zumindest in der Double-Stapling-Technik-Subgruppe bei Patienten mit transanal Drainagen zeigen, wobei diese Blutungen jeweils keine weiteren Interventionen erforderten. Im RCT von Zhao 2021 wird lediglich im Text erwähnt, dass keine Blutungskomplikationen oder iatrogene Kolonperforationen mit Bezug zur transanal Drainage auftraten. Das Vertrauen in die Evidenz wird gemäß GRADE für die Einzelstudien als hoch bewertet.

Einschränkend muss hinsichtlich beider RCTs erwähnt werden, dass Patienten mit präoperativer Radiotherapie oder Chemotherapie von vornherein ausgeschlossen wurden, sodass dieses Kollektiv nicht ganz mit dem üblichen Patientenkollektiv der Patienten mit Rektumkarzinomen zu vergleichen ist. Zudem ist in beiden RCTs die Liegedauer der transanal Drainage mit 3 bzw. 5 bis 7 Tagen recht lang.

In der Metaanalyse von Chen 2018 [\[172\]](#) wird für Patienten mit endoluminaler Drainage eine niedrigere Rate an Anastomoseninsuffizienzen sowie auch eine niedrigere Rate an Revisionsoperationen beschrieben, gemäß GRADE besteht hier jeweils ein moderates Vertrauen. Einschränkend muss bezüglich dieser Metaanalyse

jedoch erwähnt werden, dass hier nur ein RCT, aber zehn Kohortenstudien eingeschlossen wurden, sodass die Qualität hier als niedriger anzusehen ist. Bezüglich Anastomosenblutungen zeigt sich auch hier zumindest ein Trend hin zu mehr Blutungen bei den Patienten mit endoluminaler Drainage. Ursächlich für die erhöhte Rate an Anastomosenblutungen könnte potentiell eine mechanische Reizung der Anastomose durch die einliegende Drainage sein. Bezüglich dieses Endpunktes ist das Vertrauen in die Effektschätzer in dieser Metaanalyse jedoch nur als sehr niedrig gemäß GRADE zu bewerten. Im Hinblick auf die Mortalität zeigt sich in der Metaanalyse von Chen keinerlei Unterschied zwischen beiden Gruppen bei ebenfalls nur sehr niedrigem Vertrauen in die Effektschätzer gemäß GRADE.

Eine weitere aktuelle, jedoch methodisch schlechtere Metaanalyse aus dem Jahr 2020 [175], welche insgesamt 33 Studien (größtenteils Beobachtungsstudien) einschloss, konnte für transanale Drainagen vom Kathetertyp eine Reduktion von Anastomoseninsuffizienzen und Reoperationen zeigen, wohingegen transanale Drainagen vom Stenttyp keinen Benefit für die Patienten zeigten. Ein weiterer RCT konnte beim Vergleich dreier unterschiedlicher Drainagen vom Kathetertyp einen Vorteil für den dickeren Katheter (Fr32 vs Fr24) im Hinblick auf den Drainageeffekt und frühere Defäkation zeigen [176]. Auch in einem weiteren -erst nach Abschluss der Metaanalyse erschienene- RCT [177], an 157 Patienten konnte keinen Einfluss einer endoluminalen transanal Drainage auf Anastomoseninsuffizienz oder Gesamt-Morbidität nachweisen.

Zusammengefasst lässt sich also bei Betrachtung der beiden methodisch hochwertigen RCTs keine Reduktion der Anastomoseninsuffizienzen nachweisen; diese zeigt sich lediglich in den Metaanalysen, die größtenteils Beobachtungsstudien einschlossen und somit qualitativ als schlechter zu bewerten sind. Dem in den Metaanalysen und auch im RCT von Xiao beschriebenen Vorteil der geringeren Rate an Revisionsoperationen steht eine höhere Rate an Anastomosenblutungen in der Gruppe der transanal Drainage gegenüber. Zudem ist eine einliegende Drainage für die Patienten potentiell irritierend und schmerzhaft; so klagten im RCT von Zhao 2021 mit 46,4% fast die Hälfte aller Patienten in der Drainage-Gruppe über anale Schmerzen [173]. In den beiden RCTs werden recht lange Liegedauern der transanal Drainage mit bis zu 7 Tagen beschrieben, welche über diesen Zeitpunkt zu einer verstärkten mechanischen Reizung im Anastomosenbereich und damit entsprechend zu Blutungen und Schmerzen führen können. Eine kürzere Liegedauer dieser Drainagen könnte diese negativen Aspekte also vermutlich reduzieren.

Anhand der aktuell vorliegenden Evidenz lässt sich letztlich somit kein klarer Vorteil durch eine transanale Drainage herleiten bei potentiell negativen Effekten im Sinne von Anastomosenblutungen und Schmerzen. Daher sollte nach tiefen anterioren Rektumresektionen keine endoluminale (transanale) Drainage eingebracht werden.

6.2 Intraoperative Testung der Anastomose

6.2.1 Ösophagusresektionen

6.12	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Die Vaskularisation des Magenschlauches als Rekonstruktion nach Ösophagektomie kann intraoperativ durch Fluoreszenz-Angiographie mit dem Farbstoff Indocyaningrün überprüft werden.	
	Starker Konsens	

Nach transthorakaler Ösophagektomie ist die Rekonstruktion der intestinalen Passage durch einen Magenschlauch mit zervikaler oder intrathorakaler Ösophagogastronomie chirurgischer Standard. Die suffiziente Vaskularisation des Magenschlauches ist nachweislich ein entscheidender Faktor für eine ungestörte Anastomosenheilung. Mittels fluoreszierender Angiographie (FA) mit dem Farbstoff Indocyaningrün (ICG) kann intraoperativ die extragastrale wie intramurale Vaskularisation (Makro- und Mikrozirkulation) des Magenschlauches visualisiert werden. Dieses Verfahren stellt jedoch keine direkte Überprüfung der Anastomose auf ihre Dichtigkeit dar, sondern ist als indirekte Methode zur Abschätzung des Risikos einer Anastomoseninsuffizienz im postoperativen Verlauf zu verstehen.

Zur intraoperativen ICG-Messung des Magenschlauches wurden insgesamt 4 systematische Reviews und Metaanalysen 2019 und 2020 publiziert, die zwischen 8 und 22 Einzelstudien aus den Jahren 2011-2018 analysieren [178], [179], [180], [181]. Alle inkludierten Einzelstudien sind retrospektive oder prospektive Beobachtungsstudien; prospektiv randomisierte Studien liegen zu diesem Thema bisher nicht vor. Alle zitierten Metaanalysen weisen auf eine große Heterogenität der Einzelstudien hin. Dies betrifft die verwendeten technischen Systeme, die intraoperative Beurteilung einer adäquaten gastralen Perfusion, die daraus resultierende Intervention und die postoperative Definition einer Anastomoseninsuffizienz als der am häufigsten gewählte primäre Outcome-Parameter [178], [179], [180], [181]. In den meisten Einzelstudien werden zu den genannten Punkten keine Angaben gemacht. Die publizierten Metaanalysen zeigen als erstes wesentliches Ergebnis, dass die intraoperative ICG-Messung grundsätzlich ein sicheres Verfahren ist. Weiterhin hat die intraoperative Visualisierung der Makro- und Mikrozirkulation mittels ICG das Potential, die postoperative Insuffizienzrate der Ösophagogastronomie zu reduzieren, indem die Anastomose in einem ausreichend vaskularisierten Areal des Magenschlauches platziert wird. Slooter et al. [178] berichten, dass durch den Einsatz von ICG mit Änderung des intraoperativen Managements die gepoolte Inzidenz der Anastomoseninsuffizienz und Interponatnekrose gesenkt werden kann (OR 0,30; 95% KI 0,14 bis 0,63). Vergleichbare Ergebnisse werden von van Daele et al. [179] publiziert, die bei ICG-gesteuerten Anastomosen-Techniken eine geringere Insuffizienzrate von 10% gegenüber 20,5% in der Kontrollgruppe dokumentiert ($p < 0.001$). Ladak et al. [180] errechnet aus 6 Interventionsstudien für das Ereignis ‚Anastomoseninsuffizienz‘ eine relative Reduktion des Risikos von 69% bei intraoperativer Verwendung von ICG. Der Stellenwert der intraoperativen ICG-Messung wird gegenwärtig durch die mangelnde Quantifizierung der gastralen Perfusion

eingeschränkt. Einzelne Studien untersuchen daher das zeitliche Intervall von ICG-Applikation bis zur Perfusion der Anastomosenregion im Interponat, um Cut-off Werte für die Definition einer suffizienten Perfusion zur ermitteln und diese mit dem Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz oder -striktur zu korrelieren [182]. Eine abschließende Bewertung der quantitativen ICG-Messung ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

6.2.2 Kolorektale Resektionen

6.2.2.1 Mechanische Dichtigkeit

6.13	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Nach Anlegen einer Anastomose zum Rektum (sowohl Handnaht als auch Stapler-Anastomose) sollte diese intraoperativ mittels AirLeak-Test, Methylenblau-Test oder Endoskopie auf Dichtigkeit überprüft werden.	
	Starker Konsens	

Für die Bewertung der Art und des Nutzens der intraoperativen-Anastomosentestung auf Dichtigkeit nach kolorektalen Resektionen mit Anastomose zum Rektum liegen einige relativ aktuelle Metaanalysen vor.

Bezüglich der intraoperativen Anastomosentestung wird zwischen der Testung der Integrität der Anastomose (z.B. AirLeak-Test, Methylenblau, intraoperative Endoskopie) und der Testung der Vaskularisation der Anastomose (ICG-Testung) unterschieden, wobei die Tests auch kombiniert werden können.

Der AirLeak-Test ist die am häufigsten angewandte Methode, eine mechanisch insuffiziente Anastomose intraoperativ zu identifizieren [183], [184], wobei sich in den einzelnen Studien sowohl die Durchführung als auch die im Falle eines positiven AirLeak-Tests abgeleiteten Konsequenzen unterscheiden.

Ein systematischer Review von Nachappian et al. [183] konnte eine niedrigere Rate an Anastomosen-Insuffizienzen in der Gruppe der Patienten mit einem Basistest auf mechanische Dichtigkeit (AirLeak-Test oder Methylenblau-Test) gegenüber den Patienten ohne Anastomosentestung zeigen, sowohl in der Analyse von 2 RCTs (n=203; 5.8 vs 16.0 %, p=0,024) als auch einer größeren Kohortenstudie (n=998; 4.1 vs 8.1%, p=0,03).

Die Metaanalyse von Wu et al. [184], welche 20 Studien mit insgesamt 5283 Patienten eingeschlossen hat, konnte zwar für die beiden o.g. RCTs den o.g. Effekt bestätigen, insgesamt aber keinen Unterschied im Hinblick auf Anastomosen-Insuffizienzen zwischen Patienten mit und ohne intraoperativem AirLeak-Test nachweisen (OR 0,61; 95% KI 0,32 bis 1,18). Im Falle eines positiven AirLeak-Testes kam es postoperativ zu mehr Anastomoseninsuffizienzen als im Falle eines negativen AirLeak-Testes (OR 2,65; 95% KI 1,74 bis 4,05), sodass die Schlussfolgerung der Autoren lautete, dass man zwar den AirLeak-Test zur Identifikation von Risiko-Anastomosen durchführen sollte, dass aber die bei positivem Test ausgeführten Reparaturmaßnahmen eine nachfolgende Insuffizienz offensichtlich nicht ausreichend verhindern können.

Zudem existiert eine Metaanalyse von Rausa et al. [185], welche die unterschiedlichen Techniken der Anastomosentestung in der kolorektalen Chirurgie untersucht. Hier wurde nur ein RCT eingeschlossen, die zudem eingeschlossenen Kohortenstudien zeigen jeweils einen moderaten bis deutlichen Bias. In dieser Metaanalyse zeigte sich ein niedrigeres Risiko für eine Anastomoseninsuffizienz in der ICG-Gruppe verglichen mit Kontrollen ohne Test (5 Studien; n=1302; RR 0,44; 95% KI 0,14 bis 0,87), nicht aber für AirLeak-Test (3 Studien; n=1735; RR 0,53; 95% KI 0,21 bis 1,30) oder intraoperative Endoskopie (3 Studien; n=460; RR 0,49; 95% KI 0,10 bis 1,80).

Zusammengefasst sollte zur Identifizierung von Risiko-Anastomosen eine neu angelegte Anastomose zum Rektum direkt intraoperativ auf Dichtigkeit überprüft werden, hierzu können je nach Klinikstandard und Expertise des/der Operierenden sowohl der AirLeak-Test bzw. Methylenblau-Test als auch die intraoperative Endoskopie genutzt werden. Die Konsequenzen aus einem positivem Test (zusätzliche Nähte im Bereich der Anastomose, Nachresektion, Neuanlage der Anastomose und/oder Anlage eines protektiven Stomas) müssen mangels Evidenz der individuellen chirurgischen Einschätzung überlassen bleiben. Bezüglich der ICG-Testung wird auf die hierzu gesonderte Empfehlung verwiesen.

6.2.2.2 Perfusionskontrolle der Anastomose

6.14	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Die Perfusion der Anastomose soll nach Rektum- und Kolonresektionen überprüft werden.	
	Konsens	

6.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Hierbei kann die Vaskularisation intraoperativ durch Fluoreszenzangiographie mit dem Farbstoff Indocyaningrün (ICG) überprüft werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[186] ⊕⊕⊕⊖: Anastomoseninsuffizienz: weniger Anastomoseninsuffizienzen in ICG-Gruppe (Gesamtkollektiv RR 0,46; 95% KI 0,39 bis 0,56 / nur RCTs: RR 0,67; 95% KI 0,46 bis 0,98) ⊕⊖⊖⊖: Wundinfektionen: Kein Effekt (RR 0,72; 95% KI 0,47 bis 1,09) ⊕⊖⊖⊖: Ileus: Kein Effekt (RR 0,90; 95% KI 0,67 bis 1,23) ⊕⊖⊖⊖: Abdominelle Nachblutung: Kein Effekt (RR 1,02; 95% KI 0,38 bis 2,79) ⊕⊖⊖⊖: Intraabdomineller Abszess: Kein Effekt (RR 0,83; 95% KI 0,36 bis 1,92) ⊕⊖⊖⊖: Rate an Reoperationen: Kein Effekt (RR 0,73; 95% KI 0,47 bis 1,12) ⊕⊖⊖⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -0,39 Tage; 95% KI -0,84 bis 0,05)	
	Konsens	

Dass neben der Überprüfung der Dichtigkeit einer Anastomose (siehe gesonderte Empfehlung) auch die intraoperative Überprüfung einer guten Perfusion auf beiden

Seiten der Anastomose sichergestellt werden soll, kann als breiter chirurgischer Konsens angesehen werden. Neben der Visualisierung pulsierender Blutung („cold-steel-test“) und intraoperativer Zweitmeinung kommen hierfür apparativ unterstützte Verfahren wie Photospektrometrie, Messung der Gewebsoxygenierung und die ICG-Fluoreszenz infrage. Nur zu letztgenannten Verfahren liegen ausreichende Studien für eine evidenzbasierte Beurteilung vor.

Für die Bewertung des Nutzens der intraoperativen Anastomosentestung mit ICG im Rahmen kolorektaler Tumorchirurgie liegen aus den letzten Jahren mehrere Metaanalysen vor. Die aktuellste und auch die mit den meisten eingeschlossenen Patienten ist die von Safiejko et al aus dem Jahr 2022 [186], welche eine ausreichende Qualität bietet. Hier wurden drei RCTs sowie 29 Beobachtungsstudien mit insgesamt 11.047 Patienten eingeschlossen. Auf dieser Grundlage kann eine evidenzbasierte Empfehlung erstellt werden. Bei intraoperativer ICG-Testung findet sich eine niedrigere Anastomoseninsuffizienzrate. Auch in der Subgruppenanalyse der drei eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studien bestätigt sich diese niedrigere Anastomoseninsuffizienzrate in der ICG-Gruppe, wobei diese drei RCTs dezidiert Anastomosen zum Rektum untersucht haben. Bezüglich der weiteren untersuchten Endpunkte, für die keine getrennte Analyse der RCTs erfolgte (Wundinfektionen, Ileus, abdominelle Nachblutungen, intraabdominelle Abszesse, Reoperationen sowie Länge des Krankenhausaufenthaltes), zeigen sich jeweils keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Die ICG-Testung nutzt den fluoreszierenden Farbstoff Indocyaningrün, dessen Absorptions- und Fluoreszenzspektrum im nah-infraroten Bereich liegt [187]. Indocyaningrün gilt als sicher und wird in der Regel gut vertragen [188], [189], [190], [191], das Risiko für Nebenwirkungen ist jedoch deutlich erhöht bei chronischer Niereninsuffizienz [192]. Allergische Reaktionen bzw. ernste Nebenwirkungen auf ICG wurden nur in 0,05% der Fälle beschrieben, hauptsächlich bei Patienten mit Jodallergie [190] [193]. Ein Nachteil der ICG-Testung ist die Tatsache, dass die Bewertung der Fluoreszenzintensität sehr subjektiv ist und objektive CutOff-Level bisher fehlen. Potentielle Möglichkeiten der Objektivierung der ICG-Fluoreszenz wurden vorgeschlagen [194], [195], welche jeweils mithilfe spezieller Software eine Quantifizierung der Fluoreszenz durchgeführt haben. Auch die Dosis von ICG variiert je nach Studie: 0,2 bis 0,25 mg/kg KG oder 5 bis 10 mg.

Zusätzlich zu der aktuellsten Metaanalyse von Safiejko gibt es aus den letzten Jahren einige weitere Metaanalysen bzgl. intraoperativer ICG-Testung. Die hochwertigste dieser Metaanalysen ist die von Chan aus dem Jahr 2020 [196], welche ebenfalls eine Reduktion an Anastomoseninsuffizienzen in der ICG-Gruppe zeigt, und hierbei insbesondere auch in der Hochrisiko-Subgruppe der Patienten mit tiefen Anastomosen. Auch bei der Analyse der Subgruppe der prospektiven Studien bleibt hier die Risikoreduktion in der ICG-Gruppe bestehen. Auch die beiden Metaanalysen von Lin 2021 [197] und Liu 2021 [198] konnten eine niedrigere Inzidenz an Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Resektionen in der Gruppe der Patienten mit intraoperativer ICG-Testung zeigen, zudem fanden sie eine niedrigere Rate an Gesamtkomplikationen und Reoperationen in dieser Gruppe.

Somit zeigt die ICG-Testung im Hinblick auf die Verringerung der Rate an postoperativen Anastomoseninsuffizienzen einen positiven und klinisch relevanten Effekt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass viele der in die Metaanalysen eingeschlossenen Einzelstudien Industrie-gesponsort sind, sodass hier ein potentieller Bias vorliegt. Nachteilig sind zudem die notwendigen hohen

Investitionskosten in entsprechende Geräte und die bisher sehr subjektive Bewertung der Fluoreszenz aufgrund des Fehlens objektiver CutOff-Level. Auch muss betont werden, dass die zuvor genannte Evidenz sich auf Anastomosen zum Rektum bezieht; für Anastomosen zum Kolon (ileo-kolisch bzw. kolo-kolisch) ist die Datenlage unzureichend.

Zusammengefasst soll die Perfusion einer neu angelegten Anastomose nach Rektum- und Kolonresektionen überprüft werden. Hierbei kann insbesondere die Fluoreszenz-Angiographie mit ICG eingesetzt werden.

Bezüglich der Anastomosentestung auf Dichtigkeit kommen der Airleak-Test bzw. auch die intraoperative Endoskopie infrage, hierzu siehe gesonderte Empfehlung.

Konsultationsfassung

7 Postoperatives Management

7.1 Postoperative Verwendung von Magensonden

7.1.1 Ösophagusresektionen

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Nach transthorakaler Ösophagektomie und gastralre Rekonstruktion sollte zur Dekompression des hochgezogenen Magens intraoperativ eine doppelumige Magensonde eingelegt werden.	
	Starker Konsens	

7.2	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Die nasogastrale Magensonde kann im frühen postoperativen Verlauf innerhalb der ersten 48 Stunden entfernt werden.	
	Starker Konsens	

Die Beurteilung der nasogastralen Dekompression des hochgezogenen Magens nach transthorakaler Ösophagektomie unterscheidet sich grundlegend von anderen abdominal-chirurgischen Eingriffen, bei welchen sich zunehmend Evidenz für den Verzicht einer Dekompression findet. Der Unterschied ist erklärt durch die beidseitige trunkuläre Vagotomie im Rahmen der Ösophagektomie, die bei einem relevanten Anteil der Patienten zu einer verzögerten Magenentleerung postoperativ führt ('delayed gastric conduit emptying', DGCE). Zudem wird mit der Ösophagektomie der untere Ösophagussphinkter als natürliche Antireflux-Barriere reseziert. Zwei Fragestellungen sind von klinischem Interesse. Die erste Frage ist, ob überhaupt eine Dekompression des hochgezogenen Magens postoperativ notwendig ist (Ösophagektomie/Magenhochzug mit versus ohne nasogastrale Dekompression). Die zweite Frage bezieht sich auf den Zeitpunkt der Entfernung der intraoperativ eingebrachten Magensonde im postoperativen Verlauf (frühe versus späte Entfernung). Insgesamt wurden zu beiden Fragestellungen 2006-2019 fünf prospektiv-randomisierte Studien mit insgesamt 363 untersuchten Patienten publiziert [199], [200], [201], [202], [203]. In drei dieser Studien wurde die erste, in den zwei weiteren Studien die zweite Frage adressiert. Die ersten 4 publizierten Studien wurden zusammen mit 3 vergleichenden Kohortenstudien in einem 2017 publizierten systematischen Review/Metaanalyse mit insgesamt 608 Patienten zusammengefasst [204]. In 3 dieser 7 Studien wurde die nasogastrale Dekompression nach Ösophagektomie im Rahmen eines mPOM Protokolls analysiert. Die untersuchten Outcome-Parameter dieses SR/Metaanalyse waren pulmonale Komplikationen, Anastomoseninsuffizienz und Mortalität [204].

Von besonderem klinischem Interesse ist die Rate pulmonaler Komplikationen, da postuliert wird, dass durch die nasogastrale Dekompression bei verzögerter gastralre

Entleerung in den ersten postoperativen Tagen das Risiko einer Aspirationspneumonie gesenkt wird. In der Metaanalyse der 4 eingeschlossenen RCTs konnte jedoch kein Einfluss der nasogastralen Dekompression auf die Gesamtrate postoperativer Pneumonien nachgewiesen werden [204]. Auch in der letzten RCT publiziert 2019, war die Rate postoperativer Pneumonie mit 21% in beiden Untersuchungsgruppen gleich [203]. Hier wurde die Magensonde in der ‚frühen‘ Gruppe im Durchschnitt nach einem Tag und in der ‚späten‘ Gruppe nach 7 Tagen entfernt. Auffällig war, dass Patienten der ‚späten‘ Gruppe häufiger tracheotomiert wurden, dies sicherlich bedingt durch eine höhere Rate postoperativer Rekurrensparesen nach 3-Feld Lymphadenektomie. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine frühe Entfernung der Magensonde sicher möglich ist. In der Studie von Shackcloth et al. wurde mittels trachealer pH-Messung gezeigt, dass die Menge aspirierter Säure mit einer Doppel-Lumen Sonde geringer war als bei Gebrauch einer Einzel-Lumen Sonde und dass in diesen beiden Gruppen weniger Pneumonie auftraten als bei den Patienten ohne nasogastrale Dekompression [199]. Die größte randomisierte Studie vergleicht mit jeweils 75 Patienten eine Entfernung der Magensonde nach 2 Tagen („frühe“ Gruppe) und 6-10 Tagen („späte“ Gruppe) [201]. Auch hier war der primäre Endpunkt („major pulmonary complications“) in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar. Allerdings musste wegen einer verzögerten Magenentleerung bei immerhin 30% der ‚frühen‘ Gruppe im weiteren postoperativen Verlauf wieder eine Magensonde gelegt werden. Diese Zahlen weisen auf das spezifische Problem des DGCE nach gastraler Rekonstruktion hin. Ungeklärt ist, ob diese Komplikation durch das längere Belassen der Magensonde verhindert oder zumindest reduziert wird, zumal auch verschiedene Verfahren zur Therapie des Pylorospasmus zur Anwendung kommen (prä- und postoperative endoskopische Intervention mittels Ballondilatation oder Botoxinjektion, chirurgische Pyloromyotomie). In zunehmend publizierten mPOM Protokollen wird zumeist ganz auf die nasogastrale Dekompression postoperativ verzichtet. In dem oben zitierten SR wird dieses Vorgehen in zwei kontrollierten Beobachtungsstudien und einer RCT untersucht, ohne dass hieraus konklusiv Therapieempfehlungen abzuleiten sind [204].

7.1.2 Magenresektionen

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Nach Gastrektomie oder Magenteilresektion soll eine intraoperativ eingelegte Magensonde vor Narkoseausleitung gezogen werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	<p>[205]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative Anastomoseninsuffizienz (8 RCTs): Kein Effekt (RR 1,25; 95% KI 0,68 bis 2,27)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative pulmonale Komplikationen (7 RCTs): Kein Effekt (RR 1,31; 95% KI 0,90 bis 1,89)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative Morbidität (6 RCTs): Kein Effekt (RR 1,33; 95% KI 0,83 bis 1,55)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative Mortalität (8 RCTs): Kein Effekt (RR 1,27; 95% KI 0,34 bis 4,78)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Länge des Klinikaufenthaltes (6 RCTs): längerer Krankenhausaufenthalt mit Anlage einer transnasalen Sonde (MD 0,48 Tage; 95% KI -0,01 bis 0,98)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Zeit bis zum Kostaufbau (6 RCTs): Kürzer ohne Anlage einer transnasalen Sonde (MD 0,45 Tage; 95% KI 0,29 bis 0,61)</p>	
	Starker Konsens	

Die Bewertung des Nutzens der postoperativen transnasalen Dekompressionssonde nach Gastrektomie basiert auf einer Metaanalyse aus 2015, in welche insgesamt 8 RCTs mit 1141 Patienten eingeschlossen wurden [205]. Fünf der publizierten Einzelstudien wurden im asiatischen Raum durchgeführt. Der Risk of Bias der Einzelstudien wurde in der Metaanalyse systematisch untersucht und hinreichend positiv für eine evidenzbasierte Leitlinien-Empfehlung bewertet. Eine Update-Recherche von 2015 bis zur Erstellung der Leitlinie erbrachte keine weiteren RCTs ergänzend zur vorgestellten Metaanalyse.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass der Verzicht auf eine Dekompression mittels transnasaler Sonde nach Gastrektomie keinen Unterschied ergibt hinsichtlich der Outcome-Parameter Anastomoseninsuffizienz, pulmonale Komplikationen, postoperative Morbidität und Mortalität. Die Krankenhausliegedauer ist bei Patienten ohne transnasale Dekompression zwar kürzer, der durchschnittliche Unterschied von 0,49 Tagen ist jedoch nicht klinisch relevant. Gleiches gilt für den Endpunkt des oralen Kostaufbaus, der bei Patienten ohne transnasale Dekompression früher beginnt. Anzumerken ist weiterhin, dass in den Einzelstudien verschiedene Formen der Resektion (Gastrektomie und subtotale/distale Magenresektion) eingehen, entsprechend auch unterschiedliche Formen der Rekonstruktion gewählt werden. Eine Subgruppen-Analyse dieser kleineren Kollektiven zeigt für die primären Endpunkte ebenfalls keinen Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Da somit kein klinischer Vorteil für das postoperative Verbleiben einer transnasalen endoluminalen Sonde spricht, soll auf die vom Patienten als subjektiv belastend empfundene Intervention nach Gastrektomie und Magenresektion verzichtet werden.

7.1.3 Pankreasresektionen

7.4	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Nach Pankreaskopfresektion als klassische Whipple-OP kann die nasogastralen Sonde am Ende der OP gezogen werden.	
	Starker Konsens	

Zur Frage der nasogastralen Dekompression nach Pankreaskopf- oder Pankreaslinksresektion wurde lediglich eine RCT von einer französischen Arbeitsgruppe im Jahr 2020 publiziert [206]. In dieser unizentrischen Studie wurden 111 Patienten mit Pankreatikoduodenektomie (Whipple-Operation) randomisiert. Bei 52 Patienten wurde nach Abschluss der Rekonstruktion eine Magensonde gelegt, aber unmittelbar nach Operationsende gezogen. Bei 59 Patienten wurde eine nasogastrale Sonde platziert, die nach 3-5 postoperativen Tagen entfernt wurde. Primärer Endpunkt war die postoperative Komplikationsrate (Clavien-Dindo \geq II). Bei demographisch vergleichbaren Gruppen gab es postoperativ keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtkomplikationen, der pulmonalen Komplikationen und der Magenentleerung. Die Autoren schlussfolgern, dass der Verzicht auf eine Magensonde für dieses Operationsverfahren sicher ist.

