



Nederlandse samenvatting

Het **eerste hoofdstuk** beschrijft het belang van een goede fysieke fitheid van patiënten die een zware operatie moeten ondergaan. Fysieke fitheid geeft een indruk van het vermogen van een patiënt om adequaat te reageren op *surgical stress*, dit is de fysiologische stressreactie tijdens en na een operatie. Na een operatie herstelt een groot deel van de patiënten goed, maar een ander deel ondervindt nadelige gevolgen zoals complicaties, functionele achteruitgang en zelfs overlijden. Dit klinisch beloop na de operatie is in de preoperatieve polikliniek al gedeeltelijk te voorspellen aan de hand van klassieke medische en demografische factoren zoals leeftijd, roken en bijkomende ziektes. In dit proefschrift onderzoeken we of, en zo ja, in welke mate de preoperatieve fysieke fitheid het klinisch beloop na de operatie voorspelt bij oudere patiënten (>60 jaar) die een buik- of thoraxoperatie ondergaan. Daarnaast onderzoeken we in dit proefschrift of het mogelijk is de fysieke fitheid van risicopatiënten in de preoperatieve fase te trainen om daarmee het postoperatieve herstel te bevorderen.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de wetenschappelijke literatuur over preoperatieve fysieke fitheid als risicofactor voor hart- of longcomplicaties na buik- en thoraxoperaties. Veertien prospectieve cohortstudies gaven vooral informatie over het maximale aerobe uithoudingsvermogen (VO_{2max}) bij patiënten die een longoperatie ondergingen. De resultaten zijn verwerkt in een meta-analyse die de risico's op een hart- of longcomplicatie van alle studies heeft samengevat als gepoolde odds ratios (OR). Voor patiënten met een laag uithoudingsvermogen ($VO_{2max} < 20$ ml/kg/min) heeft de meta-analyse geen significant verhoogd risico op een complicatie aangetoond. Maar patiënten met een zeer laag uithoudingsvermogen ($VO_{2max} < 15$ ml/kg/min) hadden bijna vijf keer zo veel kans op een hart- of longcomplicatie (OR 4.9; 95% CI 1.8–13.7). Twee artikelen rapporteerden over een traplooptest als maat voor de preoperatieve fitheid. Patiënten die geen drie verdiepingen konden traplopen hadden ruim twee keer zo veel kans op een hart- of longcomplicatie (OR 2.1; 95% CI 1.2–3.7). De conclusie van de meta-analyse is dat een erg laag aerob uithoudingsvermogen een significante en onafhankelijke voorspeller is van postoperatieve hart- en longcomplicaties bij patiënten na longchirurgie. Er is echter een gebrek aan studies die andere componenten van de fysieke fitheid onderzoeken en aan onderzoeken bij patiënten die buikchirurgie moeten ondergaan.

In vervolg op het voorgaande hoofdstuk, onderzochten we in **hoofdstuk 3** andere componenten van fysieke fitheid. Dit deden we bij patiënten die een zware buikoperatie wegens darmkanker moesten ondergaan. In een prospectieve cohortstudie onderzochten we bij 175 patiënten (>60 jaar) in welke mate dagelijkse fysieke activiteit en fysieke fitheid

het klinisch beloop na een operatie voorspelden. Dit is vergeleken met nu gebruikelijke klassieke risicofactoren (leeftijd, gemetastaseerd carcinoom, diabetes, COPD, hartaandoeningen, roken en hoesten). In multiële regressieanalyses bleek dat de fysieke activiteit en de fysieke fitheid het postoperatieve klinisch verloop beter voorspelden dan de klassieke factoren. Patiënten met een laag activiteitsniveau (activiteitsvragenlijst LAPAQ <416 kcal) hadden 5–6 keer zo veel kans om te overlijden (OR 5.5; 95% CI 1.4–21.9). Patiënten met een laag uithoudingsvermogen van de ademspieren (<41 Joule) liepen eenzelfde risico (OR 5.2, 95% CI 1.4–19.1). De kracht van het voorspellingsmodel is bepaald met een C-index (op een schaal van 0–1 waarbij 1 staat voor een perfecte voorspelling). De C-index van het model met fysieke activiteit en fitheid was 0.82 tegen 0.67 ($p < 0.001$) voor het model met alleen de klassieke factoren. De C-index van het voorspellend model voor de ontslagbestemming (thuis of verpleeghuis) verbeterde ook significant door toevoeging van de fysieke factoren van 0.66 naar 0.80 ($p < 0.001$). Multiële regressieanalyse gaf als uitkomst dat fysieke activiteit (HR 0.6, 95% CI 0.4–0.8) en inspiratiekracht (HR 0.6, 95% CI 0.5–0.9) onafhankelijke voorspellende factoren zijn voor de opnameduur. De conclusie is dat fysieke activiteit en fysieke fitheid significant bijdragen aan een betere voorspelling van het postoperatief verloop vergeleken met een voorspelling op basis van alleen klassieke factoren.

