

Legemidler i praksis

Postoperativ kvalme og oppkast

Postoperativ kvalme og oppkast er, ved siden av smerte, et av de hyppigste og mest plagsomme problemene hos pasienter etter kirurgiske inngrep. Forekomsten varierer fra mellom 20 % til over 80 % i løpet av første postoperative døgn, avhengig av tilgrunnliggende risikofaktorer og medikamentell eksponering. Selv om symptomene avtar spontant og fullstendig etter som tiden går, så kan postoperativ kvalme og oppkast medføre dehydrering, elektrolyttforstyrrelser, slapphet og betydelig subjektivt ubehag.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Johan Ræder

johan.rader@medisin.uio.no
Anestesiavdelingen
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Kvalme og oppkast er i utgangspunktet fysiologiske reflekser som skal beskytte oss mot inntak av giftig føde (1–4). Dette skjer enten ved at reseptorer i mage-tarm-kanalen aktiveres direkte eller ved at giftige stoffer som absorberes til blodbanen raskt aktiverer følsomme reseptorceller i hjernestammen, den såkalte kjemoreseptortriggersonen. Signaler fra disse cellene kan gå til cortex cerebri med opplevelse av kvalme eller til det nærliggende oppkastssenteret; med resulterende brekning eller oppkast.

I samme område i hjernestammen finner man også endepunktet for hjernenervene, herunder n. vagus som mottar stimuli fra hele mage-tarm-kanalen. Når summen av kvalmefremmende stimuli fra blodbane, hjernenerver og bevissthet inn til dette området i hjernen overstiger en viss terskel, så utløses symptomer. Nivået for denne terskelen varierer sterkt fra individ til individ. Behandling og profylakse tar særlig sikte på å begrense mengden innkomne stimuli, herunder endogen stimulering.

Årsaker og risikofaktorer

Årsaker og risikofaktorer kan grovt deles inn i faktorer knyttet til pasienten selv, til det kirurgiske inngrepet og til anestesiemetode og medikamentell behandling (ramme 1) (1–4).

Bruk av propofol til vedlikehold av intravenøs anestesi eller sedasjon ser ut til å beskytte i den første postoperative fasen. Motsatt vil all bruk av opioider; enten som etterlep fra bruk under anestesen eller som smertebehandling etter inngrepet, øke risikoen. Kan man redusere opioidbehovet postoperativt ved å optimalisere bruken av ikke-opioide analgetika eller ved å velge regionalanestesi i stedet for generell anestesi, reduseres risikoen for kvalme og oppkast.

Medikamentelle prinsipper

Det foreligger mange oversiktsartikler om det farmakologiske grunnlaget for medikamentell behandling (2, 3, 5). I kjemoreseptortriggersonen er det påvist reseptorer som kan påvirkes av endogene agonister som forsterker eller utløser kvalme eller oppkast: histamin, dopamin, serotonin, acetylkolin og opioider. De fleste antiemetika er derfor antagonist til en eller flere av disse reseptorene. Stort sett har de aktuelle legemidlene både profylaktisk og terapeutisk effekt, men forskjeller i effektprofil over tid gjør at de rangeres litt forskjellig avhengig av om man skal behandle eller forebygge (tab 1). Ingen antiemetika har fullgod effekt på alle pasienter, det beste man kan håpe på er effekt hos 20–50 % fra ett medikament. I dette ligger også innbakt en viss placeboeffekt og spontane svingninger i forløp. I en del tilfeller vil kvalme og oppkast gå hurtig over av seg selv. Ved manglende terapeutisk effekt hjelper det generelt ikke å øke dosen av samme medikament, det eneste man da oppnår er økt risiko for bivirkninger. Derimot kan man øke behandlingseffekten betydelig ved å kombinere forskjellige medikamentelle prinsipper. Ved å kombinere inntil 3–4 forskjellige medikamenter er det mulig å få god symptomlindring hos nesten alle pasienter.

Intravenøs dosering er mest effektivt både som behandling og profylakse. Mens profylakse godt kan gis som tablett eller mikstur, ligger det i sakens natur at peroral behandling av manifeste symptomer ikke er så enkelt å få til. Selv om rektal administrering generelt gir betydelig usikkerhet vedrørende absorpsjonshastighet og -mengde, kan stikkpiller i noen tilfeller være eneste aktuelle mulighet hos en pasient som brenner seg etter utskrivning.

Metoklopramid

Metoklopramid er i hovedsak en dopaminantagonist ved vanlig dose. Standarddosering hos voksne er 10–20 mg intravenøst, som kan gjentas inntil tre ganger daglig. Samme dose kan også gis per os (tablett eller mikstur), intramuskulært eller rektalt. Varigheten av effekten fra en dose er maksimalt 6–10 timer, ofte kortere. Skal midlet brukes som profylakse, bør man gi 20 mg ved avslutning av kirurgi og ikke forvente effekt utover de første 3–6 timene. I angitt dosering er bivirkninger sjeldne, men omfatter ekstrapyramidale bevegelser, akutt dystoni, uro og dysfori.