Für Pankreaskopfresektionen mit Pylorus-Erhalt, für Rekonstruktionen mittels Pankreato-Gastrostomie und für Pankreaslinksresektionen können mangels valider Studien keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

7.1.4 Leberresektionen

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Bei elektiven Leberresektionen soll eine intraoperativ eingelegte Magensonde vor Narkoseausleitung gezogen werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕	[207] ⊕⊕⊖⊖: Übelkeit postoperativ: Kein Effekt (OR 0,81; 95% KI 0,40 bis 1,67) ⊕⊕⊖⊖: Erbrechen postoperativ: Kein Effekt (OR 1,06; 95% KI 0,19 bis 5,93) ⊕⊕⊖⊖: Abdominelle Distension: Kein Effekt (OR 0,87; 95% KI 0,60 bis 1,25) ⊕⊕⊕⊕: Länge des Klinikaufenthaltes: Kürzerer Krankenhausaufenthalt ohne Magensonde (MD -0,48 Tage; 95% KI -0,93 bis -0,03) ⊕⊕⊖⊖: Erster Flatus postoperativ: Kein Effekt (MD -0,34 Tage; 95% KI -0,86 bis 0,18) ⊕⊕⊕⊕: Erste Defäkation: Kürzere Zeit bis zur ersten Defäkation ohne Magensonde (MD -0,95 Tage; 95% KI -0,79 bis -0,39) ⊕⊕⊖⊖: Zeit bis zum Kostaufbau: Kürzer ohne Magensonde (MD -0,46 Tage; 95% KI -0,90 bis -0,03) ⊕⊕⊕⊕: Erneute Magensondeneinlage: Häufiger in Gruppe ohne postoperative Magensonde (OR 6,88; 95% KI 1,77 bis 26,72)	
	Starker Konsens	

Für die Bewertung des Nutzens der postoperativen nasogastralen Dekompression nach elektiven Lebereingriffen gibt es eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 [207]. Hier wurden sieben RCTs mit insgesamt 1306 Patienten eingeschlossen. Bei etwas eingeschränkter Qualität der Metaanalyse wurde der Risk of Bias der Einzelstudien zufriedenstellend bewertet. Es wurden nur randomisiert-kontrollierte Einzelstudien eingeschlossen, die hauptsächlich im asiatischen Raum durchgeführt wurden. In dieser Metaanalyse wurde der Verzicht auf eine Magensonde als Intervention gewertet.

Zusammengefasst zeigen sich Vorteile im Hinblick auf eine Verkürzung des Klinikaufenthaltes, sowie im Hinblick zu einer schnelleren Defäkation in der Gruppe ohne postoperativ verbliebene Magensonde (jeweils hohe Zuverlässigkeit der Evidenz gemäß GRADE), auch die Zeit bis zum Kostaufbau ist kürzer bei Patienten ohne Magensonde (moderate Zuverlässigkeit der Evidenz). Gleichzeitig besteht in der Gruppe der Patienten ohne nasogastrale Dekompression nach Leberresektionen ein erhöhtes Risiko für eine postoperativ notwendige erneute Magensondeneinlage (hohes Vertrauen in die Evidenz). Bezüglich Übelkeit und Erbrechen postoperativ, abdomineller Distension sowie der Zeit bis zum ersten Flatus postoperativ bestehen keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei auch nur niedrigem bzw. moderatem Vertrauen in die Effektschätzer gemäß GRADE.

Es zeigen sich also keine Vorteile durch die Einlage von Magensonden im Rahmen von Leberresektionen. Zudem wird eine Magensonde von den meisten Patienten als sehr unangenehm empfunden. Auf das postoperative Belassen einer Magensonde nach Leberresektionen soll daher verzichtet werden. Sollte sich im Verlauf eine Verzögerung der Magendarmpassage zeigen und der Patient entsprechend unter Übelkeit und Erbrechen leiden, kann sekundär eine Magensonde zur nasogastralen Dekompression eingebracht werden.

7.1.5 Kolorektale Resektionen

7.6	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Bei elektiven kolorektalen Eingriffen soll eine nasogastrale Sonde vor Narkoseausleitung gezogen werden.	
	Starker Konsens	

Für die Bewertung des Nutzens der postoperativen nasogastralen Dekompression nach kolorektalen Eingriffen stammt die derzeit aktuellste Metaanalyse aus dem Jahr 2011 [208], zudem ein Cochrane Review von 2007 bzw. 2010 [209], beide insgesamt mit eingeschränkter Qualität gemäß der AMSTAR II-Kriterien. Zusätzlich existieren noch RCTs aus den Jahren 2011 und 2015.

Gemäß der Metaanalyse von Rao 2011 (7 Studien, 1416 Patienten) verkürzte die routinemäßige nasogastrale Dekompression in der kolorektalen Chirurgie trotz weniger postoperativem Erbrechen nicht die Zeit bis zum Wiedereinsetzen einer suffizienten gastrointestinalen Passage, erhöhte aber die Rate an Pharyngolaryngitiden und respiratorischen Infektionen, sodass keine routinemäßige Magensondeneinlage für diese Patienten empfohlen ist [208]. Auch der Cochrane Review spricht sich gegen eine routinemäßige Magensondeneinlage im Rahmen

kolorektaler Chirurgie aus (kein Vorteil im Hinblick auf pulmonale Komplikationen oder das Auftreten einer Anastomosensuffizienz, schnelleres Einsetzen der Magendarmpassage in der Kontrollgruppe ohne Magensonde) [209]. Der aktuellste vorliegende RCT aus dem Jahr 2015 (100 Patienten) zeigt ebenfalls keinen Benefit für die routinemäßige Anlage einer Magensonde [210]; Ähnliches gilt für den älteren RCT aus dem Jahr 2011, welcher ebenfalls im Hinblick auf elektive Rektumresektion ein besseres Outcome im Hinblick auf postoperativen Kostenaufbau und Dauer des Klinikaufenthaltes in der Kontrollgruppe ohne Magensonde zeigt [211].

7.2 Belassen des Blasenkatheters über die intraoperative Phase hinaus

7.7	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	<p>Der transurethrale Dauerkatheter soll bei kolorektalen Resektionen innerhalb der ersten 24 Stunden entfernt werden.</p> <p>Bei Risikofaktoren für einen Harnverhalt (männliches Geschlecht, tiefe anteriore Rektumresektion, Rektumexstirpation) kann eine verlängerte Ableitung bis zum 3. postoperativen Tag erfolgen.</p>	
	Starker Konsens	

7.8	Konsensbasiertes Statement	2023
EK	Zum Harnableitungs-Management bei nicht-kolorektalen Resektionen sowie zur Anlage einer suprapubischen Harnableitung kann mangels ausreichender Evidenz keine Empfehlung ausgesprochen werden.	
	Starker Konsens	

Bei kolorektalen Resektionen gilt die perioperative Einlage eines transurethralen Dauerkatheters als chirurgischer Standard. Die Harnableitung erfolgt zur Vermeidung einer übermäßigen Blasenfüllung bei längerer Eingriffsdauer und zum Monitoring der Nierenfunktion sowie des intraoperativen Flüssigkeitsmanagements. Die Dauer der postoperativen Dauerkatheterableitung korreliert mit dem Risiko einer Harnwegsinfektion und behindert die Mobilisierung im Rahmen von multimodalen perioperativen Behandlungskonzepten.

In den beiden systematischen Reviews und Metaanalysen ([212], [213]) werden sechs Einzelstudien mit insgesamt 951 Patienten zwischen Januar 1980 und Februar 2019 zur Frage des optimalen Zeitpunktes der postoperativen Katheterentfernung in Bezug auf die Rate an postoperativen Harnwegsinfektionen und Harnverhalt nach Katheterentfernung analysiert. Beide Metaanalysen konnten übereinstimmend zeigen, dass die frühzeitige Entfernung des transurethralen Dauerkatheters (POD 1 – POD 3) die Rate an postoperativen Harnwegsinfektionen senkt. Castelo M. et al [212] konnten keinen Einfluss des Zeitpunktes der Katheterentfernung auf die Rate an Harnverhalten nachweisen, wohingegen Lee Y. et al [213] zeigen konnten, dass die späte Entfernung

des Dauerkatheters (POD 5) im Gegensatz zu einer Entfernung bis zum 3. postoperativen Tag mit einer höheren Rate an Harnverhalten einhergeht.

Die prospektive Beobachtungsstudie von Okraniec et al [214] hat 2927 Patienten eingeschlossen, von denen bei 1897 (64,9%) eine Dick-oder Dünndarmresektion und bei 1030 (44%) eine Rektumresektion durchgeführt wurde. Es zeigte sich, dass die frühzeitige Entfernung des Dauerkatheters mit einer Reduktion des Risikos einer Harnwegsinfektion und einer Verkürzung der Krankenhausverweildauer assoziiert ist. Die Autoren empfehlen eine Katheter-Entfernung für Kolonresektionen innerhalb von 24 Stunden postoperativ und für tiefe anteriore Rektumresektionen mit einer Anastomose <6 cm oder abdominoperinealer Resektion innerhalb von 72 Stunden.

Zur Frage, ob ein epiduraler Analgesiekatheter einen Risikofaktor für einen postoperativen Harnverhalt darstellt, finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Coyle D. et al. [215] konnten in ihrer prospektiv randomisierten Single-Center Studie (n=44) zeigen, dass Männer mit einer Rektumresektion und epiduraler Analgesie ein erhöhtes Risiko für einen postoperativen Harnverhalt haben, wohingegen Zaouter C. et al. [216], in ihrer ebenfalls prospektiv randomisierten Studie an 215 Patienten zeigten, dass die frühzeitige Entfernung des Dauerkatheters unabhängig von der Anwendung einer epiduralen Analgesie mit einer Reduktion von Harnwegsinfektionen einhergeht, ohne die Rate an Re-Insertionen zu erhöhen (vgl. hierzu die Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie in dieser Leitlinie).

Zur Frage transurethrale versus suprapubische Harnableitung haben Kidd et al [217] im Rahmen ihres Cochrane-Reviews 25 Studien identifiziert. Patienten mit einer transurethralen Harnableitung zeigten häufiger eine asymptomatische Bakteriurie und berichteten häufiger über Schmerzen bei kürzerer Dauer der Katheterisierung. Aufgrund der sehr heterogenen Datenlage und dem daraus resultierenden niedrigen Vertrauen in die Evidenz kann die Frage nach dem Stellenwert einer perioperativen suprapubischen Harnableitung bei kolorektalen Resektionen nicht beantwortet werden.

7.3 Postoperative Schmerztherapie

7.3.1 Systemische Schmerztherapie versus Epiduralanalgesie

7.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine kontinuierliche Epiduralanalgesie sollte intra- und postoperativ zur perioperativen Analgesie bei offenen viszeralchirurgischen, onkologischen Eingriff eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[218] , [219] , [220] , [221] , [222] , [223] , [224] , [225] , [226] , [227] , [228] , [229] ⊕⊕⊖⊖: Schmerzintensität in Ruhe 24 Stunden nach der Operation: verringerte Ruhe - Schmerzen durch Epiduralanästhesie (MD 1,05; 95% KI -1,35 bis -0,75) ⊕⊕⊖⊖: Schmerzintensität bei Belastung 24 Stunden nach der OP: Belastungs -Schmerzen durch Epiduralanästhesie möglicherweise verringert (MD -1,83; 95% KI -2,34 bis -1,33) ⊕⊖⊖⊖: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (RR 1,23; 95% KI -0,31 bis 4,81) ⊕⊖⊖⊖: EA-assoziierten Adverse Events: Das Risiko für EA-assoziierte Adverse Events war in der EA - Gruppe möglicherweise erhöht (RR 4,54; 95% KI 0,23 bis 89,62) (SA: 0 bis 0 vs EA: 0,54 bis 37,99) ⊕⊕⊖⊖: Schmerzintensität bei Belastung 24 Stunden nach der OP: Belastungs -Schmerzen durch Epiduralanästhesie verringert (MD -1,68; 95% KI -2,22 bis -1,14) ⊕⊖⊖⊖: Übelkeit und Erbrechen: Kein Effekt (RR 0,72; 95% KI 0,47 bis 1,09)	
	Konsens	

7.10	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Bei MIC-Eingriffen kann dann eine Epiduralanalgesie eingesetzt werden, wenn deren Einsatz aufgrund von Risiko-Konstellationen (lange OP-Zeiten, zu erwartender hoher postoperativer Opioidverbrauch) Erfolg verspricht.	
	Konsens	

Zur evidenzbasierten Aufarbeitung dieser Fragestellung konnten 25 RCTs eingeschlossen werden. Diese Studien waren bezüglich der Art der onkologisch-viszeralchirurgischen Eingriffe sowie des operativen Zugangsweges (offen versus minimalinvasiv) sehr heterogen (Studien: 4x Ösophagus, 7x Magen, 1x Ösophagus-Magen, 2x Kolon, 1x Rektum, 8x Kolorektum, 2x gemischt Gastrointestinalum); sie waren aber alle darin übereinstimmend, dass sie ausschließlich Operationen auf Grund von onkologischen Diagnosen eingeschlossen haben.

Der Einsatz einer perioperativen EA führt zu einer Reduktion von Belastungsschmerzen im Umfang von -2,52 Punkten auf einer Skala von 1 bis 10; 95% KI -3,92 bis 0,99, 2 Stunden nach Operation, so wie von -1,83 Punkten auf einer Skala von 1 bis 10; 95% KI -2,34 bis -1,33 24 Stunden nach Operation, und von -1,7 Punkten auf einer Skala von 1 bis 10 48 Stunden nach Operation. Alle diese Effekte sind als klinisch-relevant anzusehen [\[230\]](#). Ähnliches gilt für den Ruheschmerz; bei Einsatz einer EA vermindert sich der Ruheschmerz 2 Stunden nach Operation um -

2,45 auf einer Skala von 1 bis 10; 95% KI -3,92 bis -0,99 und 24 Stunden nach Operation um -1,05 auf einer Skala von 1 bis 10; 95% KI -1,35 bis -0,75.

Der Opioidverbrauch wird durch den Einsatz einer EA deutlich vermindert (orale Morphinäquivalenzdosis in den ersten 24 Stunden nach Operation mit einer Einsparung von MD -99,46mg; 95% KI -111,90 bis -87,01). Allerdings waren die Ergebnisse bzgl. Reduktion der Schmerzintensität von geringer (Ruheschmerz) bis sehr geringer (Belastungsschmerz) Evidenz, so dass dies dazu beigetragen hat, die Empfehlung auf eine sollte Empfehlung abzuschwächen. Die Opioid einsparung führt zu einer Reduktion der opioidbedingten Nebenwirkung Sedierung (RR 0,49; 95% KI 0,26 bis 0,94); weitere Opioid-bedingte Nebenwirkungen wie Übelkeit (RR 0,53; 95% KI 0,14 bis 2,03), Erbrechen (RR 2,15; 95% KI 0,33 bis 14,11), Atemdepression (RR 0,79; 95% KI 0,16 bis 3,96), Schwindel (RR 0,48; 95% KI 0,21 bis 1,08) und Delir (RR 0,31; 95% KI 0,04 bis 2,54), sind in den Gruppen vergleichbar. Patienten ohne EA haben weniger Juckreiz (RR 2,70; 95% KI 1,11 bis 6,52) sowie ein geringeres Risiko für Hypotension (RR 2,21; 95% KI 0,37 bis 13,05) und für Harnverhalt (RR 2,85; 95% KI 0,66 bis 12,38) als Patienten mit einer EA; diese Nebenwirkungen können der Intervention zugeordnet werden. Auf Grund der sehr niedrigen Evidenz ist aber unklar, ob eine Epiduralanästhesie zu einer Veränderung des Risikos von blockade-assoziierten Nebenwirkungen führt.

Das Risiko für das Auftreten eines postoperativen Ileus war in beiden Gruppen vergleichbar niedrig und konnte durch eine EA nicht weiter reduziert werden (RR 1,23; 95% KI -0,31 bis 4,81) Das Risiko für das Auftreten einer Anastomoseninsuffizienz ist in der Gruppe der Patienten, die EA erhalten haben, reduziert (RR 0,20; 95% KI 0,09 bis 0,92) bei gleichbleibender Rate von Wundinfekten (RR 1,08; 95% KI 0,35 bis 3,33; Anzahl der Studien: 6). Die Liegedauer im Krankenhaus kann durch den Einsatz einer EA um fast zwei Tage reduziert werden (RR 1,80; 95% KI -2,77 bis -0,83).

Den Risiken einer EA stehen die positiven Aspekte einer EA gegenüber, nicht nur bezüglich des analgetischen Effektes, sondern auch bezüglich der Reduktion von Morbidität und Mortalität, z.B. bei Anwendung einer thorakalen EA: Es besteht ein Konsens, dass eine Epiduralkatheteranlage die postoperative pulmonale, kardiale und gastrointestinale Morbidität reduzieren kann (u. a. Reduktion von Atelektasen, Pneumonien, Herzrhythmusstörungen) [231], so dass die Epiduralkatheteranlage auch in der aktuellen S3-LL „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ für verschiedenste Operationen als Verfahren der 1. Wahl empfohlen wird (offene Kolonchirurgische Eingriffe, Thorakotomien). Auch mit der Einschätzung der Risiko-Nutzen-Abschätzung einer EA hat sich die aktualisierte S3-LL „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ beschäftigt. Hier findet sich mit Empfehlungsgrad GoR A (höchster Empfehlungsgrad) die folgende Empfehlung: „Bei Patient:innen, die sich bestimmten Eingriffen unterziehen müssen, soll in die Risiko-Nutzen-Abwägung für die Wahl eines neuraxialen Verfahrens auch ein geringeres Mortalitätsrisiko durch das Verfahren einbezogen werden“.

Zusammenfassend bestätigen diese Ergebnisse den guten Effekt einer EA im Vergleich zur systemischen Analgesie bei anderen Operationen und sprechen für den Einsatz einer EA bei Patienten mit offenen onkologisch-viszeralchirurgischen Eingriffen. Die verbesserte Analgesie, geringerer Opioidverbrauch, und frühere Entlassung aus dem Krankenhaus sind die hauptsächlichen Vorteile, die in der hier durchgeführten Meta-Analyse gezeigt werden konnten. Die Daten der hier durchgeführten Meta-Analyse zeigen, dass die EA bezüglich Reduktion von

Schmerzen der systemischen Analgesie überlegen ist, wenn auch mit niedrigem Vertrauen in die Evidenz.

Forschungsfrage

Die Studienlage ist, aufgrund einer geringen Qualität und hohen Heterogenität der Studien, noch deutlich verbesserungswürdig. Weitere randomisiert-kontrollierte Studien müssen klären, ob für bestimmte viszeralchirurgische Eingriffe spezifische Empfehlungen ausgesprochen werden müssen, insbesondere nach Art der OP und des OP Zuganges (offen vs minimalinvasiv).

7.3.2 Epiduralanalgesie versus periphere Regionalanalgesieverfahren

7.11	Evidenzbasiertes Statement	2023
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	Im Vergleich zu peripheren Regionalanalgesieverfahren ist die Epiduralanalgesie bei viszeralchirurgischen, onkologischen Eingriffen - nicht stratifiziert nach Organsystemen und unabhängig vom OP-Zugang - überlegen.	
	<p>[232], [233], [234], [235], [236], [237], [238], [239], [240]</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Schmerzintensität in Ruhe 24 Stunden nach Operation: Kein Effekt (MD -0,74 auf einer Skala von 0 bis 10; 95% KI -1,42 bis -0,05)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Schmerzintensität bei Belastung 24 Stunden nach Operation: Eine EA führt im Vergleich zur PRA zu einer klinisch relevanten Verringerung der Schmerzintensität (MD -1,07 auf einer Skala von 0 bis 10; 95% KI -1,78 bis -0,35)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Verfahrensspezifische Adverse Events: Es besteht vermutlich kein Unterschied hinsichtlich verfahrensspezifischer AEs. (RR 4,08; KI 0,48 bis 34,81; Anzahl der Studien: 3)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (EA: 71 pro 1.000; PRA: 71 pro 1.000; RR 1,00; 95% KI 0,07 bis 14,45)</p>	
	Konsens	

Im Rahmen dieser Leitlinie haben wir uns evidenzbasiert mit der Frage beschäftigt, ob es Unterschiede zwischen EA und PRA im Rahmen onkologisch – viszeralchirurgischer Eingriffe gibt, die einen differenzierten Einsatz rechtfertigen. Für die Beantwortung dieser PICO-Frage wurde eine neue Meta-Analyse durchgeführt; 9 Studien konnten zur Beantwortung dieser Frage eingeschlossen werden. Diese Studien waren bezüglich der Art der viszeralchirurgischen Eingriffe sehr heterogen (Studien: 1x Ösophagus, 1x Lunge, 1x Magen, 1x Leber, 2x gemischt Gastrointestinum, 3x Kolorektum); sie enthielten jedoch ausschließlich Operationen auf Grund von onkologischen Diagnosen. Auch bezüglich der Art der PRA waren die Studien unterschiedlich. Bei einer Studie wurde ein TAP -Block durchgeführt, bei 4 Studien eine Wundinfiltration, bei einer Studie eine Interkostalblockade und bei einer Studie ein Paravertebralblock.

Die EA führt im Vergleich zu einer PRA zu einer klinisch relevanten Verbesserung des primären Outcomes „Schmerzintensität bei Belastung 24 Stunden nach der Operation“. Die Auswertung der 4 diesbezüglichen Studien waren mit einer

Verminderung der Schmerzintensität um -1,07 (auf einer Skala von 0-10; 95% KI -1,78 bis -0,35) assoziiert. Dieser klinisch relevante Effekt [230], war bei dem hier angestellten Vergleich auch 48 Stunden nach der Operation assoziiert (MD -1,04 auf einer Skala von 0-10; 95% KI -1,59, bis -0,50). Die Metaanalyse der 7 Studien bei dem primären Outcome „Schmerzintensität in Ruhe 24 Stunden nach der Operation“ ergab keine Unterschiede zwischen EA vs PRA mit einem Wert von -0,74 (auf einer Skala von 0-10; 95% KI -1,42 bis -0,05).

Das primäre Outcome „Anzahl der Patienten mit Verfahren-spezifischen Adverse Events“ wurde in 3 und das primäre Outcome „Anzahl der Patienten mit postoperativen Ileus“ in lediglich 1 eingeschlossenen Studie untersucht. Die untersuchten Daten waren für beide Parameter mit keinem Unterschied zwischen den beiden untersuchten Verfahren assoziiert. Problematisch ist hier allerdings die Tatsache, dass bei diesen Studien ausgeprägte Bedenken hinsichtlich des risk of bias, der Inkonsistenz der Ergebnisse und des publication bias bestanden, so dass eine Unsicherheit hinsichtlich des nachgewiesenen Effekts bleibt. Hinsichtlich der Outcome-Parameter „Anzahl der Patienten mit Pruritus“ und „Anzahl der Patienten mit Hypotension“ fand sich in der EA-Gruppe im Vergleich zur PRA-Gruppe ein klinisch relevant erhöhtes Risiko für Pruritus in 3 Studien (RR 5,66; 95% KI 1,03 bis 30,99) und für Hypotension in 4 Studien (RR 3,11; 95% KI 1,57 bis 6,14). Hinsichtlich der sekundären Outcome-Parameter „Anzahl der Patienten mit Übelkeit“, „Anzahl der Patienten mit Übelkeit und Erbrechen“ fanden sich keine Unterschiede.

Bei den sekundären Outcome-Parametern „Opioidverbrauch am 1. und 2. Tag nach Operation“ (2 Studien), „Zeit bis erster Flatus“ (2 Studien), „Postoperatives Erbrechen“ (1 Studie), „Postoperative Atemdepression“ (1 Studie), „Postoperative Sedierung“ (1 Studie), „Postoperativer Schwindel“ (1 Studie), „Anastomosensuffizienz“ (2 Studien), „Wundinfektion“ (1 Studie), „Hospitalisation“ (MD 0,93 Tage; KI 0,17 bis 1,70; 4 Studien) fanden sich keine Unterschiede zwischen EA und PRA.

Zusammenfassend ergibt sich aus den erhobenen Daten ein Vorteil für den Einsatz einer EA bei onkologisch – viszeralchirurgischen Eingriffen bezüglich Schmerz bei Belastung für mindestens 48 Stunden nach Operation. Allerdings ist basierend auf den Ergebnissen der "de novo"-Literaturrecherche in der berechneten Meta-Analyse keine Stratifizierung nach Organsystemen oder chirurgischem Zugangsweg im Sinne einer Subgruppenanalyse möglich. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, konkrete Handlungsempfehlungen für diese PICO-Frage zu formulieren. Es wurde daher vereinbart, die Evidenz in Form eines evidenzbasierten Statements darzustellen, aber keine Empfehlungen auszusprechen.

Da – bei summarischer Betrachtung vielfältiger Organgebiete - eine thorakale EA Morbidität und Mortalität reduzieren kann [231], sollte auch dies bei der Entscheidung für oder gegen eine EA berücksichtigt werden (vgl hierzu auch 2 weitere S3 Leitlinien: 001-025 und 001-012). In der Subgruppe "abdominalchirurgische Operationen" besteht bei einer OR von 0,73 bezüglich der Mortalität ein möglicher Benefit für den Einsatz der EA, allerdings ist das Vertrauen in den Effekt aufgrund des hohen Konfidenzintervalles (95% KI; 0,35 bis 1,52) gering [231].

Forschungsfrage

Die Studienlage ist, aufgrund einer geringen Qualität und hohen Heterogenität der Studien, noch deutlich verbesserungswürdig. Weitere Studien müssen klären, ob

kontinuierliche PRA die Qualität der Analgesie verbessern und für bestimmte viszeralchirurgische Eingriffe spezifische Empfehlungen ausgesprochen werden müssen.

7.3.2.1 Minimalinvasive kolorektale Chirurgie

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Bei minimalinvasiven Kolonresektionen oder (tiefen) anterioren Rektumresektionen kann zur perioperativen Analgesie ein TAP-Block (Transversus abdominis plane block) als Alternative zur EA verwendet werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[241], [242], [243], [244], [245] ⊕⊕⊕⊖: Schmerzen in Ruhe 24 Stunden postoperativ: Kein klinisch relevanter Effekt (VAS 1-10: MD 0,22; 95% KI 0,03 bis 0,4) ⊕⊕⊕⊖: Schmerzen bei Bewegung 24 Stunden postoperativ: Kein klinisch relevanter Effekt (VAS 1-10: MD 0,33; 95% KI 0,11 bis 0,55) ⊕⊕⊕⊖: Schmerzen bei Bewegung 48 Stunden postoperativ: Kein klinisch relevanter Effekt (VAS 1-10: MD 0,2; 95% KI 0,05 bis 0,35) ⊕⊖⊖⊖: Opiatkonsum innerhalb von 48 Stunden postoperativ: Kein Effekt (VAS 1-10: MD 3,43; 95% KI -1,88 bis 8,74) ⊕⊕⊕⊖: PONV-Inzidenz: Durch TAP-Block verringert (RR 0,40; 95% KI 0,21 bis 0,73) ⊕⊕⊖⊖: Postoperativer Verbleib des Harnkatheters: Mit TAP-Blockade frühere Entfernung des Blasenkatheters (MD -14,27 Stunden; 95% KI -21,66 bis -6,87) ⊕⊕⊕⊖: Krankenhausverweildauer: kein Effekt (MD 0,4 Tage; 95% KI -0,96 bis 1,75) ⊕⊕⊕⊖: Empfindungsstörungen: Mit TAP-Block erhebliche Risikoreduktion (RR 0,05; 95% KI 0,01 bis 0,28) ⊕⊕⊕⊖: Postoperative Hypotonie nach 48 Stunden: Mit TAP-Block erhebliche Risikoreduktion (RR 0,14; 95% KI 0,03 bis 0,58)	
	Konsens	

Aufgrund der guten analgetischen Wirkung mit Möglichkeiten der Dosisreduktion von Opioiden sowie durch die Prophylaxe eines postoperativen Ileus durch eine Sympathikolyse wird die thorakale Epiduralanalgesie trotz bekannter Risiken und Nebenwirkungen (z. B. Hypotonie oder Empfindungsstörungen) häufig in der Visceralchirurgie eingesetzt (siehe Kapitel [7.3.1](#)). Das geringere chirurgische Trauma, das mit minimalinvasiven Eingriffen einhergeht, führt zu geringeren Schmerzen und damit zu einem geringeren Analgetikabedarf sowie zu einer Reduktion des POI.

Alternative Verfahren, wie eine periphere Nervenblockade, könnten daher eine mögliche Alternative darstellen. Ein Verfahren, das bereits in der Praxis eingesetzt wird, ist der Transversus abdominis plane (TAP)-Block. Bei dieser Technik wird ein Lokalanästhetikum ultraschallgesteuert oder im Rahmen der Laparoskopie zwischen den Musculus obliquus internus und den Musculus transversus abdominis injiziert, was zu einer peripheren Nervenblockade der anterolateralen Bauchwand führt. Dies kann als einmalige Injektion oder als kontinuierliche Infusion über das Einführen eines Schmerzkatheters erfolgen.

Eine qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeit hat in einer Subgruppenanalyse die Wirkung der perioperativen Analgesie mittels TAP-Block gegenüber einer thorakalen Epiduralanalgesie (EA) bei laparoskopischen kolorektalen

Resektionen verglichen [242]. Eine Update-Suche konnte keine weiteren RCTs zu dieser Fragestellung identifizieren, sodass die Evidenz zu dieser Fragestellung auf der Meta-Analyse von 4 RCTs beruht [243], [245], [244], [240]. In allen 4 Studien wurden sowohl eine einmalige Injektion als auch eine kontinuierliche Lokalanästhesieanwendung über 48 Stunden postoperativ durchgeführt. In zwei der Studien wurde der TAP-Block präoperativ [243], [245], und in den anderen beiden postoperativ [240], [244] gesetzt. Die EA wurde in allen Studien unmittelbar präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt.

In Bezug auf die analgetische Wirkung wurde ein Unterschied von einem Punkt auf einer Schmerzskala von 1 bis 10 als klinisch relevanter Unterschied definiert. Dementsprechend zeigten die Ergebnisse der Meta-Analyse sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung nach 24 und 48 Stunden zwar einen geringen Effekt zugunsten der EA, der jedoch nicht klinisch relevant war [242]. Dies bedeutet, dass eine TAP-Blockade mit kontinuierlicher Infusion eines Lokalanästhetikums für 48 Stunden postoperativ eine klinisch gleichwertige analgetische Wirkung wie die EA hat. Auch hinsichtlich des zusätzlichen Opioidbedarfs innerhalb von 48 Stunden postoperativ und der Dauer des Krankenhausaufenthalts konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit der beiden analgetischen Verfahren festgestellt werden [242].

In Anbetracht der gleichwertigen analgetischen Wirkung und der deutlichen Verringerung der EA-assoziierten Nebenwirkungen kann daher bei minimalinvasiven kolorektalen Eingriffen (Ausnahme: Rektumexstirpationen) eine TAP-Blockade mit kontinuierlicher Applikation eines Lokalanästhetikums verwendet werden.