Advies voor klinici op grond van dit onderzoek is om preoperatief naast de klassieke risicofactoren ook parameters van fysieke fitheid te meten. Met deze gegevens is het mogelijk proactief patiënten te selecteren die baat kunnen hebben bij een behandeling die de fysieke fitheid van de patiënt voor en na de operatie optimaliseert.

Hoofdstuk 4 zoomt in op de ademhalingspijpen en introduceert een innovatieve manier om de ademspierfunctie te meten. Buik- en thoraxoperaties zijn de oorzaak van een extra functieverlies van het diafragma, de belangrijkste inademingsspijper. Hierdoor hebben vooral oudere patiënten een verhoogd risico op postoperatieve longcomplicaties. In een exploratieve studie hebben we adempatronen beoordeeld op hun regelmatigheid. De verwachting is dat patiënten met een onregelmatiger, complexer adempatroon beter herstellen van een operatie. Een eerste stap in dit onderzoek was te kijken naar geschikte parameters die personen met een verhoogd risico op een longcomplicatie onderscheiden van een referentiegroep zonder verhoogd risico. Hiervoor werden het onderscheidend vermogen van gebruikelijke lineaire (variabiliteit) en minder gebruikelijke non-lineaire (entropy) analyses van het adempatroon getoetst. In de dagelijkse klinische praktijk van de preoperatieve screening is hiervoor alleen een korte sample (3–5 minuten) van het

adempatroon beschikbaar. Een groep van zes jonge gezonde personen (referentiegroep) en een groep van tien personen met een verhoogd risico voor het krijgen van een post-operatieve longcomplicatie namen aan de studie deel. Zij voerden een ademtest uit met 70 ademcycli zonder externe weerstand. De variatiecoëfficiënten van de afstanden tussen de ademdeug en de amplitudes van de in- en uitademing verschilde niet significant tussen de controle- en de risicogroep. Een non-lineaire analyse via de sample entropy liet wel een significant verschil zien tussen de complexiteit van het adempatroon van de referentiegroep (mediaan 0.29; IQR 0.22–0.43) en de risicogroep (mediaan 0.19; IQR 0.14–0.24) ($p=0.03$). De conclusie is dat een non-lineaire analyse van een korte sample van het adempatroon een uitvoerbare en potentieel onderscheidende maat lijkt voor toepassing bij de preoperatieve risicostratificatie van patiënten die een zware operatie ondergaan die de ademfunctie aantast. Vervolgonderzoek moet de toegevoegde waarde van de non-lineaire analyses verder aantonen.

Na de observationele studies in de voorgaande hoofdstukken volgen in hoofdstuk 5 en 6 twee experimentele pilotstudies. Deze hebben de haalbaarheid onderzocht van preoperatieve training van de fysieke fitheid van oudere risicopatiënten.

In **hoofdstuk 5** hebben we in een pilotstudie de haalbaarheid en het potentiële effect van een training van de inademingsspieren op longcomplicaties (atelectase) onderzocht. Het onderzoek is uitgevoerd bij hoog-risicopatiënten die een operatie van een aneurysma van de buikslagader moesten ondergaan. Tweeëntwintig patiënten werden in een geblindeerde studie *at random* toegewezen aan de interventiegroep die een training van de inademingsspieren kregen of aan de controlegroep die de gebruikelijke preoperatieve zorg kregen. De patiënten konden de training goed uitvoeren en er waren geen nadelige bijwerkingen. De patiënten gaven in meerderheid aan dat de training een goede voorbereiding was op de operatie. Ondanks de randomisatie waren de patiënten in de interventiegroep onbedoeld significant ouder dan de patiënten in de controlegroep, respectievelijk 70 ± 6 jaren versus 59 ± 6 jaren ($p=0.001$). Toch waren er in de interventiegroep maar drie patiënten met een atelectase tegen acht patiënten in de controlegroep ($p=0.07$). Uit dit onderzoek trokken we de conclusie dat training van de inspiratiespieren goed door patiënten wordt getolereerd. Ondanks het feit dat het een pilotonderzoek betreft, was er een statistische trend dat de preoperatieve training de incidentie van atelectase bij patiënten na een zware buikoperatie vermindert.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we de haalbaarheid en potentiële effecten van een kortdurend preoperatief trainingsprogramma voor oudere patiënten op het klinisch herstel na de