Forschungsfrage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von peripheren Nervenblockaden wie der TAP-Blockade sind in der minimalinvasiven gastrointestinalen Tumorchirurgie nur unzureichend untersucht. Abgesehen von der kolorektalen Chirurgie konnten keine qualitativ hochwertigen Studien gefunden werden. Daher werden randomisierte kontrollierte Studien benötigt, die die Wirkung von abdominalen Blockaden mit epiduraler oder periduraler Analgesie bei minimalinvasiven Eingriffen im oberen Gastrointestinaltrakt und in der hepatopankreatischen Chirurgie vergleichen.

7.3.3 Systemische Schmerztherapie versus periphere Regionalanalgesieverfahren

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Ein peripheres Regionalanalgesieverfahren kann zur perioperativen Analgesie bei onkologisch-viszeralchirurgischen Eingriffen eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ -	<p>[246], [247], [248], [233], [249], [250], [241], [232], [251], [252], [253], [254], [255], [256], [257], [258], [259], [260], [261], [262], [263], [264], [265], [266], [267], [268]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Schmerzintensität in Ruhe 24 Stunden nach der Operation: Kein klinisch relevanter Effekt (MD -0,75 auf einer Skala von 1 bis 10; 95% KI; -1,20 bis -0,31; Anzahl der Studien: 24)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Schmerzintensität bei Belastung 24 Stunden nach der OP: Kein klinisch relevanter Effekt (MD -0,93 auf einer Skala von 1-10; 95% KI -1,34 bis -0,53; Anzahl der Studien: 17)</p> <p>-: "Kritische Endpunkte", zu denen keine Daten vorlagen: Mortalität, kardiale Komplikationen, Delir, GI-II Kriterien</p>	
	Starker Konsens	

Für die Beantwortung dieser PICO-Frage wurde eine neue Meta-Analyse durchgeführt; 26 Studien konnten zur Beantwortung dieser Frage eingeschlossen werden. Diese Studien waren bezüglich der Art der onkologisch-viszeralchirurgischen Eingriffe sehr heterogen (Studien: 6x Ösophagus, 4xMagen, 3x Kolon, 1x Rektum, 9x Kolorektum, 4x Leber) sie waren aber alle darin übereinstimmend, dass sie ausschließlich Operationen auf Grund von onkologischen Diagnosen eingeschlossen haben. Es kamen Interkostale Nervenblockaden (3 Studien), der Transversus abdominis plane (TAP) Block (14 Studien), Wundinfusionen (3 Studien), Paravertebralblock (5 Studien), Erectus spinae plane (ESP) Blockade (1 Studie), und Musculus quadratus lumborum Blockade (1 Studie) zum Einsatz.

Eine perioperative PRA führt zu einer nicht klinisch relevanten Reduktion von Ruhe- und Belastungsschmerzen 24 Stunden sowie 48 h nach der Operation (in Ruhe: MD -0,36; 95% KI -0,66 bis -0,06; Anzahl der Studien: 19; bei Belastung: MD -0,78; 95% KI -1,22 bis -0,33; Anzahl der Studien: 14) im Rahmen einer onkologisch-viszeralchirurgischen Operation im Vergleich zu einer systemischen, opioidbasierten Analgesie. Analysiert man die Studien getrennt nach laparoskopischen versus offenen Operationen, kann das Risiko für Schmerzen bei Belastung 24 Stunden nach Operation durch ein PRA klinisch relevant reduziert für offene (MD -1,04; 95% KI -1,73 bis -0,36; Anzahl der Studien: 7) Operationen, aber nicht klinisch relevant für laparoskopische onkologisch-viszeralchirurgische Operationen (MD -0,83; 95% KI -1,41 bis -0,25; Anzahl der Studien: 9). In Ruhe hingegen werden die Schmerzen durch eine PRA sowohl für die offene (MD -0,78; 95% KI -1,50 bis -0,05; Anzahl der Studien: 11) als auch die laparoskopische Chirurgie (MD -0,72; 95% KI -1,35 bis -0,09; Anzahl der Studien: 11) zwar gesenkt, dies ist jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen. Alleine 2 Stunden nach der Operation (sekundärer Endpunkt) zeigte sich ein klinisch relevanter Effekt auf die Schmerzintensität in Ruhe und bei Belastung (Ruheschmerz: MD -1,87; 95% KI -2,44 bis -1,29 und Belastungsschmerz: MD -1,79; 95% KI -2,24 bis 1,34).

Der Opioidverbrauch (orales Morphinäquivalent) wird durch den Einsatz einer PRA in den ersten 24 Stunden nach einer Operation verringert (MD -36,83; 95% KI -46,10 bis -27,56). Dies führt zu einer Reduktion Opioid-bedingter Nebenwirkungen nach der Operation, beispielsweise Übelkeit (RR 0,55; 95% KI 0,40 bis 0,76), Erbrechen (RR 0,55; 95% KI 0,32 bis 0,97), Übelkeit und Erbrechen (RR 0,52; 95% KI 0,33 bis 0,83) sowie Sedierung (RR 0,68; 95% KI 0,48 bis 0,95). Der Einsatz eines PRA führt zu keiner Beeinflussung folgender Opioid-bedingter Nebenwirkungen: Atemdepression (RR 0,14; 95% KI 0,02 bis 1,11), Pruritus (RR 0,44; 95% KI 0,17 bis 1,10), Hypotension, (RR 1,00; 95% KI 0,11 bis 9,30), Harnverhalt (RR 1,34; 95% KI 0,32 bis 5,62) und Schwindel (RR 0,65; 95% KI 0,36 bis 1,18).

Die Inzidenz eines postoperativen Ileus war in beiden Gruppen vergleichbar (SA: 76 pro 1.000; PRA: 87 pro 1.000; RR 1,14; 95% KI 0,44 bis 2,94); Die Konfidenzintervalle waren allerdings sehr breit und nur 4 Studien berichten über diesen Endpunkt. Die Zeit bis zum ersten Flatus wird durch ein PRA verringert (RR 0,28; 95% KI 0,09 bis 0,86), nicht jedoch die Zeit bis zur ersten Defäkation (MD 8,06 Stunden; 95% KI -26,84 bis 10,72). Die Liegedauer im Krankenhaus kann durch den Einsatz eines PRA um etwa einen halben Tag reduziert werden, was klinisch allerdings nicht relevant ist (MD -0,62 Tage; KI 95% -0,99 bis -0,25).

Hinsichtlich Pneumonierate (RR 0,28; 95% KI 0,09 bis 0,86; Anzahl der Studien: 2) und Inzidenz von Wundinfekten (RR 0,46; 95% KI 0,17 bis 1,29; Anzahl der Studien: 4) führt die PRA zu einer Reduktion verglichen mit einer systemischen Analgesie.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse eingeschränkt für den Einsatz eines PRA bei Patienten mit onkologisch-viszeralchirurgischen Eingriffen; die Effekte auf die Schmerzintensität in den Studien sind nur kurzfristig klinisch relevant (2 Stunden nach Operation); später sind sie nicht mehr klinisch relevant unterschiedlich. Dagegen zeigt sich eine klinisch relevante Einsparung von Opioiden mit einhergehender Reduktion Opioid-bedingter Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Übelkeit und Erbrechen, Sedierung), wenn auch weniger deutlich als im Vergleich EA zu systemischen Opioiden. Eine Reduktion von Pneumonien, früherer erster Flatus und frühere Entlassung aus dem Krankenhaus sind mögliche weitere Vorteile. Die Daten der hier durchgeführten Meta-Analyse zeigen, dass ein PRA der systemischen Analgesie überlegen sein könnte; der Effekt ist größer bei offenen Operationen. Ein Katheterverfahren könnte den Effekt verlängern, muss aber erst in klinischen Studien untersucht werden.

Forschungsfrage

Die Studienlage ist, aufgrund einer geringen Qualität und hohen Heterogenität der Studien, noch deutlich verbesserungswürdig. Der Effekt ist nur kurz anhaltend, deshalb wären Untersuchungen mit Katheterverfahren sinnvoll. Weitere Studien müssen klären, ob für bestimmte viszeralchirurgische Eingriffe spezifische Empfehlungen ausgesprochen werden müssen.

7.4 Prävention und Therapie postoperativer gastrointestinaler Motilitätsstörungen

7.4.1 Pharmakologische Prävention und Therapie

Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese stehen verschiedene pharmakologische Interventionen postoperativer gastrointestinaler Motilitätsstörungen zur Verfügung. Allerdings ist die Studienlage aufgrund uneinheitlicher Core outcome sets hinsichtlich ihrer Qualität und Endpunkte sowie der verwendeten Pharmaka heterogen [269] [270]. Im Folgenden wird die Evidenzlage in Deutschland zugelassener medikamentöser Optionen zur Prävention oder Therapie postoperativer gastrointestinaler Motilitätsstörungen bzw. des postoperativen (paralytischen) Ileus (POI) dargestellt.

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Die unmittelbar postoperative s.c. Gabe von Methylnaltrexon zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach onkologischen kolorektalen Resektionen soll bei systemischer opioidbasierter Schmerztherapie nicht erfolgen.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[271], [272] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtkomplikationen: Kein Effekt (RR 1,00; 95% KI 0,9 bis 1,10) ⊕⊕⊕⊕: Kardiale Komplikationen: Kein Effekt (RR 1,25; 95% KI 0,90 bis 1,73) ⊕⊕⊕⊖: Pulmonale Komplikationen: Kein Effekt (RR 0,79; 95% KI 0,21 bis 2,96) ⊕⊕⊖⊖: Dauer bis GI-2: Kein Effekt (MD -0,79 Tage; 95% KI -2,02 bis 0,45) ⊕⊕⊖⊖: Dauer bis zur ersten Defäkation: Kein Effekt (MD -0,44 Tage; 95% KI -1,26 bis 0,39) ⊕⊖⊖⊖: Toleranz solider Kost: Methylnaltrexon verkürzt möglicherweise die Dauer bis zum vollständigen Kostaufbau (MD -26,50 Stunden; 95% KI -33,63 bis -19,37) ⊕⊕⊖⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -0,28 Tage; 95% KI -1,99 bis 1,42)	
	Konsens	

Methylnaltrexon ist der einzige in Deutschland zugelassene selektive μ -Opioidrezeptorantagonist, der in drei RCTs gegen Placebo in verschiedenen Dosierungen zur Prävention einer postoperativen gastrointestinalen Motilitätsstörung bei Patienten mit (u.a. onkologischen) kolorektalen Resektionen mit primärer Anastomose geprüft wurde. Eine Zulassung zur Prophylaxe oder Therapie des POI gibt es in Deutschland allerdings nicht. Während sich in der deutlich kleineren Studie von Viscusi et al. Vorteile der Intervention auf die gastrointestinale Motilität zeigten [271], konnten diese in den deutlich größeren Patientenkollektiven bei ähnlicher Dosierung von Sik Yu et al. nicht nachvollzogen werden [272]. Kritisch ist hierbei anzumerken, dass die Ergebnisse der zweiten von Sik Yu et al. zusammengefassten Studie nicht in die Metaanalyse überführt werden konnten, jedoch aufgrund des auch hier beschriebenen fehlenden Effektes von Methylnaltrexon auf die postoperative gastrointestinale Motilität und den postoperativen Stuhlgang nicht von einer Änderung der Empfehlung ausgegangen werden muss. Für andere viszeralonkologische Operationen kann aufgrund der fehlenden Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Für einen weiteren selektiven μ -Rezeptorantagonisten, das Alvimopan, konnte zwar ein positiver Effekt hinsichtlich verkürzter Zeitdauer bis zum vollständigen Kostaufbau, hinsichtlich der Dauer bis zur ersten Defäkation, hinsichtlich der Dauer bis GI-2 sowie einer Reduktion der Krankenhausverweildauer nachgewiesen werden [269], allerdings ist die Substanz in Deutschland nicht zugelassen.

7.15	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Die präoperativ begonnene und postoperativ fortgesetzte Gabe von NSAR kann zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach onkologischen kolorektalen Resektionen durchgeführt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[273] , [274] ⊕⊕⊕⊕: Kardiale Komplikationen: Kein Effekt (RR 0,49; 95% KI 0,05 bis 5,23) ⊕⊕⊕⊕: Dauer bis zur ersten Defäkation: NSAR verkürzen die Dauer bis zur ersten Defäkation (MD -18,00 Stunden; 95% KI -31,07 bis -4,93) ⊕⊕⊕⊕: Toleranz solider Kost: Kein Effekt ⊕⊕⊕⊕: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt	
	Starker Konsens	

Aus analgetischen Gründen und somit einem opioidsparenden Effekt, sowie wegen ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften wurden nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) und selektive Cyclooxygenaseinhibitoren in mehreren kleineren RCTs bezüglich ihrer Wirkung auf postoperative gastrointestinale Motilitätsstörungen überprüft. In zwei voneinander unabhängigen systematischen Reviews konnten 5 bzw. 6 RCTs identifiziert und in deren Metaanalysen ein Effekt für die Medikamentengruppe hinsichtlich der Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang und dem Kostaufbau nach kolorektalen Resektionen berechnet werden [275] [276]. Jedoch sind hier mehrere RCTs eingeschlossen worden, deren Interventionen mit Medikamenten durchgeführt wurden, die derzeit in Deutschland nicht zugelassen sind, wie bspw. Ketorolac in der erprobten Darreichungsform und Coxibe. Wie bereits im Review von Milne et al. diskutiert, bleibt offen, welche Medikamente aus der Gruppe der NSAR und / oder selektiveren COX-Inhibitoren besonders effektiv hinsichtlich der Prophylaxe eines POI sind [275].

In der systematischen Literaturrecherche konnten zwei RCTs identifiziert werden, bei denen perioperativ NSAR verabreicht wurden. Zusammenfassend ist die Hinzunahme von NSAR in die perioperative Schmerztherapie klinischer Standard. Durch eine bereits präoperativ begonnene Applikation von NSAR, bspw. 50mg Diclophenac, kann die Dauer bis zum ersten postoperativen Stuhlgang nach kolorektalen Resektionen verringert werden [273], [274]. Weitere Effekte auf Kostaufbau oder Krankenhausverweildauer konnten in der Analyse der beiden Studien nicht gezeigt werden, wobei hier jedoch das Vertrauen in die Evidenz gering ist (19694636). Zu beachten ist bei der perioperativen Applikation von NSAR, dass diese mit einer erhöhten Inzidenz an Anastomoseninsuffizienzen einherzugehen scheinen, sodass bei dieser Empfehlung ein möglicher Zusammenhang zwischen der Applikation von NSAR und einer erhöhten Inzidenz an Anastomoseninsuffizienzen berücksichtigt werden muss [277], [278], [279], [280], [281].

Als weiteren opioidsparenden Mechanismus wurde die intra-abdominelle oder i.v. Applikation der Lokalanästhetika, Bupivacain und Lidocain hinsichtlich ihres Effektes auf postoperative gastrointestinale Motilitätsstörungen und die Entwicklung eines POI im Rahmen von abdominalen Eingriffen getestet [218], [282]. Eine Studie konnte identifiziert werden, bei der Patienten mit onkologischen kolorektalen Resektionen eingeschlossen wurden [218]. Hier wurden in einer dreiarmligen Randomisierung der Effekt von perioperativ verabreichtem Lidocain entweder über einen thorakalen Epiduralkatheter oder i.v. gegen Placebo verglichen. Die Dauer bis zum ersten Stuhlgang wurde nicht erfasst, aber die Lidocaintherapie, besonders über den thorakalen Epiduralkatheter verabreicht, zeigte einen Effekt bezüglich der Dauer bis zum ersten Flatus und Vorteile hinsichtlich postoperativer Schmerzen, jedoch nicht bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer [218]. Aufgrund der limitierten Datenlage kann keine Empfehlung für die i.v. oder intra-abdominelle Applikation von Lokalanästhetika im Rahmen viszeralonkologischer Operationen ausgesprochen werden.

Reduzierung der perioperativen sympathetischen Hyperaktion

Durch die Therapie mit B-Adrenorezeptorblockern und A2-Rezeptoragonisten soll die postoperative sympathische Hyperaktion herunterreguliert und der Anteil des enterischen Nervensystems an der Pathophysiologie der postoperativen gastrointestinalen Paralyse durchbrochen werden [283], [284].

7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Propranolol soll nicht zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach onkologischen kolorektalen Resektionen angewendet werden.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[283] ⊕⊖⊖⊖: Pulmonale Komplikationen: Kein Effekt (RR nicht bestimmbar) ⊕⊖⊖⊖: Dauer bis zur ersten Defäkation: Propranolol verkürzt möglicherweise die Dauer bis zur ersten Defäkation (MD -29,00 Stunden; 95% KI -49,94 bis -8,06)	
	Starker Konsens	

Der Einfluss des unselektiven Betablockers Propranolol versus Placebo wurde in der Cochrane-Analyse von Traut et al. 2008 überprüft. Jedoch wurden in die Studie von Ferraz et al. aus 2001 keine Patienten, die einer gastrointestinalen Tumorsektion unterzogen worden sind, eingeschlossen, sodass im Folgenden lediglich die Ergebnisse der Studie von Hallerbäck et al. aus 1987 isoliert betrachtet werden [283], [269], [285]. Der perioperative Einsatz von B-Adrenorezeptorblockern in der Prophylaxe des postoperativen Ileus wurde in der placebokontrollierten Studie von Hallerbäck an Patienten nach kolorektalen Resektionen, u.a. aus onkologischen Gründen, erprobt [283], [269]. Beide eingesetzten Dosierungen von Propranolol zeigten eine kürzere Dauer bis zum ersten Stuhlgang ($p < 0,01$). Dieser Effekt war insbesondere evident bei älteren Patienten (> 60 Jahre) und bei Patienten, die einer linksseitigen Kolonresektion unterzogen worden waren [283]. Allerdings handelt es sich hier um eine alte Studie mit gemischtem Patientenkollektiv und unklarer Verblindung, sodass die Zuverlässigkeit und das Vertrauen in die Evidenz sehr gering ist. Zusätzlich wurde von Hallerbäck et al. lediglich die Dauer bis zur ersten

Defäkation als Surrogatparameter für die gastrointestinale Funktion nach kolorektalen Resektionen verwendet. Aufgrund dessen können keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Behandlung zukünftiger Patienten geschlossen werden und Propranolol soll nicht zur Prophylaxe des POI nach onkologischen kolorektalen Resektionen eingesetzt werden. Für andere viszeralonkologische Operationen kann aufgrund der fehlenden Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin, ein α_2 -Rezeptoragonist, wirkt zentral sedierend sowie analgetisch und hat somit besonders bei intraoperativer Gabe einen opioidsparenden Effekt [284]. In der Metaanalyse von Behera et al. kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die perioperative Applikation von Dexmedetomidin zu einer schnelleren Regulierung der gastrointestinalen Funktionen postoperativ führt [286].

Dexmedetomidin wurde in den eingeschlossenen Studien im Rahmen von viszeralkirurgischen Tumorresektionen zumeist perioperativ verabreicht: Loading (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) kurz vor der Narkoseeinleitung und intraoperativ mit einer Laufrate von 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ – 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ fortgeführt [284], [287], [288]. In der Studie von Xin erfolgte die Dexmedetomidin-Gabe in Form einer PCA zusätzlich zur opioidbasierten Schmerztherapie [289]. In letzterer wurden die hier relevanten Zielparameter nicht erfasst. Die Metaanalyse der hier eingeschlossenen Studien konnte eine verkürzte Dauer bis zur ersten Defäkation, bis zum vollständigen Kostenaufbau und des Krankenhausaufenthaltes nach Dexmedetomidin-Gabe zeigen. Eine Limitation ist jedoch, dass die eingeschlossenen Studien keine Informationen hinsichtlich der perioperativen Verwendung rückenmarksnaher Analgesieverfahren bereitstellen. Besonders die Periduralanästhesie hat sympathikolytische Eigenschaften, die auch einer postoperativen gastrointestinalen Motilitätssteigerung zu Nutze kommen. Ob der Effekt von Dexmedetomidin vergleichbar mit der sympatholytischen Reaktion unter Periduralanästhesie ist, müssen weitere Studien zeigen.

Unter Therapie mit Dexmedetomidin kam es in den Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, zwar zu niedrigeren Herzfrequenzen und Blutdruckwerten sowie geringeren Variabilitäten, jedoch nicht zu kritischen Bradykardien, Hypotensionen oder einer höheren Rate von klinisch apparenten hämodynamischen Instabilitäten. Im Gegensatz zum von Cho et al., Chen et al. und Lu et al. beschriebenen kardialen Sicherheitsprofil von Dexmedetomidin [284], [287], [288] musste die Studie zur balancierten, opioidfreien Narkose von Beloeil et al. wegen schwerer intraoperativer Bradykardien bis zur Asystolie in der Dexmedetomidin-Gruppe, aus Sicherheitsgründen abgebrochen werden [290]. Die bradykarden Komplikationen wurden auf die wesentlich höheren Dosen von Dexmedetomidin zurückgeführt [290].

Nichtsdestoweniger sind bei der Anwendung von Dexmedetomidin dringend der opioidsparende und zusätzlich sedierende Effekt des Pharmakons, sowie die beschriebenen Kontraindikationen, insbesondere Bradykardie und kardiale Erregungsbildungs-/leitungsstörungen dringend zu beachten. Ausserdem zu beachten ist der aktuelle Rote Hand Brief (BfArM - Risikoinformationen - Rote-Hand-Brief zu Dexmedetomidin: Risiko von erhöhter Mortalität bei Intensivpatienten ≤ 65 Jahren, 15.06.2022), der das generelle Sicherheitsprofil von Dexmedetomidin in Frage stellt. Die Risikoinformation basiert auf der Sekundärdatenanalyse der SPICE III Studie ([291], [292]). Eine allgemeine Konversion dieser Ergebnisse auf die hier

intendierte Indikation von Dexmedetomidin und Fragestellung dieser Leitlinie ist zwar nicht möglich, da sich die Patientenpopulation, die Anwendungsindikation, Applikationsdauer und Dosierung deutlich unterscheiden, aber in der Sekundärdatenanalyse der SPICE III Studie zeigte sich eine erhöhte 90-Tage Letalität bei kritisch kranken, jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre) unter Dexmedetomidin als alleiniges Sedativum auf Intensivstation [292]. Dexmedetomidin wurde hier zum Teil über einen langen Zeitraum (bis zu 28 Tage) und in einer höheren Dosierung (bis $1,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ in SPICE III, um eine ausreichende Sedierung zu erreichen) verabreicht [292]. Zusätzlich fiel die gesteigerte 90-Tage Letalität in einem non-operativen Setting auf [292]. Somit ist die Situation nur bedingt mit dem zeitlich deutlich begrenzten und kumulativ niedriger dosierten peri- bzw. intraoperativen Einsatz von Dexmedetomidin als Adjuvans im Rahmen der Allgemeinnarkose zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus vergleichbar. In der Leitlinienkommission wurde nach ausgiebiger Diskussion aufgrund des o.g. Rote Hand Briefes vorerst von einer Empfehlung zur peri- bzw. intraoperativen adjuvanten Anwendung von Dexmedetomidin im Rahmen der Allgemeinnarkose zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus abgesehen, jedoch ein erheblicher Forschungsbedarf festgestellt. Es sind weitere Studien notwendig, um zum einen die Effektivität in der Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus, zum anderen die Sicherheit von peri- bzw. intraoperativ verabreichtem Dexmedetomidin weiter zu belegen.

Forschungsfrage – Dexmedetomidin zur Prophylaxe des POI

Angesichts der aktuellen Studienlage ist die Evidenz für die medikamentöse Prävention einer postoperativen gastrointestinalen Motilitätsstörung oder die Therapie eines klinisch manifesten postoperativen (paralytischen) Ileus nach gastrointestinalen Tumorresektionen, insbesondere hinsichtlich in Deutschland zugelassener bzw. erhältlicher Medikamente, gering.

Insuffiziente medikamentöse Präventionsmöglichkeiten führen zu Steigerungen der Morbidität, der Krankenhausverweildauer und erhöhten Kosten im Gesundheitssystem.

Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz hat sich perioperativ, als Adjuvans zur Allgemeinanästhesie verabreichtes Dexmedetomidin als potenzielles Pharmakon zur Prävention einer gastrointestinalen Motilitätsstörung herausgestellt. Die in der Metaanalyse evaluierten Effekte von Dexmedetomidin auf den postoperativen (paralytischen) Ileus sind vielversprechend. Allerdings erfolgten die eingeschlossenen Studien an heterogenen, asiatischen Patientenkollektiven, sodass Rückschlüsse auf ein westeuropäisches Patientenkollektiv nicht gänzlich möglich sind. Die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien konnten keine Sicherheitsbedenken in o.g. Dosierungen hinsichtlich des zeitlich begrenzten peri- und intraoperativen Einsatzes von Dexmedetomidin zur Allgemeinnarkose im Rahmen von gastrointestinalen Tumorresektionen nachweisen. Demgegenüber stehen die Ergebnisse der SPICE III Studie, allerdings mit gänzlich unterschiedlichem Patientenkollektiv, Indikation, Anwendungsdauer und Dosierung von Dexmedetomidin. Somit sind weitere prospektive, randomisiert kontrollierte Studien notwendig, um die Effektivität und insbesondere Sicherheit von Dexmedetomidin im perioperativen Setting gänzlich zu bestätigen.

Zudem ist nicht geklärt, welche Patienten hinsichtlich der Art der gastrointestinalen Tumorresektion von der perioperativen Verabreichung von Dexmedetomidin

profitieren. Außerdem bleibt bezüglich des sympatholytischen und analgetischen Effektes von Dexmedetomidin offen, ob die medikamentöse Therapie mit Dexmedetomidin äquivalent oder sogar effektiver im Vergleich zur in der Abdominalchirurgie weit verbreiteten Anwendung einer Periduralanästhesie ist oder inwieweit die Wirkung durch rückenmarksnahe Analgesieverfahren potenziert werden kann.

Somit muss die Wirksamkeit bei verschiedenen Patientengruppen und verschiedenen perioperativen Behandlungsschemata in künftigen Studien verglichen und weiter untersucht werden

Parasympathomimetika

Parasympathomimetika wirken tonussteigernd auf glatte Muskelzellen im Intestinum.

7.17	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Neostigmin kann als Ultima ratio zur Therapie des klinisch manifesten postoperativen (paralytischen) Ileus angewendet werden.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖	[293], [294] ⊕⊖⊖⊖: Dauer bis zur ersten Defäkation: Neostigmin verkürzt möglicherweise die Dauer bis zur ersten Defäkation (MD -42,90 Stunden; 95% KI -47,54 bis -38,25)	
	Starker Konsens	

Trotz der breiten Anwendung in der klinischen Routine zur Therapie des postoperativen paralytischen Ileus, ist die Evidenz für den Acetylcholinesteraseinhibitor Neostigmin zur Prävention oder Therapie einer postoperativen gastrointestinalen Motilitätsstörung nach gastrointestinalen Tumorresektionen in der derzeitigen Literatur gering. In der Cochrane Analyse von Traut et al. wurden zwei Studien zusammengefasst. Hier wurde unmittelbar postoperativ mit der Neostigmintherapie begonnen. Es zeigte sich zwar eine Reduktion der Dauer bis zum ersten postoperativen Flatus und Stuhlgang, allerdings war die Fallzahl gering und das Patientenkollektiv heterogen [269]. Es wurden ausschließlich Patienten nach Cholezystektomie und Notfalllaparotomie eingeschlossen [269].

Bereits 1988 wurde Neostigmin von Myrhoj et al. zur Therapie der postoperativen gastrointestinalen Paralyse nach u.a. onkologischen abdominalen Resektionen evaluiert. Die Paralyse wurde definiert als ausbleibender Flatus oder Stuhlgang am zweiten postoperativen Tag, sodass Patienten Placebo oder 0,5mg Neostigmin intramuskulär in dreistündlicher Wiederholung erhielten [294]. Allerdings konnte kein Effekt der Neostigmintherapie auf die Dauer der gastrointestinalen Paralyse festgestellt werden [294]. Ähnliche Einschlusskriterien (ausbleibender Flatus oder Defäkation an postoperativem Tag 3-6) verwendeten You et al. 2018 in ihrer vierarmigen placebokontrollierten Studie bei Patienten nach onkologischer Gastrektomie [293]. Insbesondere die beidseitige Injektion von jeweils 0,5mg Neostigmin am ST36 Akkupunkturpunkt war besonders effektiv und reduzierte die Dauer bis zum ersten Flatus und Stuhlgang [293]. Daneben war die alleinige

intramuskuläre Injektion von 1 mg Neostigmin der alleinigen Akkupunktur und der Standardtherapie überlegen [293].

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Prucaloprid zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach gastrointestinalen Tumorresektionen sollte nicht eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[295], [296], [297] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtkomplikationen: Kein Effekt (RR 1,15; 95% KI 0,77 bis 1,70) ⊕⊕⊕⊕: Magensondenreinsertionsrate: Kein Effekt (RR 0,75; 95% KI 0,40 bis 1,39) ⊕⊕⊕⊕: Chirurgische Komplikationen > CD II': Kein Effekt (RR 1,05; 95% KI 0,56 bis 1,95) ⊕⊕⊕⊖: Kardiale Komplikationen: Kein Effekt (RR 0,95; 95% KI 0,33 bis 2,76) ⊕⊕⊕⊕: Pulmonale Komplikationen: Kein Effekt (RR 2,00; 95% KI 0,19 bis 21,58) ⊕⊖⊖⊖: Dauer bis GI-2: Die Dauer bis zum Erreichen des Composite-Kriterium GI-2: Kein Effekt (MD -1,80 Tage; 95% KI -5,39 bis 1,78) ⊕⊕⊕⊖: Dauer bis zur ersten Defäkation: Kein Effekt (MD -0,39 Tage; 95% KI -1,15 bis 0,37) ⊕⊖⊖⊖: Toleranz solider Kost: Kein Effekt (MD -3,08 Tage; 95% KI -9,60 bis 3,43) ⊕⊖⊖⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -3,06 Tage; 95% KI -7,21 bis 1,09)	
	Starker Konsens	

Serotonin-5-Hydroxytryptamin-4 (5-HT₄-) Rezeptoragonisten, wirken zum einen durch neuronale Acetylcholinfreisetzung im Plexus myentericus über parasympathomimetische Mechanismen prokinetisch, sowie lokal antiinflammatorisch, was wiederum gastrointestinale Motilitätsstörungen insbesondere nach abdominalen Operationen entgegenwirkt [295] [296] [298].

Der Effekt des 5-HT₄-Rezeptoragonisten Cisaprid auf die gastrointestinale Motilität nach abdominalchirurgischen Eingriffen wurde in der Metaanalyse von Traut et al. überprüft. Hier zeigte sich eine kürzere Dauer bis zur ersten postoperativen Defäkation, jedoch kein Effekt auf den postoperativen Kostenaufbau oder Krankenhausverweildauer [269]. Aufgrund des kardialen Nebenwirkungsprofils ist Cisaprid in Deutschland nicht zugelassen. Narita et al. und Toyomasu et al. konnten in ihren RCTs für den 5-HT₄-Rezeptoragonisten Mosaprid Vorteile hinsichtlich der Dauer bis zur ersten Defäkation herausarbeiten. Die Ergebnisse bezüglich des Kostenaufbaus und der Krankenhausverweildauer sind jedoch divergent [299], [300].

Drei weitere RCTs evaluieren den aufgrund eines günstigeren kardiovaskulären Risikoprofils in Deutschland in der Reservetherapie der chronischen Obstipation zugelassen oralen 5-HT₄-Rezeptoragonisten Prucaloprid zur Prävention einer gastrointestinalen Motilitätsstörung und des POI nach u.a. viszeralkologischen Eingriffen. Hier wurde perioperativ 2 mg Prucaloprid oral bis maximal zum 7. Postoperativen Tag verabreicht [295], [297], [296]. In der Metaanalyse der Studiendaten konnte jedoch kein Effekt auf die postoperative gastrointestinale Motilität gezeigt werden. Limitierend muss angemerkt werden, dass die kontinuierlichen Studiendaten von Gong et al. nicht der Metaanalyse zugänglich waren. Hier zeigte sich in einem gemischten Kollektiv von 45 Patienten in der

Interventionsgruppe ebenfalls kein Effekt von Prucaloprid auf den Kostaufbau, aber ein Vorteil für Prucaloprid hinsichtlich der Dauer bis zur ersten Defäkation und der Krankenhausverweildauer nach gastrointestinalen Resektionen [295].

Prokinetika

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Metoclopramid soll nicht zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach gastrointestinalen Tumorresektionen eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[301], [302] ⊕⊕⊕⊖: Magensondenreinsertionsrate: Kein Effekt (RR 0,88; 95% KI 0,27 bis 2,92) ⊕⊕⊕⊖: Toleranz solider Kost: Kein Effekt (MD -0,20 Tage; 95% KI -1,04 bis 0,64)	
	Starker Konsens	

In der Metaanalyse von Traut et al. von einigen älteren Studien zur unmittelbar postoperativ begonnenen i.v. oder i.m. Medikation mit Dopaminantagonisten konnte kein Vorteil der Intervention auf die Dauer bis zum ersten Stuhlgang oder hinsichtlich des Kostaufbaus nach Abdominalchirurgie beschrieben werden [269]. Allerdings wurden hier heterogene Patientenkollektive mit unter anderem ausschließlich Cholezystektomien [303] oder aortalen Eingriffen [304], sowie eine Studie mit dem in Deutschland nicht zugelassenen Bromoprid inkludiert [269]. Zur Evaluation des Effekts von Metoclopramid auf die Prävention postoperativer gastrointestinaler Motilitätsstörungen nach onkologischen Dünn- und Dickdarmresektionen wurden zwei Studien identifiziert [301] [302]. Weder in der Einzelstudien- noch in der Metaanalyse konnte ein Effekt für Metoclopramid (10mg, repetitiv 3x/d parenteral verabreicht, unmittelbar postoperativ begonnen) hinsichtlich der Dauer bis zur ersten Defäkation oder in der Magensonden-Reinsertionsrate gesehen werden.

7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Erythromycin soll nicht zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach gastrointestinalen Tumorresektionen eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[269] ⊕⊕⊕⊖: Dauer bis zur ersten Defäkation: Kein Effekt (MD 0,99 Tage; 95% KI 0,90 bis 1,08) ⊕⊕⊕⊖: Toleranz solider Kost: Kein Effekt (MD 1,04 Tage; 95% KI 0,93 bis 1,15) ⊕⊕⊕⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD 1,00 Tage; 95% KI 0,90 bis 1,11)	
	Starker Konsens	

Das Makrolidantibiotikum Erythromycin wirkt v.a. über Motilinrezeptoren überwiegend auf den Magen prokinetisch und entleerungsfördernd. Dazu passend

haben Yeo et al. in 1993 in ihrer prospektiv-randomisierten, placebokontrollierten Studie eine reduzierte Inzidenz des Delayed Gastric Emptying nach Pankreaskopfresektionen und totalen Pankreatektomien, unter postoperativer Infusion von 200mg alle 6h im postoperativen Verlauf, zeigen können [305]. Hinsichtlich einer postoperativen gastrointestinalen Funktionsstörung konnten Traut et al. in ihrer Metaanalyse keinen Effekt einer unmittelbar postoperativ begonnenen i.v. Erythromycintherapie auf den postoperativen Kostaufbau, die Dauer bis zum ersten Stuhlgang oder die Krankenhausverweildauer nach vornehmlich trans-abdominellen Tumorresektionen zeigen [269].

7.21	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Laxantien sollten frühzeitig in eine multimodale Prophylaxe und / oder Therapie des postoperativen (paralytischen) Ileus nach onkologischen kolorektalen Resektionen implementiert werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	<p>[306], [307], [308]</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Gesamtkomplikationen: Kein Effekt (RR 0,86; 95% KI 0,41 bis 1,79) ⊕⊕⊖⊖: Magensondenreinsertionsrate: Kein Effekt (RR 0,94; 95% KI 0,65 bis 1,36) ⊕⊕⊖⊖: Chirurgische Komplikationen > CD II*: Kein Effekt (RR 1,65; 95% KI 0,92 bis 2,97) ⊕⊕⊖⊖: Kardiale Komplikationen: Kein Effekt (RR 1,26; 95% KI 0,35 bis 4,60) ⊕⊕⊖⊖: Pulmonale Komplikationen: Kein Effekt (RR 2,39; 95% KI 0,85 bis 6,77) ⊕⊕⊖⊖: Dauer bis GI-2: Die Dauer bis zum Erreichen des Composite-Kriterium GI-2 (narrativ: Vorteil für Laxantien) ⊕⊕⊖⊖: Dauer bis zur ersten Defäkation: Laxantien verkürzen die Dauer bis zur ersten Defäkation (MD -1,12 Tage; 95% KI -1,42 bis -0,82) ⊕⊕⊖⊖: Toleranz solider Kost: Kein Effekt (MD -0,07 Tage; 95% KI -0,38 bis 0,25) ⊕⊕⊖⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -1,08 Tage; 95% KI -3,01 bis 0,84)</p>	
	Starker Konsens	

Laxantien wirken zum Teil osmotisch, sowie im Kolon motilitätssteigernd. Zwei Studien mit Patienten nach kolorektalen Tumorresektionen konnten identifiziert werden, die Laxantien (Bisacodyl [307] oder Coloxyl® mit Senna + Movicol® + Fleet® [308]) geplant perioperativ, oral appliziert, zur Prävention einer gastrointestinalen Motilitätsstörung, eine, die Bisacodyl in der Therapie bei klinisch manifestem POI, rectal appliziert [306], evaluiert hat. Die Laxantien wurden repetitiv, v.a. bis zum Erreichen des jeweiligen Studienendpunktes (Defäkation oder GI-2) verabreicht.

Unsere Metaanalyse konnte einen Vorteil für eine Laxantiengabe sowohl zur Prävention einer gastrointestinalen Motilitätsstörung als auch in der Therapie des klinisch manifesten POI nach kolorektalen Resektionen hinsichtlich der Dauer bis zur Defäkation zeigen. Zusätzlich haben Dudi-Venkata et al. einen Vorteil hinsichtlich der GI-2 Composite-Kriterien für die prophylaktische postoperative Laxantiengabe versus perioperative Standardbehandlung gesehen [308]. Einen isolierten Effekt auf den Kostaufbau oder die Krankenhausverweildauer haben Laxantien dabei jedoch nicht. Da sich die Komplikationsraten in den untersuchten Gruppen nicht unterschieden, kann empfohlen werden, dass Laxantien frühzeitig sowohl in die Prophylaxe als auch in die Therapie einer gastrointestinalen Motilitätsstörung und des POI nach

onkologischen kolorektalen Resektionen im Sinne eines multimodalen Stufenkonzepts implementiert werden sollten. Für andere viszeralonkologische Operationen kann aufgrund der fehlenden Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Im Gegensatz zu Laxantien hat Simethicon (160 mg oral, 4x/d) keinen Effekt auf die Prophylaxe gastrointestinaler Motilitätsstörungen nach kolorektalen Resektionen [309] und das osmotisch wirksame Röntgenkontrastmittel Gastrografin® (100 ml oral) keinen Nutzen in der Therapie des klinisch manifesten POI [310].

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Simethicon soll nicht zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach gastrointestinalen Tumorresektionen eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	<p>[309]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Gesamtkomplikationen: Kein Effekt (RR 1,10; 95% KI 0,63 bis 1,91)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Chirurgische Komplikationen > CD II*: Kein Effekt (RR 0,52; 95% KI 0,05 bis 5,55)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Dauer bis zur ersten Defäkation: Kein Effekt (MD -1,80 Tage; 95% KI -11,02 bis 7,42)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Krankenhausverweildauer (narrativ: Kein Effekt)</p>	
	Starker Konsens	
7.23	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Osmotisch wirksame Röntgenkontrastmittel (z.B. Gastrografin®) soll nicht zur Therapie des postoperativen (paralytischen) Ileus nach gastrointestinalen Tumorresektionen eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	<p>[310]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Gesamtkomplikationen: Kein Effekt (RR 1,21; 95% KI 0,72 bis 2,03)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Pulmonale Komplikationen: Kein Effekt (RR 0,56; 95% KI 0,05 bis 5,82)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Dauer bis zur ersten Defäkation: Kein Effekt (MD -1,18 Tage; 95% KI -4,03 bis 1,67)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Toleranz solider Kost: Kein Effekt (MD -2,22 Tage; 95% KI -5,42 bis 0,98)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -4,50 Tage; 95% KI -11,17 bis 2,17)</p>	
	Starker Konsens	

7.4.1.1 Traditionell-japanische Medizin: Daikenchuto

7.24	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Daikenchuto sollte nicht zur Prophylaxe des postoperativen (paralytischen) Ileus nach gastrointestinalen Tumorresektionen eingesetzt werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[311] , [312] , [313] , [314] , [315] , [316] , [317] , [318] , [319] , [320] , [321] ⊕⊕⊖⊖: Gesamtkomplikationen: Kein Effekt (RR 0,93; 95% KI 0,69 bis 1,24) ⊕⊕⊖⊖: Magensondenreinsertionsrate: Kein Effekt (RR 0,99; 95% KI 0,06 bis 15,62) ⊕⊖⊖⊖: Chirurgische Komplikationen > CD II*: Kein Effekt (RR 0,60; 95% KI 0,31 bis 1,16) ⊕⊕⊖⊖: Pulmonale Komplikationen: Kein Effekt (RR 0,37; 95% KI 0,10 bis 1,47) ⊕⊖⊖⊖: Dauer bis zur ersten Defäkation: Kein Effekt (MD -9,41 Stunden; 95% KI -25,27 bis 6,44) ⊕⊖⊖⊖: Toleranz solider Kost: Kein Effekt (MD -36,73 Stunden; 95% KI -95,11 bis 21,66) ⊕⊖⊖⊖: Patientenzufriedenheit: Kein Effekt ⊕⊖⊖⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -2,41 Tage; 95% KI -5,56 bis 0,74)	
	Starker Konsens	

Daikenchuto (DKC) ist eine phytotherapeutische Formel aus der traditionellen japanischen Medizin und besteht aus den pflanzlichen Inhaltsstoffen japanischer Pfeffer, getrockneter Ingwer, Ginsengwurzel und Maltosepulver [\[311\]](#). DKC werden stuhlregulierende und antiinflammatorische Eigenschaften zugesprochen [\[315\]](#), [\[313\]](#), [\[322\]](#). Eine Vielzahl an RCTs, vor allem aus dem asiatisch-japanischen Bereich beschäftigt sich mit der Wirkung von perioperativ oral verabreichtem DKC auf postoperative gastrointestinale Motilitätsstörungen und den POI nach abdominalchirurgischen Eingriffen. In der hier de-novo durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten 11 RCTs identifiziert werden, bei denen die perioperative, orale Gabe von DKC auf die postoperative gastrointestinale Motilität im Rahmen viszeralchirurgischer Tumorresektionen gegen Placebo oder die Standardtherapie getestet wurde [\[311\]](#), [\[312\]](#), [\[313\]](#), [\[314\]](#), [\[315\]](#), [\[316\]](#), [\[322\]](#), [\[318\]](#), [\[319\]](#), [\[320\]](#), [\[321\]](#). Wie aus der Metaanalyse dieser RCTs hervorgeht, konnte kein Effekt von DKC auf die Dauer bis zur ersten Defäkation, den Kostaufbau, die Krankenhausverweildauer festgestellt werden. Limitierend ist hier zu erwähnen, dass bezüglich der Dauer bis zur ersten Defäkation 3 / 7 Studien ausgeschlossen werden mussten. Allerdings konnten zwei der ausgeschlossenen RCTs mit hoher Probandenanzahl einen positiven Effekt von DKC auf die Dauer bis zur ersten Defäkation zeigen [\[311\]](#), [\[312\]](#). Die dritte Studie konnte dies nicht belegen [\[313\]](#). Bezüglich der Krankenhausverweildauer konnten die Daten von einem RCT nicht der Metaanalyse zugeführt werden [\[314\]](#). Hier wurde jedoch, passend zu den Ergebnissen der Metaanalyse, kein Effekt von DKC auf die Krankenhausverweildauer beschrieben [\[314\]](#). In der narrativen Analyse der postoperativen Lebensqualität, als Ausdruck der Patientenzufriedenheit unter Therapie, die in 4 / 11 Studien in verschiedenen Dimensionen erhoben wurde, ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen Interventions- und Placebo- bzw. Standardtherapiegruppe.

Zusammenfassend bleibt der Effekt von perioperativ oral verabreichtem DKC auf die Dauer bis zur ersten Defäkation unklar. Da DKC jedoch keinen Effekt auf Kostaufbau, Krankenhausverweildauer oder Magensondenreinsertionsrate hat und der Bezug in Deutschland schwierig ist, sollte auf die perioperative Gabe im Rahmen von gastrointestinalen Tumorresektionen verzichtet werden.

7.4.2 Adjuvante Interventionen

7.4.2.1 Kaffee

7.25	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Koffeiniertes Kaffee (bis zu 3x150 ml) kann nach abdominalchirurgischen Operationen den Patienten angeboten werden. Der Kaffee-Konsum kann bereits im Aufwachraum begonnen werden.	
	Konsens	

Die Empfehlung basiert auf einer aktuellen Metaanalyse von vier RCTs und 312 Patienten nach kolorektalchirurgischen Eingriffen [323]. Das untersuchte Kollektiv war hierbei hinsichtlich Indikation (Benigne und maligne Operationen), hinsichtlich des operativen Zuganges (offen und minimalinvasiv) als auch hinsichtlich des resezierten Darmabschnittes (Hemikolektomie rechts/links, Rektumresektion, Kolektomie) heterogen. In der Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass durch Kaffeekonsum die Zeitdauer bis zum ersten Stuhlgang um 10,36h (95% KI -14,61 bis -6,11h) verkürzt werden kann, die Zeitdauer bis zum ersten Flatus oder vollständigen Kostaufbau unterschied sich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe allerdings nicht. Zusätzlich konnte durch Kaffeekonsum die Krankenhausverweildauer um 0,95 Tage reduziert werden (95% KI -1,57 bis -0,34 d).

Eine Stratifizierung in Operationen im hepatopankreatobiliären Bereich sowie Operationen im oberen Gastrointestinaltrakt ist anhand der aktuellen Literatur nicht möglich. Allerdings existiert eine weitere Metaanalyse mit gemischten operativen Eingriffen: Eine Metaanalyse zum Thema postoperativer Kaffegebrauch und POI aus dem Jahre 2020 mit insgesamt 563 eingeschlossenen Patienten kommt zu dem Ergebnis, dass Kaffegebrauch nach abdominalchirurgischen Eingriffen effektiv die Inzidenz eines postoperativen Ileus reduziert [324]. Dabei waren das Auftreten des ersten Flatus um 7 Stunden (95% KI -9,5 bis -4,4) verkürzt, die erste feste Nahrungsaufnahme um 10 Stunden (95% KI -18,2 bis -0,9) und Defäkation um 9 Stunden (95% KI -17,6 bis -1,2) beschleunigt. Die Krankenhausverweildauer wurde allerdings in dieser Metaanalyse nicht reduziert [324].

Der Evidenzgrad war in den Untersuchungen durch einen Performance Bias auf Grund der fehlenden Verblindung des Patienten sowie des Untersuchers (Detection Bias) eingeschränkt. Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und des nachweisbaren Effektes wird trotz des möglichen Bias eine Empfehlung für den postoperativen Konsum von koffeinhaltigem Kaffee ausgesprochen.

7.4.2.2 Kaugummi

7.26	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Nach kolorektalen Resektionen sollten die Patienten in den ersten fünf postoperativen Tagen 3-4 x für 10-15 min Kaugummi kauen.	
	Starker Konsens	

Kaugummi kauen imitiert die Nahrungsaufnahme, was wiederum in der Ausschüttung Peristaltik-fördernder Hormone sowie einer Aktivierung des antiinflammatorischen und prokinetischen cephalovagalen Reflexes resultiert.

Zwei aktuelle und methodisch gute Metaanalysen führen zu ähnlichen Schlussfolgerungen, dass die Motilität durch Kaugummikauen gesteigert und die Inzidenz des postoperativen Ileus reduziert wird [325], [326].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2020 inkludierte RCTs mit kolorektalen Resektionen, die sowohl offen als auch laparoskopisch bei malignen und benignen Darmerkrankungen durchgeführt wurden. Von 16 initial eingeschlossenen RCTs wurden 6 Studien aufgrund eines hohen Bias-Risikos ausgeschlossen, so dass 10 Studien mit geringem Bias-Risiko in die Meta-Analyse aufgenommen wurden. Bei den insgesamt 970 Patienten wurde eine Reduktion des postoperativen Ileus mit einer Risk Ratio von 0,55 (95% KI 0,30 bis 0,79) ermittelt. Die erste Defäkation trat in der Kontrollgruppe nach 2,7-4,5 Tagen, in der Kaugummi-Gruppe bereits nach 2,0-3,9 Tagen auf. Der erste postoperative Flatus war in der Kaugummi Gruppe etwa 8h, die erste Defäkation etwa 12h früher im Vergleich mit der Placebogruppe nachweisbar. Untersuchungen hinsichtlich der Krankenhausverweildauer sowie der Mortalität zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen. Eine Stratifizierung hinsichtlich minimalinvasiver oder offener Operationen erfolgte im Rahmen der Metaanalyse von Roslan nicht [325].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 analysierte 17 Studien mit 1845 Patienten mit kolorektalen Karzinomen, die sowohl offen als auch laparoskopisch operiert wurden. Auch kleinere und qualitativ schlechter bewertete Studien wurden hier in die Analyse einbezogen. Die Ergebnisse der beiden Metaanalysen sind jedoch vergleichbar. Auch hier zeigten sich deutlich kürzere Zeiten bis zum ersten Flatus (ca. 12 Stunden) sowie bis zum Nachweis der ersten Darmgeräusche (ca. 14 Stunden). In zwei der Studien mit insgesamt 80 Patienten wurde die Toleranz der ersten Nahrungsaufnahme um 1,3 Tage verkürzt. (Mei 2017).

Die Kontroll-Gruppe wurde in den meisten Studien als „Standard-Behandlung“ definiert. Inwieweit mPOM-Protokolle sowie Periduralkatheter und Opioidsparende Analgesie dort schon Einfluss gefunden haben, wurde meist nicht berichtet.

7.27	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Nach offenen Leberresektionen kann den Patienten Kaugummi angeboten werden.	
	Starker Konsens	

In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde bei offenen Lebereingriffen ohne genauere Spezifizierung der Effekt von Kaugummikauen auf die Darmfunktion untersucht [327]. Bei 107 Patienten mit HCC wurde durch das Kauen von Kaugummi die Darmmotilität verbessert ($p < 0.05$). Die erste Defäkation trat früher ein (3,3 vs 4,7 Tage), die Peristaltik begann früher (25 vs 30 Stunden) und der erste Flatus setzte früher ein (56 vs 71 Stunden). Allerdings führte die Verkürzung des POI nicht zu einer reduzierten Krankenhausverweildauer.

Bei Pankreasresektionen wurde eine RCT durchgeführt, bei der allerdings nur sieben Patienten in die Interventionsgruppe und zehn Patienten in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden. Letztlich war hier kein Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der Darmmotilität nachweisbar [328].

Bezüglich des postoperativen Kaugummikauens bei minimalinvasiven Leber- oder Pankreasresektionen gibt es keine Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien.

Zusammengefasst ist die wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von Kaugummi in der Leber- und Pankreaschirurgie niedrig. Da die Verwendung von Kaugummi keine Nebenwirkung hat und bei Leberresektionen sogar eine Reduktion von postoperativen Komplikationen (Clavien-Dindo Classification 0: 34% bei Kaugummi vs 4 % ohne Kaugummi) auftrat [327], kann der Einsatz von Kaugummi bei dieser OP-Indikationen erwogen werden.

7.4.2.3 Akupunktur

7.28	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Akupunktur kann nach abdominalchirurgischen Eingriffen angewendet werden. Hierfür sollten die Akupunkturpunkte ZuSanLi und ShangJuXu als eine gering invasive und nebenwirkungsarme Option genutzt werden.	
	Konsens	

Ein systematischer Review aus dem Jahre 2016 konnte bezüglich der Erholung nach kolorektalen Operationen aufzeigen, dass Akupunktur hinsichtlich des postoperativen Outcomes inklusive des postoperativen Ileus (POI) effizient und sicher war [329].

Eine aktuelle Metanalyse aus 2018 ergänzt diese Aussagen und fasste die Ergebnisse von 21 Studien mit 1.546 Patienten zusammen [330]: In vier verblindeten, qualitativ guten randomisierten Studien mit 281 Teilnehmern und 17 qualitativ geringwertigeren, nicht-verblindeten randomisierten Studien mit 1.265 Teilnehmern konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer Akupunktur nach kolorektalen

Tumor-Operationen zu einer Reduktion der Zeitdauer bis zum Auftreten der ersten Darmgeräusche (MD -11,41; 95% KI -20,96 bis -1,85), des ersten Flatus (MD -15,79; 95% KI -26,10 bis -5,49) und der ersten Defäkation (MD -22,42; 95% KI -39,14 bis -5,70) führten.

Eine weitere Metaanalyse mit 15 qualitativ hochwertigen randomisierten Studien bei 965 Patienten analysierte den Effekt von Elektroakupunktur und transkutaner Elektroakupunktur auf die Zeitdauer des POI bei verschiedenen abdominalchirurgischen Operationen, 12 Studien bei konventioneller und 3 Studien bei laparoskopischer Chirurgie [331]. Die gepoolten Ergebnisse von 15 Studien, die den primären Endpunkt „Zeitdauer bis zum Auftreten des ersten Flatus“ untersucht haben, zeigen einen positiven Effekt durch die Intervention (MD -11,60; 95% KI -16,19 bis -7,02). Auch für den Endpunkt „Zeitdauer bis zum ersten Stuhlgang“ konnte in 13 Studien ein positiver Effekt der Akupunktur im Vergleich zu Patienten in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (MD -12,94; 95% KI -12,94 bis -7,06). Zusätzlich konnte eine Reduktion der Krankenhausverweildauer sowohl in der Gesamtpopulation (MD -1,19; 95% KI -1,78 bis -0,60) wie auch in einer Subgruppenanalyse für minimalinvasive Operationen nach Elektroakupunktur und transkutaner Elektroakupunktur (MD -1,30; 95% KI -2,10 bis -0,51) nachgewiesen werden.

Bei Einsatz der Akupunktur nach abdominalchirurgischen Eingriffen kann die meridianbezogene Punktauswahl ZuSanLi und ShangJuXu („Magen 36“ und „Magen 37“) allein oder in Kombination mit weiteren Akupunkturpunkten zur Beschleunigung des Auftretens der ersten Darmgeräusche, des ersten Flatus und der ersten Defäkation umfassen.

In den Metanalysen von Bik, Liu und Kim werden unterschiedliche Akupunkturformen analysiert, wobei das Spektrum sowohl Nadeltechniken als auch spezielle Anwendungen wie der Elektroakupunktur oder der Moxibustion umfasst, zumeist als Körperakupunktur, seltener als Ohrakupunktur bzw. weiterer topischer TCM-Techniken wie z.B. der Akupressur ([329], [330], [331]).

Dieser scheinbaren Heterogenität steht die überwiegend homogene Auswahl spezifischer Akupunkturpunkte wie ZuSanLi und ShangJuXu („Magen 36“ und „Magen 37“) gegenüber, die entsprechend der Meridianlehre der TCM in den unterschiedlichen Techniken angewandt wurden. Nach Chen [331], war ZuSanLi zu 93,3% Zielort einer Akupunkturtechnik mit Nachweis einer verkürzten Zeitdauer bis zur ersten postoperativen Defäkation gegenüber Kontrollgruppen ohne Akupunkturanwendung. Trotz der methodischen Problematik mit Einschluss von Studien heterogenen Designs zeigte sich in der Metaanalyse von Kim [329], eine geringe Überlegenheit der Auswahl der Akupunkte ZuSanLi und ShangJuXu gegenüber der Sham-Akupunktur. Die Mehrheit der in die o.g. Metanalysen inkludierten Untersuchungen kombiniert die Behandlung der Akupunkte ZuSanLi bzw. ShangJuXu mit weiteren TCM-Techniken wie z.B. der Anwendung spezieller traditioneller chinesischer Kräuterzubereitungen. Außerdem werden in einer Vielzahl der eingeschlossenen Untersuchungen die genannten Akupunkte mit weiteren in unterschiedlichen Kombinationsmustern angewandt: zu diesen zählen Xiajuxu („Magen 39“), Yanglingquan („Gallenblase 34“), Hegu („Dickdarm 4“), Xiajuxu (Magen 39), Zhongwan („Konzeptionsgefäß 12“), Tianshu (Magen 25), Guanyuan („Konzeptionsgefäß 4“), Qihai („Konzeptionsgefäß 6“), Zhigou („Dreifacher-Erwärmer 6“), Yinlingquan („Milz 9“) and Pishu („Blase 20“).

Die Applikationsdauer der Akupunktur ist in fast allen Studien der 4 Meta-Analysen mit 20-30 Minuten pro Anwendung recht konstant und die individuelle Frequenz pro Tag mit nahezu immer 1 Anwendung sehr konstant; die Anwendungsdauer variiert in den Studien zwischen 2 und 6 postoperativen Tagen.

Zwar gibt es eine gute Evidenzbasis für den Einsatz der Akupunktur zur Behandlung und Prophylaxe des postoperativen Ileus, doch erfordert sie entsprechende Fachkenntnisse. Da diese nicht flächendeckend vorhanden ist, wurde der Empfehlungsgrad auf eine „Kann-Empfehlung“ herabgestuft.

Appendix:

ZuSanLi befindet sich ca. 1,5 cm lateral-ventral der Tibiakante ca. 4,5 cm unterhalb der Patella in Höhe der Tuberositas tibiae.

ShangJuXu befindet sich ca. 4,5 cm distal von ZuSanLi ca. 1,5 cm lateral der Tibiavorderkante.

Zur Anwendung können kommerziell vertriebene Akupunkturnadelpunkte kommen; die Vorgehensweise sollte unter sterilen Kautelen erfolgen.

7.5 Postoperative Mobilisation

7.29	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Patienten sollen postoperativ frühmobilisiert werden.	
	Konsens	

Frühe postoperative Mobilisierung ist im Rahmen von mPOM-Programmen inzwischen vielerorts in die klinische Routine der postoperativen Nachsorge eingegangen. Die ausgewählten relevanten Studien haben als Frühmobilisation den ersten postoperativen Tag definiert. Nur eine Studie hat den Zeitpunkt direkt nach Extubation oder Eintreffen auf Intensivstation und passive Beübung mit Bettfahrrad als Frühmobilisation definiert. Die Art der Mobilisierung ist dabei heterogen und reicht vom einfachen Sitzen an der Bettkante bis hin zu mehrfach täglich angeleiteter Physiotherapie oder der Nutzung eines Bettfahrrads. Der Begriff „intensivierte“ Mobilisation bleibt daher undefiniert. Die Beobachtungszeiträume beschränken sich meist nur auf den stationären Aufenthalt.

Im systematischen Review von Castellino et al. 2016 [332] wurden neben 4 thoraxchirurgischen Studien 3 RCTs und eine prospektive Beobachtungsstudie mit gemischten abdominalen Eingriffen (n=225) zusammengefasst. Bezüglich postoperativer Komplikationen konnten 2 der 4 Studien analysiert werden und in keiner der Studien wurde ein Unterschied bezüglich der postoperativen Komplikationsrate gefunden [333], [334]. Von den 3 Studien des Reviews, die die Krankenhausverweildauer analysierten, berichtete nur eine von einer Verringerung der Aufenthaltsdauer in der frühmobilisierten Interventionsgruppe [334]. Außerdem konnte in 2 der 4 Studien ein positiver Einfluss der frühen Mobilisation auf PROs

(Patient reported Outcomes) berichtet werden [333], [335]. Die beiden anderen Studien haben PROs nicht untersucht.