operatie. In totaal 42 oudere patiënten (>60 jaar) die een oncologische buikoperatie moesten ondergaan, deden mee in deze *single* (voor de effectmeting) geblindeerde pilotstudie. Zij werden *at random* toegewezen aan een interventiegroep en controlegroep. De patiënten in de interventiegroep kregen een kortdurend intensief trainingsprogramma met als doel het verbeteren van spierkracht, aeroboom uithoudingsvermogen en functionele activiteiten. De controlegroep kreeg een bewegingsadvies voor thuis. De haalbaarheid van het trainingsprogramma was goed. Patiënten waren tevreden over het trainingsprogramma en voor 97% aanwezig op de trainingen. Zij ondervonden geen nadelige bijwerkingen van de training. Preoperatief verbeterde het uithoudingsvermogen van de inspiratiespiers significant (146 ± 160 Joule) vergeleken met de controlegroep (-44 ± 279 Joule) ($p < 0.01$). De andere testen van de fysieke fitheid lieten geen significante verschillen zien tussen de twee groepen. De in deze pilotstudie gevonden postoperatieve verschillen in longcomplicaties en opnameduur dienen in vervolgonderzoek met voldoende power op significantie te worden getoetst. Aparte aandacht verdient het contrast in het onderzoek waarin de controlegroep een bewegingsadvies ontving. Een *post hoc*-analyse liet een sterke en significante associatie zien tussen het activiteitsniveau (gemeten met de LAPAQ, een activiteitenvragenlijst) en postoperatieve longcomplicaties over beide groepen. De conclusie van dit onderzoek is dat een intensief trainingsprogramma vergeleken met een bewegingsadvies voor thuis de ademfunctie significant verbeterde. Dit pilotonderzoek is de basis voor een *single blind* studie met voldoende statistische power om effecten te toetsen van een patiëntspecifieke preoperatieve fysieke training op het klinisch beloop na een operatie.

Het afsluitende **hoofdstuk 7** geeft een beschouwende samenvatting en interpretatie van de resultaten van de vijf onderzoeken in dit proefschrift en aanbevelingen voor de toekomst, zowel voor de praktijk als voor wetenschappelijk onderzoek.

- Observationeel onderzoek geeft overtuigend bewijs dat preoperatieve fysieke fitheid en in het bijzonder fysieke activiteit zijn geassocieerd met het postoperatieve herstel van patiënten na buik- en thoraxchirurgie. Toevoeging van deze preoperatieve fysieke factoren aan de set van klassieke medische en demografische factoren maakt een betere voorspelling van het postoperatieve klinisch beloop mogelijk.
- Het experimentele onderzoek in dit proefschrift toont de haalbaarheid aan van een intensieve preoperatieve training voor ouderen en geeft een trend voor het effect van inspiratoire ademspiertraining op de incidentie

van postoperatieve longcomplicaties. De onderzoeken zijn ontstaan en uitgevoerd in de praktijksetting van een ziekenhuis waardoor resultaten direct toepasbaar lijken in de dagelijkse praktijk. Samenwerking met andere ziekenhuizen en universitaire centra biedt voor de toekomst mogelijkheden om te werken met grotere patiëntengroepen en meer fundamenteel onderzoek te doen.

Op basis van de resultaten van dit proefschrift en de literatuur bevelen we aan fysieke fitheid en fysieke activiteit een plaats te geven in de preoperatieve polikliniek. Het observationeel onderzoek dient zich in de toekomst mede te richten op de fysiologische werkingsmechanismen of rationale(s) achter het postoperatieve functieverlies. Dit is belangrijk voor het bepalen van de juiste gerichtheid en intensiteit van de preoperatieve training. De effecten van deze training moeten duidelijk worden in gerandomiseerde studies met voldoende statistische power.

De resultaten van deze en toekomstige onderzoeken zullen bijdragen aan de transitie van een medisch georiënteerde ziekenhuiszorg naar een zorg die zich ook richt op de functionele gezondheid van de patiënt.