Zusätzlich sind seither 4 weitere relevante Studien erschienen.

Almeida et al. [336] schlossen 108 Pat. nach komplexen viszeralchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Operationen ein. Die Pat. erhielten entweder am 1. postop. Tag eine Frühmobilisation oder in der Kontrolle eine Standardmobilisation. Primärer Endpunkt war eine selbständige Mobilisation im Patientenzimmer am 5. postoperativen Tag. Die Interventionsgruppe war rascher selbstständig mobil, bei den sekundären Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankenhausverweildauer und perioperativer Morbidität bestand kein Unterschied.

Balvardi et al [337] randomisierten 99 Patienten mit kolorektalen Eingriffen und fokussierten auf die postoperative Lungenfunktion als primären Endpunkt; eine intensivierete Frühmobilisierung verbesserte weder die postoperative Lungenfunktion noch die Rekonvaleszenz.

Die RCT von Fiore et al. [338] untersuchte als primären Endpunkt den Anteil der Patienten, die 4 Wochen nach der Operation wieder die gleiche Gehfähigkeit wie vor der Operation erreichen (6-Minuten-Gehtest). Dabei sollte der Effekt der frühen und intensivierten Mobilisation analysiert werden. Bezüglich der Gehstrecke nach 4 Wochen (primärer Endpunkt), Darmmotilität, Mobilisation im Krankenhaus (sekundäre Endpunkte) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Bias-Risiko dieser Studie wurde allerdings als "bedenklich" eingestuft, da kein Studienprotokoll mit vordefinierter Methodik vorliegt.

Svensson-Raskh et al. [339] haben Patienten nach komplexen abdominalchirurgischen Operationen (>2h) randomisiert. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Sauerstoffsättigung (SpO₂) zwischen den Gruppen und im Zeitverlauf. Bei insgesamt 214 Personen in drei Vergleichsgruppen (frühes Sitzen im Stuhl inklusive Atemübungen, nur frühes Sitzen im Stuhl und Kontrollgruppe ohne Intervention) zeigte sich, dass in der Gruppe mit Atemübungen bessere Messwerte (Sauerstoffsättigung und Sauerstoffpartialdruck) nachweisbar waren, als in den Vergleichsgruppen. Werden nur allgemeine postoperative Komplikationen betrachtet, finden sich keine Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe.

Eine einzelne RCT an 56 Patienten nach Pankreasresektion mit Nachbeobachtung über 12 Monate zeigte wesentliche Vorteile einer früh initiierten und über den stationären Aufenthalt hinaus fortgesetzten intensivierten Physiotherapie im Langzeitergebnis bzgl. bestimmter Aspekte der Lebensqualität [340]. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine überwachte Physiotherapie oder ein verordnetes häusliches Training nach einer Bauchspeicheldrüsenkrebsresektion sicher und durchführbar ist und so bald wie möglich nach der Operation begonnen werden sollte.

Zusammenfassend zeigt die Literatur bei Morbidität, Mortalität, Darmmotilität und postoperativer Verweildauer keine gesicherten Vorteile nach früh-postoperativer und intensiver Mobilisation als isolierte Einzelintervention. Insgesamt scheint aber eine Tendenz zu bestehen, dass frühe Mobilisation eher förderlich ist und insbesondere zeigen sich in keiner der Studien Hinweise auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko durch frühe Mobilisation. Einige der bereits untersuchten Interventionen sind zudem mit geringem Aufwand gut klinisch umsetzbar. Als integraler Bestandteil aller mPOM-

Programme, die für alle viszeralchirurgischen Entitäten in dieser Leitlinie evidenzbasiert empfohlen werden (siehe Kapitel 8 dieser Leitlinie), ist eine evidenzbasierte Empfehlung isoliert für diese Einzelmaßnahme nicht möglich, zumal Interventionen, Patientenkollektive, Kontrollen, Outcomes und Nachbeobachtungszeiträume so heterogen sind, dass das Vertrauen in die spärliche Evidenz sehr niedrig ist.

7.6 Postoperative Atemtherapie

7.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Nach abdominalen und thorakalen Eingriffen kann auf eine Atemtherapie in Form einer Incentive-Spirometrie als alleinige Maßnahme zur Vermeidung postoperativer pulmonaler Komplikationen verzichtet werden .	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[341] ⊕⊕⊕⊖: Postoperative pulmonale Komplikationen (26 RCTs): Kein Effekt (RR 1,00; 95% KI 0,88 bis 1,33) ⊕⊕⊖⊖: Postoperative Mortalität (9 RCTs): Kein Effekt (RR 0,73; 95% KI 0,42 bis 1,25) ⊕⊕⊖⊖: Krankenhausliegedauer (15 RCTs): Kein Effekt (MD -0,17 Tage; 95% KI -0,65 bis 0,3)	
	Starker Konsens	

Abdominelle und thorakale Eingriffe, offen wie auch minimal-invasiv, führen multifaktoriell zu einer Beeinträchtigung der postoperativen Lungenfunktion, die sich in einer reduzierten Vitalkapazität (VC) und Einsekunden-Kapazität (FEV1) spirometrisch nachweisen lässt. Die eingeschränkte Lungenfunktion ist ein nachweislicher Risikofaktor für postoperative pulmonale Komplikationen (PPC), insbesondere für Atelektasen und Pneumonien. Verschiedene physiotherapeutische Rehabilitations-Programme wurden zur Verbesserung der postoperativen pulmonalen Funktion etabliert. In diesem Zusammenhang ist die postoperative Incentive-Spirometrie eine weit verbreitete Methode, die durch Einsatz von Atemtrainern (z.B. TRIFLO®) auf ein maximales inspiratorisches Lungenvolumen abzielt [\[342\]](#).

Die Bewertung des Nutzens der Incentive-Spirometrie nach thoraxchirurgischen und abdominalen Eingriffen basiert auf einer Metaanalyse aus 2021, in welche insgesamt 31 RCTs mit insgesamt 3776 Patienten eingeschlossen wurden [\[341\]](#). In dieser Metaanalyse wird die Incentive-Spirometrie verglichen mit keinem Einsatz eines Atemtrainers oder anderen Rehabilitationsstrategien (z.B. Zwerchfellatembungen oder CPAP-Atemübungen mittels Überdruckbeatmung). Die Einzelstudien wurden zwischen 1974 und 2019 publiziert. Eingeschlossen wurden offen und minimal-invasive Prozeduren. Ausgeschlossen wurden Studien, die Teil eines mPOM oder Prähabilitations-Programmes waren, da mögliche Effekte nicht der Incentive-Spirometrie in der Auswertung zugeordnet werden können. Die Metaanalyse ist von hoher methodischer Qualität, da die Erstellung auf der Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions basiert, entsprechend wurde eine Summary-of-Findings Tabelle mittels GRADE-Pro für das gesamte Kollektiv generiert.

Die vorliegenden Studien zeigen, dass durch den Einsatz der postoperativen Incentive-Spirometrie die Inzidenz von postoperativen pulmonalen Komplikationen, die 30-Tage Mortalität und die Krankenhausaufenthaltsdauer für das gesamte Untersuchungskollektiv nicht gesenkt wird. In der Subgruppenanalyse konnte ebenfalls für den primären Endpunkt PPC nach abdominalen (RR 0,93; 95% KI 0,74 bis 1,17) und thorakalen Eingriffen (RR 0,99; 95% KI 0,79 bis 1,25) kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gezeigt werden.

Trotz hoher methodischer Qualität der Metaanalyse sind weitere Faktoren zu berücksichtigen, die in eine abschließende Empfehlung für den Einsatz der Incentive-Spirometrie zusätzlich einfließen. In den meisten Einzelstudien der Metaanalyse wird die Incentive-Spirometrie nicht als alleinige Maßnahme, sondern im Vergleich zu anderen möglichen Rehabilitations-Strategien untersucht. Dies schränkt die Aussage zum Stellenwert der Incentive-Spirometrie als Einzelmaßnahme ein. Des Weiteren wird in den Einzelstudien zwar ein homogenes Patientenkollektiv untersucht, welches aber bezüglich ihres präoperativen Risikos für pulmonale postoperative Komplikationen nicht stratifiziert wird. Unbeantwortet bleibt somit die Frage, ob Patienten mit bereits präoperativ eingeschränkter Lungenfunktion aufgrund vorbestehender Lungenerkrankungen einen Nutzen von der postoperativen Incentive-Spirometrie haben und somit die Patientenselektion ein Faktor zum Nachweis einer möglichen Evidenz ist. Die Aussage zum Nutzen wird weiterhin durch die nachweislich eingeschränkte Compliance eingeschlossener Studienpatienten eingeschränkt. Eine Metaanalyse aus 2016 mit 31 inkludierten RCTs kam zu der abschließenden Bewertung, dass wenige Daten hinsichtlich der Patienten-Compliance bei Anwendung einer Incentive-Spirometrie zur Verfügung stehen und diese inkonsistent sind [343]. Die Autoren empfehlen deshalb eine Standardisierung der Methodik, um erhobene Daten der Incentive-Spirometrie vergleichbarer zu machen. Aus Patientensicht ist der Einsatz eines Atemtrainers an ein effektives Schmerzmanagement gebunden.

Auch wenn in dieser Metaanalyse Studien zu mPOM und Prähabilitationsprogrammen ausgeschlossen wurden, ist damit nicht geklärt, ob ein möglicher Nutzen der postoperativen Incentive-Spirometrie nicht erst im Kontext weiterer Maßnahmen deutlich wird. Einzelne RCTs sprechen für ein Nutzen im Zusammenhang multipler prä- und postoperativer Maßnahmen [344]. Eine 2020 publizierte Metaanalyse mit insgesamt 95 RCTs und 18.062 Patienten untersuchte eine Vielzahl möglicher Variablen mit dem Potential, die Inzidenz von PPC reduzieren [345]. Sieben der untersuchten Interventionen zeigten eine niedrige bis moderate Evidenz dieses Ziel zu erreichen. Hierzu gehörten neben mPOM auch die prophylaktische Gabe von Mukolytika, die postoperative CPAP-Ventilation, die intraoperative protektive Lungenbeatmung, eine prophylaktische Physiotherapie, eine Schmerztherapie mittels Epiduralkatheter und eine zielgerichtete hämodynamische Therapie.

Nicht zu vernachlässigen sind die relevanten Kosten, wenn routinemäßig alle Patienten postoperativ mit einem Atemtrainer ausgestattet werden.

Zusammenfassend ist der routinemäßige Einsatz einer Incentive-Spirometrie unabhängig vom chirurgischen Eingriff und Patienten-bezogenen Faktoren als alleinige Maßnahme gegenwärtig nicht zu empfehlen. Basierend auf den vorliegenden Daten und Ausführungen ist es sinnvoll, den Stellenwert der Incentive-Spirometrie als alleinige präoperative Prähabilitations-Intervention in einem randomisierten Studiendesign zu untersuchen. Als Kollektiv mit hohem Risiko für PPC sind Patienten mit Ösophaguskarzinom und geplanter transthorakaler Ösophagektomie aufgrund

ihrer pulmonalen Komorbidität und der intraoperativen Einseitenventilation in besonderem Maße geeignet.

7.7 Bauchbinde nach medianer Laparotomie

7.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Nach medianer Laparotomie kann eine Bauchbinde zur Schmerzreduktion angelegt werden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[346] ⊕⊕⊕⊕: Abdomineller Schmerz am 1. Postoperativen Tag (5 RCTs): geringer mit Bauchbinde (SMD -0,38; 95% KI -0,69 bis -0,07) ⊕⊕⊕⊕: Abdomineller Schmerz am 5. postoperativen Tag (3 RCTs): geringer mit Bauchbinde (SMD -0,55; 95% KI -0,89 bis -0,21)	
	Konsens	

Die Bewertung des Nutzens einer Bauchbinde nach medianer Laparotomie basiert auf einer Metaanalyse aus 2021, in welche insgesamt 5 RCTs mit 281 Patienten eingeschlossen wurden [\[346\]](#). Die Gesamtzahl der untersuchten Patienten ist für diese Frage als niedrig zu bewerten. Für drei der untersuchten Endpunkte (FEV1, VC und 6-Minuten Gehstest) liegen keine statistischen Berechnungen eines Effektschätzers vor. Der Risk of Bias wird in den Einzelstudien insgesamt unzureichend dokumentiert bzw. untersucht. In der Meta-Analyse werden auch keine Angaben zur Art der postoperativen Schmerztherapie gemacht.

Die vorliegende Metaanalyse lässt die Schlussfolgerung zu, dass die routinemäßige Anlage einer Bauchbinde nach medianer Laparotomie die abdominellen Schmerzen im frühen postoperativen Verlauf reduziert, ohne dass durch diese Intervention die postoperative Lungenfunktion beeinträchtigt wird. Diese Aussage wird durch die geringe Anzahl der untersuchten Patienten, die mangelnde Qualität der Einzelstudien und der Meta-Analyse eingeschränkt. Da aber durch das Tragen einer postoperativen Bauchbinde nur geringe Kosten verursacht und keine medizinischen Nachteile (gestörte Wundheilung, abdominelles Kompartiment) zu erwarten sind, überwiegt der primäre Nutzen einer postoperativen Schmerzreduktion als eines der Patienten-relevanten Primärziele des postoperativen Managements. In der vorliegenden Meta-Analyse werden ausschließlich Endpunkte des frühen postoperativen Verlaufs analysiert, so dass keine Aussage zum langfristigen Nutzen der Bauchbinde (Reduktion der Inzidenz postoperativer Narbenhernien) gemacht werden kann. Eine weitere Limitation ist, dass die Einzelstudien ausschließlich Patienten nach medianer Laparotomie mit Mindestinzisionslängen von 14cm bzw. 17cm inkludieren und somit eine Aussage zum Effekt der Bauchbinden bei anderen konventionellen abdominellen Zugängen (quere Laparotomie) oder minimalinvasiver Chirurgie nicht möglich ist. Auch fehlt eine genauere Definition, wie lange die Bauchbinde zu tragen ist und inwieweit die Binde selbst als störend/lästig empfunden wird.

8 Multimodales perioperatives Managementkonzept (mPOM) als Gesamtmaßnahme

8.1 Betreuung im Rahmen eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts (mPOM)

8.1.1 Ösophagusresektionen

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine onkologische Ösophagusresektion sollte in dem Kontext eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts stattfinden.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[347] ⊕⊖⊖⊖: Mortalität: Kein Effekt (OR 1,33; 95% KI 0,48 bis 3,70) ⊕⊕⊖⊖: Gesamtmorbidität: Senkung durch mPOM (OR 0,68; 95% KI 0,49 bis 0,96) ⊕⊖⊖⊖: Anastomoseninsuffizienz: Senkung durch mPOM (OR 0,60; 95% KI 0,37 bis 0,99) ⊕⊕⊕⊖: Postoperative Krankenhausverweildauer: Verkürzung durch mPOM (SMD -1,92; 95% KI -2,78 bis -1,06) ⊕⊕⊕⊕: Kosten: Senkung durch mPOM (SMD -1,62; 95% KI -2,24 bis -1,01) ⊕⊕⊕⊕: Zeitraum bis zum ersten Stuhlgang: Verkürzung durch mPOM (SMD -1,36; 95% KI -1,78 bis -0,94) ⊕⊕⊕⊕: Pulmonale Komplikationen: Durch mPOM gesenkt (OR 0,45; 95% KI 0,31 bis 0,65)	
	Starker Konsens	

Die Metaanalyse von Triantafyllou et al. [\[347\]](#) poolt die Daten aus insgesamt 8 Studien mit 1133 Patienten. Unter den eingeschlossenen Studien fanden sich 4 chinesische RCTs aus den Jahren 2014-2017. Die restlichen 4 Studien waren prospektive Beobachtungsstudien aus Kanada, China, den USA und der Niederlande. Die Ergebnisse der quantitativen Synthese zeigen eine Senkung folgender Endpunkte durch mPOM: Gesamtmorbidität, Anastomoseninsuffizienzrate, pulmonale Komplikationen, Kosten.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Triantafyllou wurden 2020 noch zwei chinesische RCTs mit kleiner Fallzahl publiziert, welche den Effekt einer intensivierten enteralen Ernährungsunterstützung in Kombination mit einem mPOM-Konzept untersuchten.

Liu et al. [\[69\]](#) randomisierten 50 Patienten in einen experimentellen Arm mit intensiviertem prä- und postoperativen enteralen Ernährungssupport in Kombination mit mPOM und einen Kontroll-Arm mit konventionellem Ernährungsregime ebenfalls in Kombination mit mPOM. Im Arm mit intensiviertem Ernährungssupport und mPOM ergab sich ein geringerer Verlust an Gewicht, BMI und Muskulatur (quantifiziert durch

den ASMI, appendicular skeletal muscle mass index). Zudem fanden sich bessere Scores im EORTC QoL C30 Fragebogen hinsichtlich „physical function“ und Fatigue. Bezüglich Morbidität, Verweildauer, Intensivstations-Aufenthalt, Wiederaufnahme und Mortalität gab es keine Unterschiede.

Die von partiell den gleichen Autoren publizierte RCT von Ding [348] untersuchte den Zusatzeffekt von mPOM in Kombination mit einem enteralen Ernährungsprogramm versus enterales Ernährungsregime ohne mPOM bei 100 Patienten mit Ivor-Lewis-Ösophagektomie. Es ergab sich ein positiver Effekt durch die Kombination von mPOM mit enteralem Ernährungssupport hinsichtlich eines besseren Ernährungsstatus (höheres Albumin und Präalbumin). In Übereinstimmung mit der vorhandenen Evidenz zu mPOM ergab sich zudem eine Reduktion pulmonaler Infekte, eine raschere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit und eine kürzere Verweildauer.

Die Aussagekraft der beiden RCTs bleibt aufgrund der kleinen Fallzahlen und bei Liu aufgrund des Designs als Pilot-RCT und somit mit rein explorativem Charakter limitiert.

Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

8.1.2 Magenresektionen

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine onkologische Magenresektion sollte eingebettet in ein multimodales perioperatives Managementkonzept stattfinden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖	[349] ⊕⊕⊖⊖: Wundinfekt: Kein Effekt (RR 0,83; 95% KI 0,42 bis 1,62) ⊕⊕⊖⊖: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (RR 1,73; 95% KI 0,84 bis 3,56) ⊕⊕⊖⊖: Anastomosensuffizienz: Kein Effekt (RR 0,87; 95% KI 0,35 bis 2,15) ⊕⊕⊖⊖: Pulmonale Infekte: mPOM zeigt eine Senkung (RR 0,51; 95% KI 0,29 bis 0,91) ⊕⊕⊖⊖: Harnwegsinfekte: Kein Effekt (RR 1,73; 95% KI 0,84 bis 3,56) ⊕⊕⊕⊕: Postoperative Krankenhausverweildauer: mPOM zeigt eine Verkürzung (MD -1,85 Tage; 95% KI -2,27 bis -1,43) ⊕⊕⊖⊖: Kosten: Reduktion mit mPOM (MD -548\$; 95% KI -761 bis -335)	
	Starker Konsens	

Die Metaanalyse von Changsheng et al. [349] poolt die Daten aus 15 RCTs mit insgesamt 1216 Patienten, welche vor Februar 2019 publiziert wurden. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Metaanalyse werden durch folgende Faktoren limitiert: nur 2 der 15 RCTs waren qualitativ hochwertig, alle eingeschlossenen Studien stammen aus dem ostasiatischen Raum (ggf. eingeschränkte Übertragbarkeit auf europäische Patientenpopulationen) und es lag eine relevante Heterogenität

bezüglich der Ergebnisse zur Wiederaufnahme der Darmtätigkeit ($\text{Chi}^2= 55.85$, $\text{df}= 11$ ($p < 0.00001$); $I^2= 80\%$) sowie der Kosten ($\text{Chi}^2= 60.16$, $\text{df}= 8$ ($p < 0.00001$); $I^2= 87\%$) vor. Trotz der genannten Limitationen stellt diese Metaanalyse die bestverfügbare Evidenz dar. Die Ergebnisse der Metaanalyse legen nahe, dass mit mPOM eine Reduktion pulmonaler Infekte, ein kürzerer stationärer Aufenthalt, eine raschere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit und geringere Kosten erzielt werden. Im Vergleich zum konventionellen perioperativen Management treten allerdings im Rahmen eines mPOM häufiger Übelkeit/Erbrechen und Magenentleerungsstörungen auf. Zudem ist die Wiederaufnahmerate höher.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Changsheng wurden noch drei weitere relevante RCTs in den Jahren 2020 und 2021 publiziert, die sämtlich in den Effekten konkordant zur Metaanalyse sind:

Cao et al. [350] randomisierte 171 ältere (65-85 Jahre) Patienten mit laparoskopischer onkologischer Gastrektomie. Die postoperative Krankenhausverweildauer war kürzer im mPOM-Arm (11 (7-11) vs 13 (8-20) Tage, $p < 0,001$). Zudem ergaben sich weniger Major-Morbidität, ein schnellerer Kostenaufbau und ein geringerer CRP-Wert nach mPOM.

Swaminathan et al. [351] schlossen 58 Patienten mit elektiver offener Gastrektomie bei Magenkarzinom ein. Auch hier war die postoperative Krankenhausverweildauer (primärer Endpunkt) kürzer in der mPOM Gruppe (11 vs 13 Tage, $p=0,003$). Zudem ergaben sich Hinweise auf eine bessere respiratorische Funktion im mPOM-Arm am zweiten postoperativen Tag.

Die hochwertigste der aktuellen Studien ist die Multicenter- RCT von Tian et al. [352], die 400 Patienten mit Magenkarzinom und geplanter laparoskopischer distaler Gastrektomie rekrutieren konnte. Im mPOM-Arm ergab sich ein kürzerer stationärer Aufenthalt (7,27 vs 8,85 Tage), eine kürzere Zeit bis zur ersten Flatulenz (2,52 vs 3,37 Tage), bis zum Trinken von Flüssigkeiten (1,13 vs 3,09 Tage), bis zur Mobilisation (1,38 vs 2,85 Tage) sowie niedrigere Kosten (6328\$ vs 6826\$). Zudem begannen mPOM-Patienten früher ihre adjuvante Chemotherapie: 29 vs 32 Tage. Keine Unterschiede fanden sich in Bezug auf Komplikationen, Wiederaufnahmerate und Mortalität. Limitierend war die Selektion durch Ausschluss von Patienten mit neoadjuvanter Therapie und/oder relevanten Komorbiditäten.

Auch wenn Tian et al. den Beginn der adjuvanten Chemotherapie untersuchten, so fehlen in dieser ansonsten qualitativ hochwertigen RCT dennoch Endpunkte, die das onkologische Langzeit-Ergebnis abbilden. Hierzu liegen lediglich zwei retrospektive Kohortenstudien aus China von Yang et al. [353] und Tian et al [354] aus dem Jahr 2020 vor. Yang et al. analysierten die Langzeitdaten von 1042 Patienten, die eine onkologische Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie zwischen 2007 und 2012 an ihrer Institution erhalten hatten. Die mPOM-Kohorte hatte ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben als die Kontrollen (73 vs 66%). Die Subgruppenanalyse nach UICC-Stadien zeigte, dass dieser Vorteil für die Stadien II und III ebenfalls war, nicht jedoch im Stadium I. Konkordante Ergebnisse brachte auch die Studie von Tian et al.

Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Die Multicenter-RCT von Tian et al. [352] untersucht lediglich den Endpunkt „Beginn der adjuvanten

Chemotherapie“, was allenfalls als Surrogat-Parameter für das onkologische Ergebnis gelten kann. Ansonsten gibt es keine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien, welche den Effekt von mPOM auf das onkologische Ergebnis untersucht. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

8.1.3 Pankreasresektionen

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine onkologische Pankreasresektion sollte im Rahmen eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts erfolgen.	
GRADE ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[355] ⊕⊖⊖⊖: Gesamtmorbidität durch mPOM gesenkt (RD [risk difference] 0,96; 95% KI 0,92 bis 0,99) ⊕⊖⊖⊖: Operative Revision: Kein Unterschied (RD 1,00; 95% KI 0,98 bis 1,02) ⊕⊖⊖⊖: Postoperative Pankreasfistel (POPF): Kein Effekt (RD 0,99; 95% KI 0,97 bis 1,02) ⊕⊖⊖⊖: Postoperative Krankenhausverweildauer durch mPOM verkürzt (MD -2,33 Tage; 95% KI -2,98 bis -1,69) ⊕⊖⊖⊖: Verzögerte Magenentleerung mit mPOM seltener (RD 0,89; 95% KI 0,80 bis 0,99) ⊕⊖⊖⊖: Mortalität: Kein Effekt (RD 1,00; 95% KI 0,99 bis 1,01)	
	Starker Konsens	

Die Metaanalyse von Kümmerli et al. [\[355\]](#) schloss 31 Studien mit insgesamt 3108 Patienten ein, welche vor August 2020 publiziert wurden. Für 17 der 31 komparativen Studien waren individuelle Patientendaten (IPD) verfügbar. Unter allen Studien finden sich jedoch nur 5 RCTs. Die restlichen Studien waren Beobachtungsstudien, was eine deutliche Minderung des Vertrauens in die Evidenz zur Folge hat. Zudem waren die RCTs überwiegend Fallzahl-schwach. Mit Ausnahme einer RCT enthielten die Interventionsarme im Schnitt nur 49 (37-83) Patienten. Trotz der genannten Schwächen stellt diese Metaanalyse die bestverfügbare Evidenz dar. Die Ergebnisse der Metaanalyse deuten darauf hin, dass mPOM zu einer Reduktion der Gesamtmorbidität, zu einem kürzeren stationären Aufenthalt und zu einer Senkung der Rate an verzögerter Magenentleerung führt. Hinsichtlich Mortalität, Nachblutung, pulmonalen Komplikationen und Wiederaufnahmerate konnten keine Unterschiede zwischen mPOM und dem traditionellen perioperativen Management assoziiert werden.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Kümmerli wurden noch keine weiteren relevanten RCTs publiziert. Die Daten der drei aktuellsten RCTs von Hwang [\[356\]](#), Takagi [\[357\]](#) und Kapritsou [\[358\]](#) aus den Jahren 2019 und 2020 sind bereits in die Metaanalyse von Kümmerli eingeflossen.

Die von Kümmerli nicht analysierten Endpunkte Lebensqualität und Kosten wurden nur von Takagi untersucht. In der 2019 publizierten monozentrischen RCT aus Japan mit 74 Patienten, die sich zwischen 2014 und 2016 aufgrund von maligner oder benigner Indikation einer Pankreatoduodenektomie unterzogen, ergab sich eine bessere Lebensqualität (erhoben mittels QoR-40 Fragebogen) im Rahmen von mPOM. Bezüglich der Kosten fand sich kein Unterschied (25.445 vs 28.384 \$).

Zum Effekt von mPOM auf das onkologische Ergebnis liegen bisher keine randomisiert-kontrollierten Studien vor. Die beste verfügbare Evidenz stammt aus einer US-amerikanischen prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2020: Passeri et al. [359] verglichen die onkologischen Langzeitergebnisse von 86 mPOM-Patienten mit 86 Kontrollen, wobei sich das 2-Jahres-Gesamtüberleben bzw. das 2-Jahres-Krankheitsfreie-Überleben nach Pankreatoduodenektomie zwischen den Kohorten nicht unterschied.

Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen Mangel an hochwertigen Daten zum Effekt von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte sowie hinsichtlich Lebensqualität und Kosten erkennen. Ergebnisse zur Lebensqualität und den Kosten finden sich lediglich in der monozentrischen RCT von Takagi et al. [357], wobei das Vertrauen in den Effektschätzer durch die kleine Fallzahl eingeschränkt ist.

8.1.4 Leberresektionen

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine onkologische Leberresektion sollte eingebettet in ein multimodales perioperatives Managementkonzept (mPOM) stattfinden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	<p>[360]</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Mortalität: Kein Effekt (RR 0,98; 95% KI 0,06 bis 15,17)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Gesamtmorbidität: mPOM geht mit weniger Komplikationen einher (RR 0,58; 95% KI 0,48 bis 0,72)</p> <p>⊕⊖⊖⊖: Postoperative Krankenhausverweildauer: mPOM führt zu einer kürzeren postoperativen Krankenhausverweildauer (MD -3,18 Tage; 95% KI -3,97 bis -2,38)</p>	
	Starker Konsens	

Die Metaanalyse von Noba et al. [360] poolt die Daten aus 6 RCTs mit insgesamt 803 Patienten, welche zwischen 2008 und März 2019 publiziert wurden. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Metaanalyse werden durch folgende Faktoren limitiert: 5 der 6 eingeschlossenen Studien stammen aus dem ostasiatischen Raum (ggf. eingeschränkte Übertragbarkeit auf europäische Patientenpopulationen), in die Studie wurden sowohl Resektionen aufgrund maligner als auch benigner Erkrankungen eingeschlossen und es lag eine relevante Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zur Komplikationsrate ($I^2=54\%$) als auch zur postoperativen Krankenhausverweildauer vor ($I^2=98\%$). Trotz der genannten Limitationen stellt diese Metaanalyse die bestverfügbare Evidenz dar. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten, dass mPOM zu einer Senkung der Komplikationsrate und zu einem kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalt als ein konventionelles perioperatives Behandlungsregime führt. Einen Effekt auf die Mortalität ließ sich nicht nachweisen.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Noba wurden noch drei weitere relevante RCTs in den Jahren 2020 und 2021 publiziert, die sämtlich in den Effekten konkordant zur Metaanalyse sind:

Kang et al. [361] haben 250 Patienten mit partieller Leberresektion oder Hemihepatektomie randomisiert. Die postoperative Krankenhausverweildauer war im mPOM-Arm verkürzt (8 Tage [6 bis 10] vs 9 Tage [7 bis 11]; $p=0,022$). Zudem traten im mPOM-Arm häufiger keine Komplikationen auf (72% vs 52%; $p=0,001$). Bezüglich Komplikationen Clavien-Dindo >1 , Mortalität und Wiederaufnahmerate waren keine statistisch Unterschiede nachweisbar.

Nakanish et al. [362] haben lediglich 57 Patienten in einem Zeitraum von knapp 3 Jahren randomisiert. In diesem kleinen Kollektiv zeigte sich nur bezüglich des Zeitpunktes des ersten Flatus und der ersten Defäkation ein Vorteil für mPOM. In allen weiteren Endpunkten (Zeit bis Patienten als entlassfähig eingeschätzt wurden, Krankenhausverweildauer, Mortalität, Morbidität Clavien-Dindo ≥ 3 , Mortalität, erstes Gehen und Freiheit von Infusionen) konnte kein Unterschied herausgearbeitet werden.

Jones et al. [363] schlossen 91 Patienten mit elektiver offener Leberresektion ein. In dieser Studie wurden nur Endpunkte untersucht, die in der Metaanalyse nicht abgedeckt wurden. Zum einen führte mPOM zu im Median geringeren Gesamtkosten (£9538 vs £14793). Eine statistische Auswertung zu diesen Daten liegt jedoch nicht vor. Zum anderen wurde im mPOM-Arm nach 2 Jahren ein Überlebensvorteil nachgewiesen (91% vs 73%, $p=0,03$), welcher nach 1 und 5 Jahren allerdings nicht nachweisbar war.

Zum onkologischen Outcome liegen keine Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien vor. Day et al. [364] haben in einer prospektiven Kohortenstudie 118 Patienten mit Leberresektionen ausgewertet. Einer der Endpunkte war die Initiierung einer notwendigen adjuvanten Chemotherapie. Im mPOM-Arm benötigten 38 Patienten eine adjuvante Chemotherapie, im Arm mit traditioneller perioperativer Therapie 24 Patienten. Die Patienten im mPOM-Arm waren häufiger (96 % vs 87 %) und schneller (45 vs 60 Tage) in der Lage, mit der adjuvanten Therapie zu beginnen. Langzeitüberlebensdaten fehlen in dieser Studie allerdings gänzlich.

Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

8.1.5 Kolorektale Resektionen

8.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad A	Eine kolorektale Resektion soll eingebettet in ein multimodales perioperatives Managementkonzept (mPOM) stattfinden.	
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	<p>[365], [366]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Mortalität: Kein Effekt (RR 0,89; 95% KI 0,34 bis 2,3 bzw. Greer et al.: OR 1,79; 95% KI 0,81 bis 3,95)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Komplikationen: Weniger mit mPOM (RR 0,59; 95% KI 0,40 bis 0,86 bzw. Greer et al.: RR 0,66; 95% KI 0,54 bis 0,80)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Zeit bis zum ersten Flatus: Mit mPOM kürzer (MD -12,18 Stunden; 95% KI -16,69 bis -7,67)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Zeit bis zum ersten Stuhlgang: Mit mPOM verkürzt (MD -32,93 Stunden; 95% KI -45,36 bis -20,5)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Wundinfektionen: Kein Effekt (RR 0,75; 95% KI 0,52 bis 1,07)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Postoperative Krankenhausverweildauer: mPOM verkürzt (MD -2,0 Tage; 95% KI -2,52 bis -1,48 bzw. MD -2,59 Tage; 95% KI -3,22 bis -1,97)</p>	
	Starker Konsens	

Die Metaanalyse von Ni et al. [365] poolt die Daten aus 13 RCTs mit insgesamt 1298 onkologischen Patienten. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Metaanalyse werden durch folgende Faktoren limitiert: 3 der eingeschlossenen RCTs haben ausschließlich Rektumresektionen ausgewertet, die übrigen 10 kolorektale Resektionen gemischt. Die Metaanalyse hat sich zudem ausschließlich auf laparoskopische Eingriffe konzentriert. Darüber hinaus lag eine relevante Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zur Wiederaufnahme der Darmtätigkeit ($I^2=92\%$ bzw. 96%), der Komplikationsrate ($I^2=57\%$) und der postoperativen Krankenhausverweildauer ($I^2=95\%$) vor. Trotz der genannten Limitationen stellt diese Metaanalyse die bestverfügbare Evidenz dar. Die Ergebnisse der Metaanalyse legen nahe, dass mPOM im Vergleich zu einem konventionellen perioperativen Behandlungsregime zu einer Reduktion von Komplikationen, zu einer kürzeren postoperativen Krankenhausverweildauer und zu einer rascheren Wiederaufnahme der Darmtätigkeit führt. Die Mortalität wird durch mPOM nicht verändert.

Die zweite vorliegende aktuelle Metaanalyse guter Qualität von Greer et al. [366] (sowie ausführlich unter <https://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/eras.cfm>), in der 20 RCTs und 4 kontrollierte klinische Studien mit 3787 Patienten gepoolt wurden, hat sowohl Studien mit laparoskopischen als auch offenen kolorektalen Resektionen eingeschlossen. Es wurden sowohl onkologische als auch benigne Erkrankungen gemischt. Auch in dieser Metaanalyse hat mPOM im Vergleich zu einem konventionellen perioperativen Behandlungsregime zu einer Reduktion der Gesamtmorbidität und zu einer relevant kürzeren postoperativen Krankenhausverweildauer geführt. Mortalität und Wundinfektionsrate waren vergleichbar.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Ni wurden noch 7 weitere relevante RCTs von 2019 bis 2021 publiziert, die sämtlich in den Effekten konkordant zu den beiden

Metaanalysen sind. Im Folgenden werden die 4 Studien mit einer Kohortengröße > 100 dargestellt:

Li et al. [367] haben 200 Patienten mit elektiver laparoskopischer kolorektaler Resektion aufgrund eines Karzinoms randomisiert. Es wurden allerdings nur Patienten zwischen 55 und 65 Jahren eingeschlossen. Die postoperative Komplikationsrate war im mPOM-Arm geringer (12% vs 25%; $p=0,028$). Auch in dieser Studie führte mPOM zu einem rascheren Einsetzen der Darmtätigkeit (definiert als erste Defäkation postoperativ; Mittelwert 60 ± 17 Stunden vs 69 ± 16 Stunden; $p=0,0001$). Zudem wurden die Patienten im mPOM-Arm rascher extubiert. Die Laborparameter Albumin und Gesamteiweiß waren im mPOM-Arm am 7. postoperativen Tag höher.

De Queiroz et al. [368] randomisierten 161 Patienten mit elektiver laparoskopischer kolorektaler Resektion. Die Krankenhausverweildauer war kürzer im mPOM-Arm (Median 3,0 Tage vs 5,0 Tage, $p<0,0001$). Zudem setzte die Darmtätigkeit (definiert als Fähigkeit zum Flatus) im mPOM-Arm schneller ein (65% vs 35% am ersten postoperativen Tag, $p=0,002$). Auch war die Toleranz fester Nahrung im mPOM-Arm früher möglich und der Schmerzmittelverbrauch geringer.

Ng et al. [369] haben 150 Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit einem Kolon- oder hohen Rektumkarzinom randomisiert. Im mPOM-Arm ergab sich ein kürzerer postoperativer stationärer Aufenthalt (4 [2-24] Tage vs 5,5 [4-59] Tage, $p<0,001$), geringere Schmerzen, eine verbesserte Lebensqualität, die frühere Toleranz fester Nahrung, ein rascheres Wiedereinsetzen der Darmtätigkeit und der Möglichkeit selbstständig zu Gehen. Keinen signifikanten Effekt fanden sich in Bezug auf Komplikationen ($p=0,051$), Wiederaufnahmerate, Mortalität sowie Kosten.

Osterman et al. [370] haben 150 Patienten ≥ 70 Jahren mit geplanter offener oder laparoskopischer kolorektaler Resektion (maligne und benigne) randomisiert. mPOM führte in dieser Kohorte zu einer Reduktion der Gesamtmorbidität (35 % vs 65 %, $p=0,0003$), der infektiösen Komplikationen, dem Auftreten von Anastomoseninsuffizienzen und der Krankenhausverweildauer (7 vs 12 Tage, $p=0,003$).

Zum Effekt von mPOM auf das onkologische Ergebnis liegen bisher keine randomisiert-kontrollierten Studien vor. Eine prospektive Kohortenstudie von Lohsiriwat [371] hat 2014 kolorektale Resektionen, die im Notfall-Setting durchgeführt wurden, miteinander verglichen (mPOM 20 Patienten vs 40 Patienten mit traditionellem perioperativem Management). Bei den Patienten im mPOM-Arm konnte eine notwendige adjuvante Therapie signifikant schneller initiiert werden (37 vs 49 Tage, $p=0,009$). Aus der gleichen Arbeitsgruppe stammt eine ebenfalls prospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2021 [372], die onkologisches Langzeitüberleben bei 359 Patienten untersucht hat. Das 5-Jahres-Überleben war im mPOM-Arm 80,3 % versus 65,6 % bei traditionellem Management. mPOM war im UICC-Stadium III mit einem besseren 5-Jahres-Überleben vergesellschaftet (73% vs 57%, $p=0,041$). In den Stadien I und II ließ sich dieser Effekt jedoch nicht nachweisen. In einer Subgruppenanalyse der UICC-Stadium III Patienten war das 5-Jahres-Überleben im mPOM-Arm bei Rektumkarzinomen verbessert (68,8% vs 48,7%; $p=0,035$), nicht jedoch beim Kolonkarzinom. Eine schwedische Kohortenstudie an 911 konsekutiven Patienten [17], war mit einer besseren Adhärenz zu mPOM-Maßnahmen mit dem 5-Jahres krebsspezifischen Überleben assoziiert (HR 0,58; 95% KI 0,39 bis 0,88). Ganz ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine polnische Kohortenstudie [19].

Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

8.2 Perioperative Begleitung durch auf perioperative Interventionen spezialisierte Fachkräfte

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad 0	Perioperativ können Patienten, die sich einer kolorektalen Resektion im Kontext eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts (mPOM) unterziehen, durch eine auf perioperative Interventionen spezialisierte Fachkraft begleitet werden.	
GRADE ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	<p>[83]</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Mortalität: Kein Effekt (0/80 im Arm mit spezialisierter Fachkraft vs 2/84 im Kontrollarm, p=0,17)</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Gesamtmorbidität: Kein Effekt (29/80 im Arm mit spezialisierter Fachkraft vs 37/84 im Kontrollarm, p=0,31) Ebenfalls keine Unterschiede bei der Einzelbetrachtung von Major- (Anastomoseninsuffizienz, Ileus/Nachblutung mit Reoperationsbedarf, Multiorganversagen) und Minor-Komplikationen (Wundinfekt, Pneumonie, Darmatonie, Pleuraerguss, Lungenembolie, Harnwegsinfekt etc.).</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Postoperative Krankenhausverweildauer: Verkürzung durch den Einsatz einer spezialisierten Fachkraft (5 (2-24) Tage vs 7 (2-35) Tage)</p>	
	Konsens	

8.7	Konsensbasierte Empfehlung	2023
EK	Für Patienten, die sich einer nicht-kolorektalen viszeralonkologischen Resektion im Kontext eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts unterziehen, kann die Betreuung durch eine auf perioperative Interventionen spezialisierte Fachkraft erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Zur Fragestellung nach dem Stellenwert der Begleitung der mPOM-Patienten durch eine spezialisierte Fachkraft liegt bisher nur eine monozentrische RCT von Forsmo et al. [83] aus Bergen, Norwegen, vor.

Untersucht wurde, inwieweit der Einsatz einer spezialisierten Fachkraft im Kontext eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts einen Zusatznutzen bringt im Vergleich zu mPOM ohne spezialisierte Fachkraft. Primärer Endpunkt der RCT war die totale Krankenhausverweildauer (Summe des primären stationären Aufenthalts plus etwaige stationäre Tage nach Wiederaufnahme aufgrund von Komplikationen). Sekundäre Endpunkte waren postoperative Komplikationen, Reoperationsrate und

Mortalität. Insgesamt wurden binnen 1,5 Jahren Rekrutierungsdauer (03/2015-12/2016) 164 Patienten mit geplanter laparoskopischer oder offener elektiver kolorektaler OP bei benigner oder maligner Grunderkrankung randomisiert.

Die postoperative Krankenhausverweildauer und auch die totale Krankenhausverweildauer waren kürzer im Arm, der von einer spezialisierten Fachkraft perioperativ begleitet wurde. Zudem zeigten sich eine höhere Adhärenz und Compliance hinsichtlich der Kernelemente von mPOM: eine frühere Mobilisation, eine rascher begonnene orale Kostzufuhr, eine schneller erlangte Schmerzkontrolle durch orale Analgetika sowie ein früher erfolgter erster Stuhlgang. Hinsichtlich postoperativer Komplikationen, Reoperationsrate, Wiederaufnahmerate und 30-Tage-Mortalität ergaben sich hingegen keinerlei Unterschiede zwischen den beiden Armen.

Auch wenn die RCT von Forsmo et al., abgesehen von fehlender Verblindung, monozentrischem Setting und eher geringer Fallzahl, methodisch hochwertig ist, so bleibt die Evidenzgrundlage für eine Empfehlung mangels weiterer Studien sehr schwach.

Zu anderen Organ-Entitäten (Ösophagus, Magen, Leber und Pankreas) kann bei fehlender Evidenz keine Empfehlung abgegeben werden.

Die vorhandene Evidenz lässt keinerlei Schlüsse zum Effekt einer perioperativen Begleitung des Patienten durch eine spezialisierte Fachkraft im mPOM-Kontext auf onkologische Endpunkte sowie auch auf die Lebensqualität zu.

9 Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient.

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [1]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen („soll“) der neuen Leitlinie „Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren“ sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach 2 Online-Sitzungen dieser AG wurde das finale Set von 4 Qualitätsindikatoren (QI) definiert.

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Keiner der 4 Qualitätsindikatoren ist mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren. (Stand: 03/2022).

Tabelle 6: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Keine intraabdominelle Drainage nach elektiven onkologischen kolorektalen Resektionen (neu 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit intraabdomineller Drainage</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Kolonkarzinom (C18) oder Rektumkarzinom (C20) und elektiver Resektion</p>	<p><u>Empfehlung 6.10</u></p> <p>Bei elektiven kolorektalen Resektionen soll keine intraabdominelle Drainage eingelegt werden.</p>	<p>Qualitätsziel</p> <p>Möglichst wenige intraabdominelle Drainagen nach elektiver kolorektaler Resektion:</p> <p>Qualitätsziel 0%</p>
---	---	---

QI 2: Keine Drainage nach unkomplizierten onkologischen Leberresektionen (neu 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Einlage einer Drainage</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit gastrointestinalem Tumor und unkomplizierter Leberresektion</p>	<p><u>Empfehlung 6.8</u></p> <p>Bei unkomplizierten Leberresektionen soll keine prophylaktische Drainage eingelegt werden.</p>	<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst wenige Drainagen nach unkomplizierten onkologischen Leberresektionen</p> <p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualitätsziel 0% • Unkomplizierte Leberresektion = Leberresektion ohne biliäre oder vaskuläre Rekonstruktion
---	---	--

QI 3: Keine Magensonde nach Extubation (neu 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners ohne Magensonde nach Extubation</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit · Gastrektomie oder Magenteilresektion oder · elektiver Leberresektion oder · elektiver kolorektaler Operation</p>	<p><u>Empfehlung 7.6</u></p> <p>Bei elektiven kolorektalen Eingriffen soll eine nasogastrale Sonde vor Narkoseausleitung gezogen werden.</p>	<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst viele Pat. ohne Magensonde nach Extubation</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 4: Kein transurethraler Dauerkatheter 24h nach Ende OP (neu 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners ohne transurethralen Dauerkatheter 24h nach Ende der OP des Nenners</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit onkologischen Kolonresektion</p>	<p><u>Empfehlung 7.7</u></p> <p>Der transurethrale Dauerkatheter soll bei kolorektalen Resektionen innerhalb der ersten 24 Stunden entfernt werden.</p> <p>Bei Risikofaktoren für einen Harnverhalt (männliches Geschlecht, tiefe anteriore Rektumresektion, Rektumexstirpation) kann eine verlängerte Ableitung bis zum 3. postoperativen Tag erfolgen.</p>	<p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst viele Pat. ohne transurethralen Dauerkatheter 24h nach Ende der OP</p>
---	--	--

Konsultation

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	9
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	12
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis	14
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung	19
Tabelle 5: Konsensstärke	19
Tabelle 6: Qualitätsindikatoren	121

Konsultationssfassung

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chirurgische Eingriffe führen zu einer perioperativen Immunsuppression und erhöhen das Metastasierungsrisiko [Hiller, JG et al. 2018].....	23
---	----

Konsultationssfassung

12 Literaturverzeichnis

1. Conrad S, Kaiser L, Kallenbach M, Meerpohl J, Morche J. [GRADE: Evidence to Decision (EtD) frameworks - a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices 2: Clinical guidelines]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2019;140:63-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857745/>
2. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009;20(6):985-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153115/>
3. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford M, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet.* 1995;345(8952):763-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7891489/>
4. Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbølle P, Werner M, Kehlet H. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg.* 2000;232(1):51-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10862195/>
5. Kehlet H, Wilmore D. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12095591/>
6. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(5):585-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21468643/>
7. Basse L, Raskov H, Hjort Jakobsen D, Sonne E, Billesbølle P, Hendel H, et al. Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body composition. *Br J Surg.* 2002;89(4):446-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952586/>
8. Kùchler T, Bestmann B, Rappat S, Henne-Bruns D, Wood-Dauphinee S. Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery: 10-year survival results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2702-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602075/>
9. Schmid D, Leitzmann M. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1293-1311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24644304/>
10. Piraux E, Caty G, Reyckler G. Effects of preoperative combined aerobic and resistance exercise training in cancer patients undergoing tumour resection surgery: A systematic review of randomised trials. *Surg Oncol.* 2018;27(3):584-594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217322/>
11. Vlug M, Wind J, Hollmann M, Ubbink D, Cense H, Engel A, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (Lafa-study). *Ann Surg.* 2011;254(6):868-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21597360/>
12. van Bree S, Vlug M, Bemelman W, Hollmann M, Ubbink D, Zwinderman A, et al. Faster recovery of gastrointestinal transit after laparoscopy and fast-track care in patients undergoing colonic surgery. *Gastroenterology.* 2011;141(3):872-880.e1-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699777/>

13. Veenhof A, Vlug M, van der Pas M, Sietses C, van der Peet D, de Lange-de Klerk E, et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg.* 2012;255(2):216-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241289/>
14. Gustafsson U, Scott M, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *World J Surg.* 2019;43(3):659-695. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30426190/>
15. Hiller J, Perry N, Pouligiannis G, Riedel B, Sloan E. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(4):205-218. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283170/>
16. Sprenger T, Reißbarth T, Sauer R, Tschmelitsch J, Fietkau R, Liersch T, et al. Long-term prognostic impact of surgical complications in the German Rectal Cancer Trial CAO/ARO/AIO-94. *Br J Surg.* 2018;105(11):1510-1518. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846017/>
17. Gustafsson U, Ooppelstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* 2016;40(7):1741-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26913728/>
18. Asklid D, Segelman J, Gedda C, Hjern F, Pekkari K, Gustafsson U. The impact of perioperative fluid therapy on short-term outcomes and 5-year survival among patients undergoing colorectal cancer surgery - A prospective cohort study within an ERAS protocol. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(8):1433-1439. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528188/>
19. Pisarska M, Torbicz G, Gajewska N, Rubinkiewicz M, Wierdak M, Major P, et al. Compliance with the ERAS Protocol and 3-Year Survival After Laparoscopic Surgery for Non-metastatic Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2019;43(10):2552-2560. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286185/>
20. Nachiappan S, Askari A, Mamidanna R, Munasinghe A, Currie A, Stebbing J, et al. Initiation of adjuvant chemotherapy within 8 weeks of elective colorectal resection improves overall survival regardless of reoperation. *Colorectal Dis.* 2016;18(11):1041-1049. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807941/>
21. Pisarska M, Małczak P, Major P, Wysocki M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Enhanced recovery after surgery protocol in oesophageal cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28350805/>
22. Low D, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *World J Surg.* 2019;43(2):299-330. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276441/>
23. Wee I, Syn N, Shabbir A, Kim G, So J. Enhanced recovery versus conventional care in gastric cancer surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Gastric Cancer.* 2019;22(3):423-434. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30805742/>
24. Yang R, Tao W, Chen Y, Zhang B, Tang J, Zhong S, et al. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional perioperative care in laparoscopic hepatectomy: A meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;36(Pt A):274-282. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840308/>
25. Ji H, Zhu W, Wei Q, Wang X, Wang H, Chen Q. Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(15):1666-1678. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686474/>
26. Aarts M, Rotstein O, Pearsall E, Victor J, Okrainec A, McKenzie M, et al. Postoperative ERAS Interventions Have the Greatest Impact on Optimal Recovery: Experience With Implementation

- of ERAS Across Multiple Hospitals. *Ann Surg.* 2018;267(6):992-997. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303803/>
27. van Zelm R, Coeckelberghs E, Sermeus W, De Buck van Overstraeten A, Weimann A, Seys D, et al. Variation in care for surgical patients with colorectal cancer: protocol adherence in 12 European hospitals. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(10):1471-1478. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717841/>
28. Stone A, Yuan C, Rosen M, Grant M, Benishek L, Hanahan E, et al. Barriers to and Facilitators of Implementing Enhanced Recovery Pathways Using an Implementation Framework: A Systematic Review. *JAMA Surg.* 2018;153(3):270-279. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344622/>
29. Martin D, Roulin D, Grass F, Addor V, Ljungqvist O, Demartines N, et al. A multicentre qualitative study assessing implementation of an Enhanced Recovery After Surgery program. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt A):2172-2177. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129637/>
30. Roulin D, Najjar P, Demartines N. Enhanced Recovery After Surgery Implementation: From Planning to Success. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(9):876-879. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28759314/>
31. Blessberger H, Lewis S, Pritchard M, Fawcett L, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD013438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556094/>
32. Ahl R, Matthiessen P, Fang X, Cao Y, Sjolín G, Lindgren R, et al. β -Blockade in Rectal Cancer Surgery: A Simple Measure of Improving Outcomes. *Ann Surg.* 2020;271(1):140-146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048321/>
33. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall T, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017553/>
34. De Hert S, Staender S, Fritsch G, Hinkelbein J, Afshari A, Bettelli G, et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(6):407-465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708905/>
35. Ollila A, Vikatmaa L, Sund R, Pettilä V, Wilkman E. Efficacy and safety of intravenous esmolol for cardiac protection in non-cardiac surgery A systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2019;51(1):17-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30346213/>
36. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nichtkardiochirurgischen Eingriffen. *Der Kardiologe.* 2011;5:13-26. URL: <https://doi.org/10.1007/s12181-010-0315-x>
37. Ricciardi R, Roberts P, Read T, Hall J, Marcello P, Schoetz D. Which adverse events are associated with mortality and prolonged length of stay following colorectal surgery?. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(8):1485-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690207/>
38. Patti G, Cannon C, Murphy S, Mega S, Pasceri V, Briguori C, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation.* 2011;123(15):1622-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464051/>
39. Park J, Kim J, Lee S, Lee J, Min J, Kwon J, et al. Postoperative statin treatment may be associated with improved mortality in patients with myocardial injury after noncardiac surgery. *Sci Rep.* 2020;10(1):11616. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669686/>

40. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, Sazgary L, Marbot S, Lampart A, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-1232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203498/>
41. Smilowitz N, Berger J. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*. 2020;324(3):279-290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692391/>
42. Mathew SR, Mohanan S, Shamsu A, Chacko MP, Unnikrishnan MK, Babu AA, et al. Role of Perioperative Rosuvastatin in Preventing Post-Operative Cardiac Complications after Non-Cardiac Surgery in Patients with Moderate to High Cardiac Risk. *World Heart Journal*. 2020;12:269. URL: <https://www.proquest.com/scholarly-journals/role-perioperative-rosuvastatin-preventing-post/docview/2503186609/se-2?accountid=14439>
43. Zwissler B. [Preoperative evaluation of adult patients before elective, noncardiothoracic surgery : Joint recommendation of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society of Surgery, and the German Society of Internal Medicine]. *Anaesthesist*. 2017;66(6):442-458. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573343/>
44. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/>
45. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID_30165516/
46. Hollmann C, Fernandes N, Biccari B. A Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2018;127(3):678-687. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381513/>
47. Roshanov P, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté E, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation Prospective Cohort. *Anesthesiology*. 2017;126(1):16-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27775997/>
48. Kristensen S, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker H, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(10):517-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25127426/>
49. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/>
50. Polderman J, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries J, Hollmann M, et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD011940. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480776/>
51. Corcoran T, Myles P, Forbes A, Cheng A, Bach L, O'Loughlin E, et al. Dexamethasone and Surgical-Site Infection. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1731-1741. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951362/>
52. Zhang Y, Mu D, Jin K, Li X, Wang D. Perioperative Glucocorticoids are Associated with Improved Recurrence-Free Survival After Pancreatic Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study with

- Propensity Score-Matching. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:87-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33519206/>
53. Bressan A, Isherwood S, Bathe O, Dixon E, Sutherland F, Ball C. Preoperative Single-dose Methylprednisolone Prevents Surgical Site Infections After Major Liver Resection: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2022;275(2):281-287. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351452/>
54. Jeong H, Choi J, Ahn H, Choi Y, Kim J, Yang M, et al. The effect of preventive use of corticosteroids on postoperative complications after esophagectomy: A retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2019;9(1):11984. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427671/>
55. Weijs T, Dieleman J, Ruurda J, Kroese A, Knape H, van Hillegersberg R. The effect of perioperative administration of glucocorticoids on pulmonary complications after transthoracic oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(12):685-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841503/>
56. Engelman E, Maeyens C. Effect of preoperative single-dose corticosteroid administration on postoperative morbidity following esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(5):788-804. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20229072/>
57. McSorley S, Horgan P, McMillan D. The impact of preoperative corticosteroids on the systemic inflammatory response and postoperative complications following surgery for gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;101:139-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997303/>
58. McSorley S, Roxburgh C, Horgan P, McMillan D. The Impact of Preoperative Dexamethasone on the Magnitude of the Postoperative Systemic Inflammatory Response and Complications Following Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2104-2112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28251379/>
59. Srinivasa S, Kahokehr A, Yu T, Hill A. Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.* 2011;254(2):183-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21694581/>
60. Singh P, Lemanu D, Taylor M, Hill A. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2014;113 Suppl 1:i68-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583820/>
61. Yang L, Zhang Z, Kong J, Wang W. Systematic Review and Meta-Analysis of the Benefit and Safety of Preoperative Administration of Steroid in Patients Undergoing Liver Resection. *Front Pharmacol.* 2019;10:1442. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31849683/>
62. Hasegawa Y, Nitta H, Takahara T, Katagiri H, Kanno S, Umemura A, et al. Glucocorticoid use and ischemia-reperfusion injury in laparoscopic liver resection: Randomized controlled trial. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4(1):76-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021961/>
63. Sandini M, Ruscic K, Ferrone C, Warshaw A, Qadan M, Eikermann M, et al. Intraoperative Dexamethasone Decreases Infectious Complications After Pancreaticoduodenectomy and is Associated with Long-Term Survival in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(13):4020-4026. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30298316/>
64. Antila A, Siiki A, Sand J, Laukkanen J. Perioperative hydrocortisone treatment reduces postoperative pancreatic fistula rate after open distal pancreatectomy A randomized placebo-controlled trial. *Pancreatology.* 2019;19(5):786-792. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153781/>

65. Laaninen M, Sand J, Nordback I, Vasama K, Laukkarinen J. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2016;264(5):696-702. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429037/>
66. Waterland J, McCourt O, Edbrooke L, Granger C, Ismail H, Riedel B, et al. Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8:628848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816546/>
67. Berkel A, Bongers B, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh F, Eijsvogel M, et al. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2022;275(2):e299-e306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443905/>
68. Fulop A, Lakatos L, Susztak N, Szijarto A, Banky B. The effect of trimodal prehabilitation on the physical and psychological health of patients undergoing colorectal surgery: a randomised clinical trial. *Anaesthesia.* 2021;76(1):82-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761611/>
69. Liu K, Ji S, Xu Y, Diao Q, Shao C, Luo J, et al. Safety, feasibility, and effect of an enhanced nutritional support pathway including extended preoperative and home enteral nutrition in patients undergoing enhanced recovery after esophagectomy: a pilot randomized clinical trial. *Dis Esophagus.* 2020;33(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329828/>
70. Peng L, Wang W, Chen J, Jin J, Min S, Qin P. Implementation of the pre-operative rehabilitation recovery protocol and its effect on the quality of recovery after colorectal surgeries. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(23):2865-2873. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732661/>
71. Steffens D, Young J, Beckenkamp P, Ratcliffe J, Rubie F, Ansari N, et al. Feasibility and acceptability of a preoperative exercise program for patients undergoing major cancer surgery: results from a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2021;7(1):27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441181/>
72. Waller E, Sutton P, Rahman S, Allen J, Saxton J, Aziz O. Prehabilitation with wearables versus standard of care before major abdominal cancer surgery: a randomised controlled pilot study (trial registration: NCT04047524). *Surg Endosc.* 2022;36(2):1008-1017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723969/>
73. Molenaar C, van Rooijen S, Fokkenrood H, Roumen R, Janssen L, Slooter G. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5:CD013259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588252/>
74. Mclsaac D, Gill M, Boland L, Hutton B, Branje K, Shaw J, et al. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews. *Br J Anaesth.* 2022;128(2):244-257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922735/>
75. Daniels S, Lee M, George J, Kerr K, Moug S, Wilson T, et al. Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: systematic review and meta-analysis. *BJs Open.* 2020;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959532/>
76. Lambert J, Hayes L, Keegan T, Subar D, Gaffney C. The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;274(1):70-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201129/>
77. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy A, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded

- Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;267(1):50-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489682/>
78. Carli F, Bousquet-Dion G, Awasthi R, Elsherbini N, Liberman S, Boutros M, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation vs Postoperative Rehabilitation on 30-Day Postoperative Complications for Frail Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020;155(3):233-242. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31968063/>
79. Jurt J, Sliker J, Frauche P, Addor V, Solà J, Demartines N, et al. Enhanced Recovery After Surgery: Can We Rely on the Key Factors or Do We Need the Bel Ensemble?. *World J Surg.* 2017;41(10):2464-2470. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492998/>
80. Messenger D, Curtis N, Jones A, Jones E, Smart N, Francis N. Factors predicting outcome from enhanced recovery programmes in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review. *Surg Endosc.* 2017;31(5):2050-2071. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631314/>
81. Cavallaro P, Milch H, Savitt L, Hodin R, Rattner D, Berger D, et al. Addition of a scripted pre-operative patient education module to an existing ERAS pathway further reduces length of stay. *Am J Surg.* 2018;216(4):652-657. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041735/>
82. Forsmo H, Pfeffer F, Rasdal A, Østgaard G, Mohn A, Körner H, et al. Compliance with enhanced recovery after surgery criteria and preoperative and postoperative counselling reduces length of hospital stay in colorectal surgery: results of a randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2016;18(6):603-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273854/>
83. Forsmo H, Erichsen C, Rasdal A, Tvinnereim J, Körner H, Pfeffer F. Randomized Controlled Trial of Extended Perioperative Counseling in Enhanced Recovery After Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(6):724-732. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664800/>
84. Forsmo H, Pfeffer F, Rasdal A, Sintonen H, Körner H, Erichsen C. Pre- and postoperative stoma education and guidance within an enhanced recovery after surgery (ERAS) programme reduces length of hospital stay in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2016;36(Pt A):121-126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780772/>
85. Ihedioha U, Vaughan S, Mastermann J, Singh B, Chaudhri S. Patient education videos for elective colorectal surgery: results of a randomized controlled trial. *Colorectal Dis.* 2013;15(11):1436-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23841586/>
86. Kim B, Park K, Ryoo S. Effects of a Mobile Educational Program for Colorectal Cancer Patients Undergoing the Enhanced Recovery After Surgery. *Open Nurs J.* 2018;12:142-154. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197720/>
87. Chapman S, Helliwell J, Lonsdale M, Tiernan J, Jayne D. Patient education about recovery after colorectal surgery: systematic scoping review. *Colorectal Dis.* 2020;22(12):1842-1849. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865317/>
88. Waller A, Forshaw K, Bryant J, Carey M, Boyes A, Sanson-Fisher R. Preparatory education for cancer patients undergoing surgery: A systematic review of volume and quality of research output over time. *Patient Educ Couns.* 2015;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26072423/>
89. Work Group of the Clinical Practice Guidelines on Perioperative Care in Major Abdominal S. Clinical Practice Guideline on Perioperative Care in Major Abdominal Surgery. 2016;122
90. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Perioperative care in adults. 2020; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32931177/>

91. De Hert S, Imberger G, Carlisle J, Diemunsch P, Fritsch G, Moppett I, et al. Preoperative evaluation of the adult patient undergoing non-cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(10):684-722. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885981/>
92. Weibel S, Rücker G, Eberhart L, Pace N, Hartl H, Jordan O, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD012859. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075160/>
93. Apfel C, Läärä E, Koivuranta M, Greim C, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999;91(3):693-700. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485781/>
94. Gan T, Belani K, Bergese S, Chung F, Diemunsch P, Habib A, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2020;131(2):411-448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32467512/>
95. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh A, Bellone M, Ghetti G, Chung T, et al. Propofol vs inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409186/>
96. Schaefer M, Kranke P, Weibel S, Kreysing R, Kienbaum P. Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(10):750-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27454663/>
97. Ahmadzadeh Amiri A, Karvandian K, Ashouri M, Rahimi M, Ahmadzadeh Amiri A. [Comparison of post-operative nausea and vomiting with intravenous versus inhalational anesthesia in laparotomic abdominal surgery: a randomized clinical trial]. *Braz J Anesthesiol.* 70(5):471-476. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032806/>
98. Carli D, Meletti J, Neto N, Martinez G, Kim A, de Camargo R. General anesthesia technique and perception of quality of postoperative recovery in women undergoing cholecystectomy: A randomized, double-blinded clinical trial. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107487/>
99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689333/>
100. Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD004122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071812/>
101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211539/>
102. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(4):448-473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589090/>
103. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, Kubilay N, de Jonge S, de Vries F, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):e288-e303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816414/>
104. Berríos-Torres S, Umscheid C, Bratzler D, Leas B, Stone E, Kelz R, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152(8):784-791. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467526/>

105. Peel T, Watson E, Lee S. Randomised Controlled Trials of Alcohol-Based Surgical Site Skin Preparation for the Prevention of Surgical Site Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572218/>
106. Chen S, Chen J, Guo B, Xu C. Preoperative Antisepsis with Chlorhexidine Versus Povidone-Iodine for the Prevention of Surgical Site Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2020;44(5):1412-1424. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996985/>
107. Eckmann C, Kaffarnik M, Schappacher M, Otchwemah R, Grabein B. [Multidrug resistant gram-negative bacteria : Clinical management pathway for patients undergoing elective interventions in visceral surgery]. *Chirurg*. 2018;89(1):40-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785780/>
108. Nutman A, Temkin E, Harbarth S, Carevic B, Ris F, Fankhauser-Rodriguez C, et al. Personalized Ertapenem Prophylaxis for Carriers of Extended-spectrum β -Lactamase-producing Enterobacteriaceae Undergoing Colorectal Surgery. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1891-1897. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613316/>
109. de Jonge S, Boldingh Q, Solomkin J, Dellinger E, Egger M, Salanti G, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1182-1192. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470329/>
110. Kasatpibal N, Whitney J, Dellinger E, Nair B, Pike K. Failure to Redose Antibiotic Prophylaxis in Long Surgery Increases Risk of Surgical Site Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 18(4):474-484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912036/>
111. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, Itani K, Wyatt C, Gupta K. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg*. 2019;154(7):590-598. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31017647/>
112. Willis M, Toews I, Soltau S, Kalf J, Meerpohl J, Vilz T. Preoperative combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation for preventing complications in elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2:CD014909. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36748942/>
113. Anjum N, Ren J, Wang G, Li G, Wu X, Dong H, et al. A Randomized Control Trial of Preoperative Oral Antibiotics as Adjunct Therapy to Systemic Antibiotics for Preventing Surgical Site Infection in Clean Contaminated, Contaminated, and Dirty Type of Colorectal Surgeries. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(12):1291-1298. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112565/>
114. Migaly J, Bafford A, Francone T, Gaertner W, Eskicioglu C, Bordeianou L, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(1):3-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531263/>
115. Güenaga K, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD001544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901677/>
116. Nelson R, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD001181. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817514/>
117. Klinger A, Green H, Monlezun D, Beck D, Kann B, Vargas H, et al. The Role of Bowel Preparation in Colorectal Surgery: Results of the 2012-2015 ACS-NSQIP Data. *Ann Surg*. 2019;269(4):671-677. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29064902/>

118. Espin Basany E, Solís-Peña A, Pellino G, Kreisler E, Fracalvieri D, Muínelo-Lorenzo M, et al. Preoperative oral antibiotics and surgical-site infections in colon surgery (ORALEV): a multicentre, single-blind, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(8):729-738. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325012/>
119. Hokuto D, Nomi T, Yamato I, Yasuda S, Obara S, Nakajima Y. Impact of Mechanical Bowel Preparation on Postoperative Outcomes after Liver Resection for Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Dig Surg*. 2016;33(1):51-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26587899/>
120. Diakosavvas M, Thomakos N, Haidopoulos D, Lontos M, Rodolakis A. Controversies in preoperative bowel preparation in gynecologic and gynecologic oncology surgery: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(5):1049-1061. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32740871/>
121. Diakosavvas M, Thomakos N, Psarris A, Fasoulakis Z, Theodora M, Haidopoulos D, et al. Preoperative Bowel Preparation in Minimally Invasive and Vaginal Gynecologic Surgery. *ScientificWorldJournal*. 2020;2020:8546037. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110164/>
122. Gray J, Helmer S, Quinn K, Lancaster B, Howes J, Reyes J, et al. Is mechanical bowel preparation necessary in bariatric surgery?. *Am J Surg*. 2022;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101276/>
123. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(5):863-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037443/>
124. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay N, Zayed B, Gomes S, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):e276-e287. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816413/>
125. Fariñas M, González-Rico C, Fernández-Martínez M, Fortún J, Escudero-Sanchez R, Moreno A, et al. Oral decontamination with colistin plus neomycin in solid organ transplant recipients colonized by multidrug-resistant Enterobacterales: a multicentre, randomized, controlled, open-label, parallel-group clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(6):856-863. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359562/>
126. Scheufele F, Schirren R, Friess H, Reim D. Selective decontamination of the digestive tract in upper gastrointestinal surgery: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open*. 2020;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32749070/>
127. Baum P, Diers J, Lichthardt S, Kastner C, Schlegel N, Germer C, et al. Mortality and Complications Following Visceral Surgery: A Nationwide Analysis Based on the Diagnostic Categories Used in German Hospital Invoicing Data. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(44):739-746. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774053/>
128. Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687313/>
129. Plantinga N, Bonten M. Selective decontamination and antibiotic resistance in ICUs. *Crit Care*. 2015;19:259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104045/>
130. Wittekamp B, Plantinga N, Cooper B, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant

- Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2087-2098. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30347072/>
131. Riedl S, Peter B, Geiss H, Aulmann M, Bach A, Lehnert T. [Microbiological and clinical effects of selective bowel decontamination in transthoracic resection of carcinoma of the esophagus and cardia]. *Chirurg*. 2001;72(10):1160-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11715619/>
132. Alverdy J, Hyman N, Gilbert J, Luo J, Krezalek M. Preparing the Bowel for Surgery: Learning from the Past and Planning for the Future. *J Am Coll Surg*. 2017;225(2):324-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529136/>
133. Abis G, Stockmann H, Bonjer H, van Veenendaal N, van Doorn-Schepens M, Budding A, et al. Randomized clinical trial of selective decontamination of the digestive tract in elective colorectal cancer surgery (SELECT trial). *Br J Surg*. 2019;106(4):355-363. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802304/>
134. Mulder T, Crolla R, Kluytmans-van den Bergh M, van Mourik M, Romme J, van der Schelling G, et al. Preoperative Oral Antibiotic Prophylaxis Reduces Surgical Site Infections After Elective Colorectal Surgery: Results From a Before-After Study. *Clin Infect Dis*. 2019;69(1):93-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281072/>
135. Yabata E, Okabe S, Endo M. A prospective, randomized clinical trial of preoperative bowel preparation for elective colorectal surgery--comparison among oral, systemic, and intraoperative luminal antibacterial preparations. *J Med Dent Sci*. 1997;44(4):75-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12160204/>
136. Keighley M, Arabi Y, Alexander-Williams J, Youngs D, Burdon D. Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Lancet*. 1979;1(8122):894-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/86666/>
137. Roos D, Dijkstra L, Oudemans-van Straaten H, de Wit L, Gouma D, Gerhards M. Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2011;98(10):1365-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751181/>
138. Khaing K, Nair B. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;133:181-190. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348252/>
139. Mijderwijk H, VAN Beek S, Duivenvoorden H, Stolker R. Effectiveness of benzodiazepine premedication on recovery in day-case surgery: a systematic review with meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(4):438-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418233/>
140. Rolo R, Mota P, Coelho F, Alves D, Fernandes G, Cunha J, et al. Sedation with midazolam in flexible bronchoscopy: a prospective study. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(5):226-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592214/>
141. Madsen B, Zetner D, Møller A, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD009861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33319916/>
142. Haavik P, Søreide E, Hofstad B, Steen P. Does preoperative anxiety influence gastric fluid volume and acidity?. *Anesth Analg*. 1992;75(1):91-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1535490/>
143. Jeon S, Lee H, Do W, Kim H, Kwon J, Hwang B, et al. Randomized controlled trial assessing the effectiveness of midazolam premedication as an anxiolytic, analgesic, sedative, and hemodynamic stabilizer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170468/>

144. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(9):916-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734733/>
145. Boncyk C, Hess A, Gaskell A, Sleight J, Sanders R. Does benzodiazepine administration affect patient satisfaction: a secondary analysis of the ConCIOUS study. *Br J Anaesth*. 2017;118(2):266-267. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100532/>
146. Kowark A, Berger M, Rossaint R, Schmid M, Coburn M. Association between benzodiazepine premedication and 30-day mortality rate: A propensity-score weighted analysis of the Peri-interventional Outcome Study in the Elderly (POSE). *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39(3):210-218. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817420/>
147. A B, A S, A D, V G. Cardiorespiratory compromise under conscious sedation during upper gastrointestinal endoscopy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006;16(9):585-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945231/>
148. Bull A, Pucher P, Lagergren J, Gossage J. Chest drainage after oesophageal resection: A systematic review. *Dis Esophagus*. 2022;35(7): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585242/>
149. Johansson J, Lindberg C, Johnsson F, von Holstein C, Zilling T, Walther B. Active or passive chest drainage after oesophagectomy in 101 patients: a prospective randomized study. *Br J Surg*. 1998;85(8):1143-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9718016/>
150. Bhandari R, Hao Y. Implementation and Effectiveness of Early Chest Tube Removal during an Enhanced Recovery Programme after Oesophago-gastrectomy. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 53(197):24-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983043/>
151. Choi H, Law S, Chu K, Wong J. The value of neck drain in esophageal surgery: a randomized trial. *Dis Esophagus*. 2017;11(1):40-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29040481/>
152. Oshikiri T, Takiguchi G, Miura S, Takase N, Hasegawa H, Yamamoto M, et al. Non-placement versus placement of a drainage tube around the cervical anastomosis in McKeown esophagectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):758. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870427/>
153. Weindelmayer J, Mengardo V, Veltri A, Torroni L, Zhao E, Verlato G, et al. Should we still use prophylactic drain in gastrectomy for cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(8):1396-1403. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457016/>
154. He S, Xia J, Zhang W, Lai M, Cheng N, Liu Z, et al. Prophylactic abdominal drainage for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12:CD010583. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921395/>
155. Guo C, Xie B, Guo D. Does pancreatic duct stent placement lead to decreased postoperative pancreatic fistula rates after pancreaticoduodenectomy? A meta-analysis. *Int J Surg*. 2022;103:106707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697324/>
156. Jiang Y, Chen Q, Wang Z, Shao Y, Hu C, Ding Y, et al. The Prognostic Value of External. *J Invest Surg*. 2021;34(7):738-746. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093527/>
157. Jang J, Chang Y, Kim S, Choi S, Park S, Lee S, et al. Randomized multicentre trial comparing external and internal pancreatic stenting during pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2016;103(6):668-675. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040594/>
158. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16003309/>

159. Dai M, Liu Q, Xing C, Tian X, Cao F, Tang W, et al. Early Drain Removal is Safe in Patients With Low or Intermediate Risk of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2022;275(2):e307-e314. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117153/>
160. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(2):207-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20622661/>
161. Dembinski J, Mariette C, Tuech J, Mauvais F, Piessen G, Fuks D, et al. Early removal of intraperitoneal drainage after pancreatoduodenectomy in patients without postoperative fistula at POD3: Results of a randomized clinical trial. *J Visc Surg.* 2019;156(2):103-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713100/>
162. Bassi C, Marchegiani G, Derveniz C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* 2017;161(3):584-591. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040257/>
163. Schuh F, Mihaljevic A, Probst P, Trudeau M, Müller P, Marchegiani G, et al. A Simple Classification Of Pancreatic Duct Size and Texture Predicts Postoperative Pancreatic Fistula: A classification of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Ann Surg.* 2021;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914473/>
164. Dezfouli S, Ünal U, Ghamarnejad O, Khajeh E, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ramouz A, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of prophylactic abdominal drainage in major liver resections. *Sci Rep.* 2021;11(1):3095. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542274/>
165. Arita J, Sakamaki K, Saiura A, Konishi M, Sakamoto Y, Hashimoto M, et al. Drain Placement After Uncomplicated Hepatic Resection Increases Severe Postoperative Complication Rate: A Japanese Multi-institutional Randomized Controlled Trial (ND-trial). *Ann Surg.* 2021;273(2):224-231. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064385/>
166. Gurusamy K, Samraj K, Davidson B. Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636837/>
167. Jesus E, Karliczek A, Matos D, Castro A, Atallah A. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD002100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15495028/>
168. Podda M, Di Saverio S, Davies R, Atzeni J, Balestra F, Virdis F, et al. Prophylactic intra-abdominal drainage following colorectal anastomoses A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Surg.* 2020;219(1):164-174. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31138400/>
169. Zhang H, Zhao C, Xie J, Ye Y, Sun J, Ding Z, et al. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(5):951-960. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833470/>
170. Denost Q, Rouanet P, Faucheron J, Panis Y, Meunier B, Cotte E, et al. To Drain or Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer: The GRECCAR 5 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2017;265(3):474-480. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631776/>
171. Guerra F, Giuliani G, Coletta D, Boni M, Rondelli F, Bianchi P, et al. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Use of Suction Drains Following Rectal Surgery. *Dig Surg.* 2018;35(6):482-490. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232658/>

172. Chen H, Cai H, Tang Y. An updated meta-analysis of transanal drainage tube for prevention of anastomotic leak in anterior resection for rectal cancer. *Surg Oncol*. 2018;27(3):333-340. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217286/>
173. Zhao S, Zhang L, Gao F, Wu M, Zheng J, Bai L, et al. Transanal Drainage Tube Use for Preventing Anastomotic Leakage After Laparoscopic Low Anterior Resection in Patients With Rectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156(12):1151-1158. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34613330/>
174. Xiao L, Zhang W, Jiang P, Bu X, Yan Q, Li H, et al. Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study. *World J Surg*. 2011;35(6):1367-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437746/>
175. Dumble C, Morgan T, Wells C, Bissett I, O'Grady G. The impact of transanal tube design for preventing anastomotic leak in anterior resection: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2021;25(1):59-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125604/>
176. Luo Y, Zhu C, Wu D, Zhou L, Wang C. Effect comparison of three different types of transanal drainage tubes after anterior resection for rectal cancer. *BMC Surg*. 2020;20(1):166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711482/>
177. Tamura K, Matsuda K, Horiuchi T, Noguchi K, Hotta T, Takifuji K, et al. Laparoscopic anterior resection with or without transanal tube for rectal cancer patients - A multicenter randomized controlled trial. *Am J Surg*. 2021;222(3):606-612. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413874/>
178. Slooter M, Eshuis W, Cuesta M, Gisbertz S, van Berge Henegouwen M. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 5):S755-S765. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31080655/>
179. Van Daele E, Van Nieuwenhove Y, Ceelen W, Vanhove C, Braeckman B, Hoorens A, et al. Near-infrared fluorescence guided esophageal reconstructive surgery: A systematic review. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(3):250-263. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30918597/>
180. Ladak F, Dang J, Switzer N, Mocanu V, Tian C, Birch D, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019;33(2):384-394. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386983/>
181. Slooter M, Mansvelders M, Bloemen P, Gisbertz S, Bemelman W, Tanis P, et al. Defining indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during gastrointestinal surgery: systematic review. *BJS Open*. 2021;5(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893811/>
182. Slooter M, de Bruin D, Eshuis W, Veelo D, van Dieren S, Gisbertz S, et al. Quantitative fluorescence-guided perfusion assessment of the gastric conduit to predict anastomotic complications after esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2021;34(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016305/>
183. Nachiappan S, Askari A, Currie A, Kennedy R, Faiz O. Intraoperative assessment of colorectal anastomotic integrity: a systematic review. *Surg Endosc*. 2014;28(9):2513-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718665/>
184. Wu Z, van de Haar R, Sparreboom C, Boersema G, Li Z, Ji J, et al. Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(8):1409-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294661/>

185. Rausa E, Zappa M, Kelly M, Turati L, Russo A, Aiolfi A, et al. A standardized use of intraoperative anastomotic testing in colorectal surgery in the new millennium: is technology taking over? A systematic review and network meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2019;23(7):625-631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302816/>
186. Safiejko K, Tarkowski R, Kozlowski T, Koselak M, Jachimiuk M, Tarasik A, et al. Safety and Efficacy of Indocyanine Green in Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of 11,047 Patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35205784/>
187. Vilz T, Kalff J, Stoffels B. [Evidence of indocyanine green fluorescence in robotically assisted colorectal surgery : What is the status?]. *Chirurg.* 2021;92(2):115-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33432386/>
188. Degett T, Andersen H, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(6):767-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26968863/>
189. Alander J, Kaartinen I, Laakso A, Pätälä T, Spillmann T, Tuchin V, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012;2012:940585. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22577366/>
190. Hope-Ross M, Yannuzzi L, Gragoudas E, Guyer D, Slakter J, Sorenson J, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology.* 1994;101(3):529-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8127574/>
191. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17(4):231-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2670244/>
192. Luo S, Zhang E, Su Y, Cheng T, Shi C. A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging. *Biomaterials.* 2011;32(29):7127-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21724249/>
193. Nowak K, Karampinis I, Gerken A. Application of Fluorescent Dyes in Visceral Surgery: State of the Art and Future Perspectives. *Visc Med.* 2020;36(2):80-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32355664/>
194. Wada T, Kawada K, Takahashi R, Yoshitomi M, Hida K, Hasegawa S, et al. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2017;31(10):4184-4193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28281123/>
195. Kudzusz S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer J. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(8):1025-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20700603/>
196. Chan D, Lee S, Ang J. Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of colorectal anastomotic leakage: Systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2020;168(6):1128-1137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010938/>
197. Lin J, Zheng B, Lin S, Chen Z, Chen S. The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(1):27-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886195/>
198. Liu D, Liang L, Liu L, Zhu Z. Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(1):57-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944782/>

199. Shackcloth M, McCarron E, Kendall J, Russell G, Pennefather S, Tran J, et al. Randomized clinical trial to determine the effect of nasogastric drainage on tracheal acid aspiration following oesophagectomy. *Br J Surg.* 2006;93(5):547-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521172/>
200. Daryaei P, Vaghef Davari F, Mir M, Harirchi I, Salmasian H. Omission of nasogastric tube application in postoperative care of esophagectomy. *World J Surg.* 2009;33(4):773-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19219495/>
201. Mistry R, Vijayabhaskar R, Karimundackal G, Jiwnani S, Pramesh C. Effect of short-term vs prolonged nasogastric decompression on major postesophagectomy complications: a parallel-group, randomized trial. *Arch Surg.* 2012;147(8):747-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22911072/>
202. Zhao G, Cao S, Cui J. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer. *Support Care Cancer.* 2014;22(2):351-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24068549/>
203. Hayashi M, Kawakubo H, Shoji Y, Mayanagi S, Nakamura R, Suda K, et al. Analysis of the Effect of Early Versus Conventional Nasogastric Tube Removal on Postoperative Complications After Transthoracic Esophagectomy: A Single-Center, Randomized Controlled Trial. *World J Surg.* 2019;43(2):580-589. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353406/>
204. Weijs T, Kumagai K, Berkelmans G, Nieuwenhuijzen G, Nilsson M, Luyer M. Nasogastric decompression following esophagectomy: a systematic literature review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27627872/>
205. Wang D, Li T, Yu J, Hu Y, Liu H, Li G. Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary following gastrectomy for gastric cancer? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(1):195-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25238814/>
206. Bergeat D, Merdrignac A, Robin F, Gaignard E, Rayar M, Meunier B, et al. Nasogastric Decompression vs No Decompression After Pancreaticoduodenectomy: The Randomized Clinical IPOD Trial. *JAMA Surg.* 2020;155(9):e202291. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667635/>
207. Wen Z, Zhang X, Liu Y, Bian L, Chen J, Wei L. Is routine nasogastric decompression after hepatic surgery necessary? A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2019;100:103406. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629211/>
208. Rao W, Zhang X, Zhang J, Yan R, Hu Z, Wang Q. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(4):423-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107848/>
209. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD004929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17636780/>
210. Vinay H, Raza M, Siddesh G. Elective Bowel Surgery with or without Prophylactic Nasogastric Decompression: A Prospective, Randomized Trial. *J Surg Tech Case Rep.* 7(2):37-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512551/>
211. Li K, Zhou Z, Chen Z, Zhang Y, Wang C. "Fast Track" nasogastric decompression of rectal cancer surgery. *Front Med.* 2011;5(3):306-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21964714/>
212. Castelo M, Sue-Chue-Lam C, Kishibe T, Acuna S, Baxter N. Early urinary catheter removal after rectal surgery: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2020;4(4):545-553. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379937/>

213. Lee Y, McKechnie T, Springer J, Doumouras A, Hong D, Eskicioglu C. Optimal timing of urinary catheter removal following pelvic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(12):2011-2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707560/>
214. Okrainec A, Aarts M, Conn L, McCluskey S, McKenzie M, Pearsall E, et al. Compliance with Urinary Catheter Removal Guidelines Leads to Improved Outcome in Enhanced Recovery After Surgery Patients. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(8):1309-1317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547632/>
215. Coyle D, Joyce K, Garvin J, Regan M, McAnena O, Neary P, et al. Early post-operative removal of urethral catheter in patients undergoing colorectal surgery with epidural analgesia – a prospective pilot clinical study. *Int J Surg.* 2015;16(Pt A):94-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25769395/>
216. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(6):542-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19916208/>
217. Kidd E, Stewart F, Kassis N, Hom E, Omar M. Urethral (indwelling or intermittent) or suprapubic routes for short-term catheterisation in hospitalised adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD004203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26661940/>
218. Kuo C, Jao S, Chen K, Wong C, Yeh C, Sheen M, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and iv infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(5):640-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16952918/>
219. Chen W, Ren L, Wei Y, Zhu D, Miao C, Xu J. General anesthesia combined with epidural anesthesia ameliorates the effect of fast-track surgery by mitigating immunosuppression and facilitating intestinal functional recovery in colon cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(4):475-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579161/>
220. Fares K, Mohamed S, Muhamed S, Hamza H, Sayed D, Hetta D. Effect of thoracic epidural analgesia on pro-inflammatory cytokines in patients subjected to protective lung ventilation during Ivor Lewis esophagectomy. *Pain Physician.* 17(4):305-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25054390/>
221. Han X, Lu Y, Fang Q, Fang P, Wong G, Liu X. Effects of Epidural Anesthesia on Quality of Life in Elderly Patients Undergoing Esophagectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 33(1):276-285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805363/>
222. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology.* 2005;103(4):813-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16192774/>
223. Li Y, Dong H, Tan S, Qian Y, Jin W. Effects of thoracic epidural anesthesia/analgesia on the stress response, pain relief, hospital stay, and treatment costs of patients with esophageal carcinoma undergoing thoracic surgery: A single-center, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14362. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762735/>
224. Liu Q, Lin J, Zhang Y, Zhu N, Wang G, Wang S, et al. Effects of epidural combined with general anesthesia versus general anesthesia on quality of recovery of elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer: A prospective randomized trial. *J Clin Anesth.* 2020;62:109742. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088534/>
225. Liu Y, Zhu X, He Z, Sun Z, Wu X, Zhong J. Protective effect of dexmedetomidine infusion combined with epidural blockade on postoperative complications after surgery: A prospective

- randomized controlled clinical trial. *J Int Med Res.* 2020;48(6):300060520930168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32579483/>
226. Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology.* 2000;92(2):433-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10691230/>
227. Radovanović D, Radovanović Z, Škorić-Jokić S, Tatić M, Mandić A, Ivković-Kapicl T. Thoracic Epidural Versus Intravenous Patient-Controlled Analgesia after Open Colorectal Cancer Surgery. *Acta Clin Croat.* 2017;56(2):244-254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29485791/>
228. Rimaitis K, Pavalkis D. Does epidural anaesthesia and analgesia really improves surgical outcome after colorectal cancer surgery?. *Acta Chir Iugosl.* 2006;53(2):85-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17139892/>
229. Sadurní M, Beltrán de Heredia S, Dürsteler C, Pérez-Ramos A, Langohr K, Escolano F, et al. Epidural vs intravenous fentanyl during colorectal surgery using a double-blind, double-dummy design. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(9):1103-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23560884/>
230. Myles P, Myles D, Galagher W, Boyd D, Chew C, MacDonald N, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *Br J Anaesth.* 2017;118(3):424-429. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28186223/>
231. Pöpping D, Elia N, Van Aken H, Marret E, Schug S, Kranke P, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2014;259(6):1056-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096762/>
232. Wu Y, Liu F, Tang H, Wang Q, Chen L, Wu H, et al. The analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane block compared with thoracic epidural analgesia and intravenous opioid analgesia after radical gastrectomy. *Anesth Analg.* 2013;117(2):507-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23744953/>
233. Zhang W, Cong X, Zhang L, Sun M, Li B, Geng H, et al. Effects of thoracic nerve block on perioperative lung injury, immune function, and recovery after thoracic surgery. *Clin Transl Med.* 2020;10(3):e38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32639645/>
234. Boulind C, Ewings P, Bulley S, Reid J, Jenkins J, Blazeby J, et al. Feasibility study of analgesia via epidural versus continuous wound infusion after laparoscopic colorectal resection. *Br J Surg.* 2013;100(3):395-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23254324/>
235. Hausken J, Fretland Å, Edwin B, Andersen M, Dagenborg V, Bjørnelv G, et al. Intravenous Patient-controlled Analgesia Versus Thoracic Epidural Analgesia After Open Liver Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 2019;270(2):193-199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676382/>
236. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain J. Postoperative pulmonary complications Epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. *Anesthesiology.* 1993;78(4):666-76; discussion 22A. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8466067/>
237. Jayr C, Mollie A, Bourgain J, Alarcon J, Masselot J, Lasser P, et al. Postoperative pulmonary complications: general anesthesia with postoperative parenteral morphine compared with epidural analgesia. *Surgery.* 1988;104(1):57-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3388180/>

238. Peng J, Wang S. Effect of anesthesia combined with intercostal nerve block on analgesia for esophageal cancer after operation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(12):2293-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26166657/>
239. Rimaitis K, Marchertiene I, Pavalkis D. [Comparison of two different methods of analgesia Postoperative course after colorectal cancer surgery]. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(2):129-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12626865/>
240. Xu Y, Sun X, Jiang H, Yin Y, Weng M, Sun Z, et al. Randomized clinical trial of continuous transversus abdominis plane block, epidural or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2020;107(2):e133-e141. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903600/>
241. Xu Y, Sun X, Jiang H, Yin Y, Weng M, Sun Z, et al. Randomized clinical trial of continuous transversus abdominis plane block, epidural or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2020;107(2):e133-e141. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903600/>
242. Hamid H, Marc-Hernández A, Saber A. Transversus abdominis plane block versus thoracic epidural analgesia in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(2):273-282. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32974803/>
243. Niraj G, Kelkar A, Hart E, Horst C, Malik D, Yeow C, et al. Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesia*. 2014;69(4):348-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24641640/>
244. Dai Y, Sun XD, Liu JC. A comparative study of the analgesic effect of transverse abdominal block and thoracic epidural block after colorectal surgery. *J Guanxi Med Univ*. 2017;34:1213-1216
245. Qin CS, Lin YN, Liu JC. Clinical study of ultrasound-guided continuous transversus abdominis plane block on the efficacy of postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *J Minim Invasive Med*. 2016;11:664-668
246. Chen H, Liao Z, Fang Y, Niu B, Chen A, Cao F, et al. Continuous right thoracic paravertebral block following bolus initiation reduced postoperative pain after right-lobe hepatectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*. 39(6):506-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304475/>
247. Zhu M, Gu Y, Sun X, Liu X, Chen W, Miao C. Ultrasound-Guided Intercostal Nerve Block Following Esophagectomy for Acute Postoperative Pain Relief in the Postanesthesia Care Unit. *Pain Pract*. 2018;18(7):879-883. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480965/>
248. Zheng J, Feng Z, Zhu J. Effect of preintravenous injection of parecoxib, combined with transversus abdominis plane block in strategy of enhanced recovery after radical resection of colorectal cancer. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(7):1583-1588. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589043/>
249. Zhang W, Fang C, Li J, Geng Q, Wang S, Kang F, et al. Single-dose, bilateral paravertebral block plus intravenous sufentanil analgesia in patients with esophageal cancer undergoing combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy: a safe and effective alternative. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(4):966-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24686029/>
250. Yoon S, Song G, Lee J, Lee H, Kong S, Kim W, et al. Ultrasound-guided bilateral subcostal transversus abdominis plane block in gastric cancer patients undergoing laparoscopic

- gastrectomy: a randomised-controlled double-blinded study. *Surg Endosc.* 2022;36(2):1044-1052. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33638105/>
251. Wang Y, Cheng J, Yang L, Wang J, Liu H, Lv Z. Ropivacaine for Intercostal Nerve Block Improves Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Following Thoracotomy for Esophageal Cancer. *Med Sci Monit.* 2019;25:460-465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30647402/>
252. Wang D, He Y, Chen X, Lin Y, Liu Y, Yu Z. Ultrasound guided lateral quadratus lumborum block enhanced recovery in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Adv Med Sci.* 2021;66(1):41-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359908/>
253. Torup H, Hansen E, Bøgeskov M, Rosenberg J, Mitchell A, Petersen P, et al. Transversus abdominis plane block after laparoscopic colonic resection in cancer patients: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(10):725-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27487909/>
254. Tikuisis R, Miliuskas P, Lukoseviciene V, Samalavicius N, Dulskas A, Zabuliene L, et al. Transversus abdominis plane block for postoperative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2016;20(12):835-844. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27896461/>
255. Peres-Bachelot V, Blanc E, Oussaid N, Pérol D, Daunizeau-Walker A, Poudroux S, et al. A 96-hour continuous wound infiltration with ropivacaine reduces analgesic consumption after liver resection: A randomized, double-blind, controlled trial. *J Surg Oncol.* 2019;119(1):47-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30481374/>
256. Oh T, Yim J, Kim J, Eom W, Lee S, Park S, et al. Effects of preoperative ultrasound-guided transversus abdominis plane block on pain after laparoscopic surgery for colorectal cancer: a double-blind randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2017;31(1):127-134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27129571/>
257. Liu R, Qin H, Wang M, Li K, Zhao G. Transversus abdominis plane block with general anesthesia blunts the perioperative stress response in patients undergoing radical gastrectomy. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699052/>
258. Liang M, Xv X, Ren C, Yao Y, Gao X. Effect of ultrasound-guided transversus abdominis plane block with rectus sheath block on patients undergoing laparoscopy-assisted radical resection of rectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761901/>
259. Li K, Li L, Gao M, Zhu Z, Chen P, Yang L, et al. Application of ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block in gastric cancer patients undergoing open gastrectomy. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):13976-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550355/>
260. Kim D, Kim J, Choi G, Heo G, Kim G, Jeong J. Ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in laparoscopic liver resection: A prospective, randomised controlled, patient and observer-blinded study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(Suppl 2):S106-S112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653982/>
261. Jin L, Yao R, Heng L, Pang B, Sun F, Shen Y, et al. Ultrasound-guided continuous thoracic paravertebral block alleviates postoperative delirium in elderly patients undergoing esophagectomy: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(17):e19896. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32332664/>
262. Hu L, Xu X, Shen W, He J. Feasibility and effectiveness of multi-injection thoracic paravertebral block via the intrathoracic approach for analgesia after thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy. *Esophagus.* 2021;18(3):513-521. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403428/>

263. Huang D, Ma X, Zhou D. [Effects of postoperative analgesia of ultrasound-guided transversus abdominis plane block in hemicolectomy patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(21):1623-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25152283/>
264. Haruethaivijitchock P, Ng J, Taksavanitcha G, Theerawatanawong J, Rattananupong T, Lohsoonthorn V, et al. Postoperative analgesic efficacy of modified continuous transversus abdominis plane block in laparoscopic colorectal surgery: a triple-blind randomized controlled trial. *Tech Coloproctol*. 2020;24(11):1179-1187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32725352/>
265. Guo J, Li H, Pei Q, Feng Z. The analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane block with Mercedes incision. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631564/>
266. Fustran N, Dalmau A, Ferreres E, Camprubí I, Sanzol R, Redondo S, et al. Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: a double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2015;17(4):342-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580989/>
267. Beaussier M, El'Ayoubi H, Schiffer E, Rollin M, Parc Y, Mazoit J, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2007;107(3):461-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721249/>
268. Intercostal nerve block improves postoperative pain and cognitive impairment in elderly patients with esophageal cancer. 2018;609
269. Traut U, Brügger L, Kunz R, Pauli-Magnus C, Haug K, Bucher H, et al. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD004930. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254064/>
270. Core outcome set for clinical studies of postoperative ileus after intestinal surgery. *Br J Surg*. 2022;109(6):493-496. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576380/>
271. Viscusi E, Rathmell J, Fichera A, Binderow S, Israel R, Galasso F, et al. Randomized placebo-controlled study of intravenous methylnaltrexone in postoperative ileus. *J Drug Assess*. 2013;2(1):127-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536446/>
272. Yu C, Chun H, Stambler N, Carpenito J, Schulman S, Tzanis E, et al. Safety and efficacy of methylnaltrexone in shortening the duration of postoperative ileus following segmental colectomy: results of two randomized, placebo-controlled phase 3 trials. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(5):570-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471758/>
273. Xu Y, Tan Z, Chen J, Lou F, Chen W. Intravenous flurbiprofen axetil accelerates restoration of bowel function after colorectal surgery. *Can J Anaesth*. 2008;55(7):414-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591698/>
274. Wattchow D, De Fontgalland D, Bampton P, Leach P, McLaughlin K, Costa M. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery - a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs placebo. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(10):987-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19694636/>
275. Milne T, Jaung R, O'Grady G, Bissett I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the time to recovery of gut function after elective colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2018;20(8):O190-O198. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781564/>

276. Chapman S, Garner J, Drake T, Aldaffaa M, Jayne D. Systematic Review and Meta-analysis of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs to Improve GI Recovery After Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(2):248-256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30489321/>
277. Fjederholt K, Okholm C, Svendsen L, Achiam M, Kirkegård J, Mortensen F. Ketorolac and Other NSAIDs Increase the Risk of Anastomotic Leakage After Surgery for GEJ Cancers: a Cohort Study of 557 Patients. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(4):587-594. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29134504/>
278. Gorissen K, Benning D, Berghmans T, Snoeijs M, Sosef M, Hulsewe K, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2012;99(5):721-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22318712/>
279. Jamjitrong S, Matsuda A, Matsumoto S, Kamonvarapitak T, Sakurazawa N, Kawano Y, et al. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic leakage after gastrointestinal anastomoses: Systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4(1):64-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32021960/>
280. Modasi A, Pace D, Godwin M, Smith C, Curtis B. NSAID administration post colorectal surgery increases anastomotic leak rate: systematic review/meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019;33(3):879-885. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29998389/>
281. Klein M, Andersen L, Harvald T, Rosenberg J, Gogenur I. Increased risk of anastomotic leakage with diclofenac treatment after laparoscopic colorectal surgery. *Dig Surg*. 2009;26(1):27-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153492/>
282. Rimbäck G, Cassuto J, Faxén A, Högström S, Wallin G, Tollesson P. Effect of intra-abdominal bupivacaine instillation on postoperative colonic motility. *Gut*. 1986;27(2):170-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3949246/>
283. Hallerbäck B, Carlsen E, Carlsson K, Enkvist C, Glise H, Haffner J, et al. Beta-adrenoceptor blockade in the treatment of postoperative adynamic ileus. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(2):149-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3554490/>
284. Cho J, Kim H, Lee K, An J, Bai S, Cho J, et al. Effect of Intraoperative Dexmedetomidine Infusion on Postoperative Bowel Movements in Patients Undergoing Laparoscopic Gastrectomy: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(24):e959. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091461/>
285. Ferraz A, Wanderley G, Santos M, Mathias C, Araújo J, Ferraz E. Effects of propranolol on human postoperative ileus. *Dig Surg*. 2001;18(4):305-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11528141/>
286. Behera B, Misra S, Jena S, Mohanty C. The effect of perioperative dexmedetomidine on postoperative bowel function recovery in adult patients receiving general anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 88(1-2):51-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34527407/>
287. Chen C, Huang P, Lai L, Luo C, Ge M, Hei Z, et al. Dexmedetomidine improves gastrointestinal motility after laparoscopic resection of colorectal cancer: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4295. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442674/>
288. Lu Y, Fang P, Yu Y, Cheng X, Feng X, Wong G, et al. Effect of Intraoperative Dexmedetomidine on Recovery of Gastrointestinal Function After Abdominal Surgery in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128886. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648009/>
289. Xin J, Zhang Y, Zhou L, Liu F, Zhou X, Liu B, et al. Effect of dexmedetomidine infusion for intravenous patient-controlled analgesia on the quality of recovery after laparotomy surgery. *Oncotarget*. 2017;8(59):100371-100383. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29245985/>

290. Beloeil H, Garot M, Lebuffe G, Gerbaud A, Bila J, Cuvillon P, et al. Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine versus Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021;134(4):541-551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630043/>
291. Shehabi Y, Howe B, Bellomo R, Arabi Y, Bailey M, Bass F, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2506-2517. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112380/>
292. Shehabi Y, Serpa Neto A, Howe B, Bellomo R, Arabi Y, Bailey M, et al. Early sedation with dexmedetomidine in ventilated critically ill patients and heterogeneity of treatment effect in the SPICE III randomised controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(4):455-466. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686482/>
293. You X, Wang Y, Wu J, Liu Q, Liu Y, Qian Y, et al. Zusanli (ST36) Acupoint Injection with Neostigmine for Paralytic Postoperative Ileus following Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: a Randomized Clinical Trial. *J Cancer*. 2018;9(13):2266-2274. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026821/>
294. Myrhøj T, Olsen O, Wengel B. Neostigmine in postoperative intestinal paralysis A double-blind, clinical, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(5):378-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3284726/>
295. Gong J, Xie Z, Zhang T, Gu L, Yao W, Guo Z, et al. Randomised clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):778-89. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26880227/>
296. Milne T, Liu C, O'Grady G, Woodfield J, Bissett I. Effect of prucalopride to improve time to gut function recovery following elective colorectal surgery: randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2022;109(8):704-710. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35639621/>
297. Stakenborg N, Labeeuw E, Gomez-Pinilla P, De Schepper S, Aerts R, Govers G, et al. Preoperative administration of the 5-HT₄ receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus via cholinergic enteric neurons. *Gut*. 2019;68(8):1406-1416. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472681/>
298. Tsuchida Y, Hatao F, Fujisawa M, Murata T, Kaminishi M, Seto Y, et al. Neuronal stimulation with 5-hydroxytryptamine 4 receptor induces anti-inflammatory actions via α 7nACh receptors on muscularis macrophages associated with postoperative ileus. *Gut*. 2011;60(5):638-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115544/>
299. Narita K, Tsunoda A, Takenaka K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Effect of mosapride on recovery of intestinal motility after hand-assisted laparoscopic colectomy for carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(11):1692-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18584249/>
300. Toyomasu Y, Mochiki E, Morita H, Ogawa A, Yanai M, Ohno T, et al. Mosapride citrate improves postoperative ileus of patients with colectomy. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1361-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21607794/>
301. Cheape J, Wexner S, James K, Jagelman D. Does metoclopramide reduce the length of ileus after colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(6):437-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2036922/>
302. Davidson E, Hersh T, Brinner R, Barnett S, Boyle L. The effects of metoclopramide on postoperative ileus A randomized double-blind study. *Ann Surg*. 1979;190(1):27-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/582360/>

303. Tollesson P, Cassuto J, Faxén A, Rimbäck G, Mattsson E, Rosén S. Lack of effect of metoclopramide on colonic motility after cholecystectomy. *Eur J Surg.* 1991;157(5):355-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1678650/>
304. Jepsen S, Klaerke A, Nielsen P, Simonsen O. Negative effect of Metoclopramide in postoperative adynamic ileus A prospective, randomized, double blind study. *Br J Surg.* 1986;73(4):290-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3516299/>
305. Yeo C, Barry M, Sauter P, Sostre S, Lillemoe K, Pitt H, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg.* 1993;218(3):229-37; discussion 237-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8103982/>
306. Wiriyakosol S, Kongdan Y, Euanorasetr C, Wacharachaisurapol N, Lertsithichai P. Randomized controlled trial of bisacodyl suppository versus placebo for postoperative ileus after elective colectomy for colon cancer. *Asian J Surg.* 2007;30(3):167-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17638634/>
307. Zingg U, Miskovic D, Pasternak I, Meyer P, Hamel C, Metzger U. Effect of bisacodyl on postoperative bowel motility in elective colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(12):1175-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18665373/>
308. Dudi-Venkata N, Kroon H, Bedrikovetski S, Lewis M, Lawrence M, Hunter R, et al. Impact of STIMulant and osmotic LAXatives (STIMULAX trial) on gastrointestinal recovery after colorectal surgery: randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2021;108(7):797-803. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34136900/>
309. Springer J, Elkheir S, Eskicioglu C, Doumouras A, Kelly S, Yang I, et al. The effect of simethicone on postoperative ileus in patients undergoing colorectal surgery (SPOT), a randomized controlled trial. *Int J Surg.* 2018;56:141-147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906642/>
310. Biondo S, Miquel J, Espin-Basany E, Sanchez J, Golda T, Ferrer-Artola A, et al. A Double-Blinded Randomized Clinical Study on the Therapeutic Effect of Gastrografin in Prolonged Postoperative Ileus After Elective Colorectal Surgery. *World J Surg.* 2016;40(1):206-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446450/>
311. Shimada M, Morine Y, Nagano H, Hatano E, Kaiho T, Miyazaki M, et al. Effect of TU-100, a traditional Japanese medicine, administered after hepatic resection in patients with liver cancer: a multi-center, phase III trial (JFMC40-1001). *Int J Clin Oncol.* 2015;20(1):95-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595550/>
312. Yoshikawa K, Shimada M, Wakabayashi G, Ishida K, Kaiho T, Kitagawa Y, et al. Effect of Daikenchuto, a Traditional Japanese Herbal Medicine, after Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):571-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141466/>
313. Katsuno H, Maeda K, Kaiho T, Kunieda K, Funahashi K, Sakamoto J, et al. Clinical efficacy of Daikenchuto for gastrointestinal dysfunction following colon surgery: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study (JFMC39-0902). *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(7):650-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972515/>
314. Okada K, Kawai M, Hirono S, Fujii T, Kodera Y, Sho M, et al. Evaluation of the efficacy of daikenchuto (TJ -100) for the prevention of paralytic ileus after pancreaticoduodenectomy: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Surgery.* 2016;159(5):1333-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26747224/>

315. Akamaru Y, Takahashi T, Nishida T, Omori T, Nishikawa K, Mikata S, et al. Effects of daikenchuto, a Japanese herb, on intestinal motility after total gastrectomy: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(3):467-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25564322/>
316. Yaegashi M, Otsuka K, Itabashi T, Kimura T, Kato K, Fujii H, et al. Daikenchuto stimulates colonic motility after laparoscopic-assisted colectomy. *Hepatogastroenterology.* 61(129):85-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24895799/>
317. Nishi M, Shimada M, Uchiyama H, Ikegami T, Arakawa Y, Hanaoka J, et al. The beneficial effects of Kampo medicine Dai-ken-chu-to after hepatic resection: a prospective randomized control study. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(119):2290-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435143/>
318. Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, Sugimachi K. The effect of the herbal medicines dai-kenchu-to and keishi-bukuryo-gan on bowel movement after colorectal surgery. *Hepatogastroenterology.* 52(61):97-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15783004/>
319. Itoh T, Yamakawa J, Mai M, Yamaguchi N, Kanda T. The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res.* 30(4):428-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235926/>
320. Katsuno H, Maeda K, Ohya M, Yoshioka K, Tsunoda A, Koda K, et al. Clinical pharmacology of daikenchuto assessed by transit analysis using radiopaque markers in patients with colon cancer undergoing open surgery: a multicenter double-blind randomized placebo-controlled study (JFMC39-0902 additional study). *J Gastroenterol.* 2016;51(3):222-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162646/>
321. Wakasugi M, Suzuki Y, Tei M, Ueshima S, Akamatsu H, Nishida T. Effects of Daikenchuto on postoperative gastrointestinal motility in colorectal carcinoma patients with abdominal pain and distension: a prospective, randomized trial. *Surg Today.* 2020;50(11):1524-1529. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588153/>
322. Nishi M, Shimada M, Uchiyama H, Ikegami T, Arakawa Y, Hanaoka J, et al. The beneficial effects of Kampo medicine Dai-ken-chu-to after hepatic resection: a prospective randomized control study. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(119):2290-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435143/>
323. Yang T, Wang C, Sung W, Ting W, Lin C, Tsai M. The effect of coffee/caffeine on postoperative ileus following elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(3):623-630. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34993568/>
324. Kane T, Tubog T, Schmidt J. The Use of Coffee to Decrease the Incidence of Postoperative Ileus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Perianesth Nurs.* 2020;35(2):171-177.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859206/>
325. Roslan F, Kushairi A, Cappuyns L, Daliya P, Adiamah A. The Impact of Sham Feeding with Chewing Gum on Postoperative Ileus Following Colorectal Surgery: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(11):2643-2653. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103455/>
326. Mei B, Wang W, Cui F, Wen Z, Shen M. Chewing Gum for Intestinal Function Recovery after Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:3087904. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29312450/>
327. You X, Mo X, Ma L, Zhong J, Qin H, Lu Z, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Efficacy of Simo Decoction and Acupuncture or Chewing Gum Alone on Postoperative Ileus in Patients With

- Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1968. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559269/>
328. Andersson T, Bjerså K, Falk K, Olsén M. Effects of chewing gum against postoperative ileus after pancreaticoduodenectomy--a randomized controlled trial. *BMC Res Notes*. 2015;8:37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25886536/>
329. Kim K, Kim D, Kim H, Son G. Acupuncture for recovery after surgery in patients undergoing colorectal cancer resection: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2016;34(4):248-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921418/>
330. Liu Y, May B, Zhang A, Guo X, Lu C, Xue C, et al. Acupuncture and Related Therapies for Treatment of Postoperative Ileus in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:3178472. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30151019/>
331. Chen K, Huang Y, Jin X, Chen G. Electroacupuncture or transcutaneous electroacupuncture for postoperative ileus after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;70:93-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494334/>
332. Castelino T, Fiore J, Niculiseanu P, Landry T, Augustin B, Feldman L. The effect of early mobilization protocols on postoperative outcomes following abdominal and thoracic surgery: A systematic review. *Surgery*. 2016;159(4):991-1003. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26804821/>
333. Le H, Khankhanian P, Joshi N, Maa J, Crevensten H. Patients recovering from abdominal surgery who walked with volunteers had improved postoperative recovery profiles during their hospitalization. *World J Surg*. 2014;38(8):1961-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615609/>
334. Ahn K, Hur H, Kim D, Min J, Jeong D, Chu S, et al. The effects of inpatient exercise therapy on the length of hospital stay in stages I-III colon cancer patients: randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(5):643-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417645/>
335. Liebermann M, Awad M, Dejong M, Rivard C, Sinacore J, Brubaker L. Ambulation of hospitalized gynecologic surgical patients: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):533-537. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635615/>
336. de Almeida E, de Almeida J, Landoni G, Galas F, Fukushima J, Fominskiy E, et al. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2017;119(5):900-907. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981596/>
337. Balvardi S, Pecorelli N, Castelino T, Niculiseanu P, Alhashemi M, Liberman A, et al. Impact of Facilitation of Early Mobilization on Postoperative Pulmonary Outcomes After Colorectal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2021;273(5):868-875. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324693/>
338. Fiore J, Castelino T, Pecorelli N, Niculiseanu P, Balvardi S, Hershorn O, et al. Ensuring Early Mobilization Within an Enhanced Recovery Program for Colorectal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2017;266(2):223-231. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27997472/>
339. Svensson-Raskh A, Schandl A, Ståhle A, Nygren-Bonnier M, Fagevik Olsén M. Mobilization Started Within 2 Hours After Abdominal Surgery Improves Peripheral and Arterial Oxygenation: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2021;101(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33742678/>

340. Weyhe D, Obonyo D, Uslar V, Tabriz N. Effects of intensive physiotherapy on Quality of Life (QoL) after pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. BMC Cancer. 2022;22(1):520. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534822/>
341. Sullivan K, Churchill I, Hylton D, Hanna W. Use of Incentive Spirometry in Adults following Cardiac, Thoracic, and Upper Abdominal Surgery to Prevent Post-Operative Pulmonary Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. Respiration. 100(11):1114-1127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34274935/>
342. Bartlett R, Gazzaniga A, Geraghty T. Respiratory maneuvers to prevent postoperative pulmonary complications A critical review. JAMA. 1973;224(7):1017-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4574097/>
343. Thomson C, Forbes C, Prentice C. The potentiation of platelet aggregation and adhesion by heparin in vitro and in vivo. Clin Sci Mol Med. 1973;45(4):485-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4751968/>
344. Cassidy M, Rosenkranz P, McCabe K, Rosen J, McAneny D. I COUGH: reducing postoperative pulmonary complications with a multidisciplinary patient care program. JAMA Surg. 2013;148(8):740-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740240/>
345. Odor P, Bampoe S, Gilhooly D, Creagh-Brown B, Moonesinghe S. Perioperative interventions for prevention of postoperative pulmonary complications: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;368:m540. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161042/>
346. Ossola P, Mascioli F, Coletta D, Pizzato M, Bononi M. Evidence on postoperative abdominal binding: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Surgeon. 2021;19(4):244-251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32773235/>
347. Triantafyllou T, Olson M, Theodorou D, Schizas D, Singhal S. Enhanced recovery pathways vs standard care pathways in esophageal cancer surgery: systematic review and meta-analysis. Esophagus. 2020;17(2):100-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31974853/>
348. Ding H, Xu J, You J, Qin H, Ma H. Effects of enteral nutrition support combined with enhanced recovery after surgery on the nutritional status, immune function, and prognosis of patients with esophageal cancer after Ivor-Lewis operation. J Thorac Dis. 2020;12(12):7337-7345. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33447423/>
349. Changsheng H, Shengli S, Yongdong F. Application of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in radical gastrectomy: a systemic review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2020;96(1135):257-266. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685678/>
350. Cao S, Zheng T, Wang H, Niu Z, Chen D, Zhang J, et al. Enhanced Recovery after Surgery in Elderly Gastric Cancer Patients Undergoing Laparoscopic Total Gastrectomy. J Surg Res. 2021;257:579-586. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32927324/>
351. Swaminathan N, Kundra P, Ravi R, Kate V. ERAS protocol with respiratory prehabilitation versus conventional perioperative protocol in elective gastrectomy- a randomized controlled trial. Int J Surg. 2020;81:149-157. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739548/>
352. Tian Y, Cao S, Liu X, Li L, He Q, Jiang L, et al. Randomized Controlled Trial Comparing the Short-term Outcomes of Enhanced Recovery After Surgery and Conventional Care in Laparoscopic Distal Gastrectomy (GISSG1901). Ann Surg. 2022;275(1):e15-e21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33856385/>
353. Yang F, Wang H, Wang D, Niu Z, Li S, Zhang J, et al. [The effect of perioperative ERAS pathway management on short-and long-term outcomes of gastric cancer patients]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2020;100(12):922-927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234167/>

354. Tian Y, Cao S, Liu X, Li Z, Liu G, Zhang X, et al. Short- and long-term outcomes associated with enhanced recovery after surgery protocol. *World J Gastroenterol.* 2020;26(37):5646-5660. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33088158/>
355. Kuemmerli C, Tschuor C, Kasai M, Alseidi A, Balzano G, Bouwense S, et al. Impact of enhanced recovery protocols after pancreatoduodenectomy: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022;109(3):256-266. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35037019/>
356. Hwang D, Kim H, Lee J, Song K, Kim M, Lee S, et al. Effect of Enhanced Recovery After Surgery program on pancreaticoduodenectomy: a randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(8):360-369. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31152686/>
357. Takagi K, Yoshida R, Yagi T, Umeda Y, Nobuoka D, Kuise T, et al. Effect of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreatoduodenectomy: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):174-181. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29373148/>
358. Kapritsou M, Papanthanasoglou E, Konstantinou E, Korkolis D, Mpouzika M, Kaklamanos I, et al. Effects of the Enhanced Recovery Program on the Recovery and Stress Response in Patients With Cancer Undergoing Pancreatoduodenectomy. *Gastroenterol Nurs.* 43(2):146-155. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251216/>
359. Passeri M, Lyman W, Murphy K, Iannitti D, Martinie J, Baker E, et al. Implementing an ERAS Protocol for Pancreatoduodenectomy Does Not Affect Oncologic Outcomes when Compared with Traditional Recovery. *Am Surg.* 2020;86(2):e81-e83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106919/>
360. Noba L, Rodgers S, Chandler C, Balfour A, Hariharan D, Yip V. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Reduces Hospital Costs and Improve Clinical Outcomes in Liver Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(4):918-932. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900738/>
361. Kang T, Jia Z, Xing G, Zhou Q. Comparison of Clinical Outcomes Between Chinese Patients Receiving Hepatectomy With or Without Enhanced Recovery After Surgery Strategy. *Front Surg.* 2021;8:645935. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842531/>
362. Nakanishi W, Miyagi S, Tokodai K, Fujio A, Sasaki K, Shono Y, et al. Effect of enhanced recovery after surgery protocol on recovery after open hepatectomy: a randomized clinical trial. *Ann Surg Treat Res.* 2020;99(6):320-328. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304859/>
363. Jones C, Morrison B, Kelliher L, Dickinson M, Scott M, Cecconi E, et al. Hospital Costs and Long-term Survival of Patients Enrolled in an Enhanced Recovery Program for Open Liver Resection: Prospective Randomized Controlled Trial. *JMIR Perioper Med.* 2021;4(1):e16829. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33522982/>
364. Day R, Cleeland C, Wang X, Fielder S, Calhoun J, Conrad C, et al. Patient-Reported Outcomes Accurately Measure the Value of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery. *J Am Coll Surg.* 2015;221(6):1023-30.e1-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611799/>
365. Ni X, Jia D, Chen Y, Wang L, Suo J. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(7):1502-1512. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859422/>
366. Greer N, Gunnar W, Dahm P, Lee A, MacDonald R, Shaikat A, et al. Enhanced Recovery Protocols for Adults Undergoing Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1108-1118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30086061/>

367. Li Q, Du L, Lu L, Tong Y, Wu S, Yang Y, et al. Clinical Application of Enhanced Recovery After Surgery in Perioperative Period of Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(2):178-183. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614769/>
368. de Queiroz F, Lacerda-Filho A, Alves A, de Oliveira F, Neto P, de Almeida Paiva R. Conditions associated with worse acceptance of a simplified accelerated recovery after surgery protocol in laparoscopic colorectal surgery. *BMC Surg*. 2021;21(1):229. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941146/>
369. Ng S, Chan S, Ng M, Lee J, Lai P. Fast-track versus traditional perioperative care for laparoscopic colorectal surgery: a prospective randomised trial (abridged secondary publication). *Hong Kong Med J*. 2020;26 Suppl 8(6):18-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504673/>
370. Ostermann S, Morel P, Chalé J, Bucher P, Konrad B, Meier R, et al. Randomized Controlled Trial of Enhanced Recovery Program Dedicated to Elderly Patients After Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(9):1105-1116. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31318772/>
371. Lohsiriwat V. Enhanced recovery after surgery vs conventional care in emergency colorectal surgery. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13950-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25320532/>
372. Lohsiriwat V, Lertbannaphong S, Polakla B, Riansuwan W. Implementation of enhanced recovery after surgery and its increasing compliance improved 5-year overall survival in resectable stage III colorectal cancer. *Updates Surg*. 2021;73(6):2169-2179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33599947/>