Nevroleptika

Nevroleptika virker også dopaminantagonistisk, og enkelte av dem har antihistaminerge og antikolinerge effekter. Problemet med en del nevroleptika er knyttet til samtidig sedasjon, noe som er lite ønsket i den tidlige postoperative fasen. Man har derfor konsentrert seg om haloperidol (1,25–2,5 mg intravenøst), som gir lite sedasjon, og særlig droperidol som har vist seg effektivt i doser helt ned til 0,67–1,25 mg intravenøst hos voksne. Effekten av en dose droperidol holder seg i ett døgn. Midlet er derfor mye brukt som profylakse. Bivirkninger er sjeldne; ekstrapyramidale bevegelser kan ses, mens sedativ effekt knapt kan måles i de aktuelle dosene. Urolig nattesøvn etter enkelt-dose er beskrevet, likeledes meget sjeldne arytmier. Dixyrazin (10 mg per os) kan være et peroralt alternativ, likeledes proklorperazin eller perfenazin. Førstnevnte finnes også som stikkpille.

Serotoninantagonister

Antagonister mot serotoninreseptor type 3 (5-HT₃-antagonister) er effektive ved både postoperativ og cytotatitiskindusert kvalme og oppkast, men har liten effekt mot bevegelsessyke. Bortsett fra enkelte lette tilfeller

! Hovedbudskap

- Postoperativ kvalme og oppkast er i noen grad forutsigbart
- Det finnes en rekke legemidler som kan brukes profylaktisk eller terapeutisk
- Hvis et legemiddel ikke hjelper, skal to eller flere midler kombineres

Tabell 1 Oversikt over medikamentell profylakse og behandling ved postoperativ kvalme og oppkast

Medikament	Anslag	Virketid	Effekt ved profylakse	Effekt ved behandling
Metoklopramid	hurtig	3–6 timer	+ (kortvarig)	++
Nevroleptika	hurtig	12–24 timer	+++	+++
5-HT ₃ -antagonist (serotoninantagonist)	hurtig	18–24 timer	+++	+++
Kortikosteroider	flere timer	≥ 24 timer	+++	(++) (sent innsettende)
Efedrin	hurtig	1–3 timer	++ (subkutant eller intramuskulært)	++ (intravenøst)
Antihistamin	hurtig	8–24 timer	+(+)	+(+)
Antikolinergika (skopolamin; injeksjon)	hurtig	6–12 timer	++	++

av hodepine eller mageknip har de lite bivirkninger, men prisen er høyere enn for alternative antiemetika. De er effektive både som profylakse og behandling. Effekt av en dose holder i inntil ett døgn. Ondansetron (4 mg intravenøst eller per os for profylakse og

1–2 mg intravenøst for behandling) er mest brukt og undersøkt. Også bruk av granisetron og tropisetron er godt beskrevet og nok så likeverdige i de fleste henseende.

Kortikosteroider

Det er relativt ny viten at enkeltdoser med rene glukokortikosteroider har en god og langvarig effekt ved postoperativ kvalme og oppkast, nesten uten at bivirkninger er beskrevet. Virkningsmekanismen er diskutert og til dels ukjent. Effekten er tregt innsettende over flere timer. Steroider egner seg derfor best som profylakse gitt preoperativt eller ved starten av anestesi. Mest brukt og dokumentert er deksametason, 4 mg gitt intravenøst til voksne, men også betametason og metylprednisolon i ekvipotente doser kan være gode alternativer.

Efedrin

Også for efedrin er effektmekanismen diskutert. Enkelte mener hovedeffekten er å motvirke blodtrykksfall og kvalme ved bevegelser og mobilisering, men nyere studier viser at effekten er til stede også uavhengig av svingninger i blodtrykket. Gitt intravenøst, 5–10 mg til voksne, er effekten kortvarig, mens en noe større dose (0,5 mg/kg) satt subkutant eller intramuskulært har profylaktisk effekt i opptil tre timer.

Antihistaminer

For at antihistaminer skal ha antiemetisk effekt, ser det ut til at de bør kunne penetrere blod-hjerne-barrieren. Dette innebærer at det er de tradisjonelle, sedativt virkende antihistaminene som brukes på denne indikasjonen: prometazin, hydroksizin og cyklizin. Mens antihistaminer har god effekt på ren bevegelsesindusert kvalme, er bruken postoperativt mindre utbredt, delvis fordi munntørhet og sedasjon er uønskede bivirkninger i den postoperative fasen. Effekten synes også mer usikker på denne indikasjonen enn for de andre midlene nevnt ovenfor.

Antikolinergika

Som for antihistaminer gjelder at det er de sedativt, sentraltvirkende midlene som har

antiemetisk effekt. Mest brukt har vært skopolamin, enten som plaster eller til injeksjon. I Norge har kombinasjon morfin/skopolamin som tungt sederende premedikasjon forut for kirurgiske inngrep vært vanlig. Denne bruken er på retur, fordi skopolamin gir kraftig munntørhet og langvarig sedasjon samt ikke helt forhindrer at enkelte blir kvalme av morfinkomponenten.

Profylaktisk og terapeutisk bruk

Første tiltak kan være å justere anestesi- og analgetikaopplegget (6, 7). Videre anbefales det å bruke profylakse når tre eller flere viktige risikofaktorer for postoperativ kvalme og oppkast foreligger (ramme 1). Risikoen for kvalme vil da være mer enn 40 % uten profylakse. Ved 3–4 risikofaktorer kan man bruke enten droperidol, deksametason eller serotoninantagonist, ved 4–5 risikofaktorer eller flere bør man kombinere to eller tre av disse prinsippene. Generelt er profylakse mest effektivt når det gis ved avslutning av inngrepet; unntatt er kortikosteroider, som bør gis ved oppstart eller tidligere.

Ved symptomgivende kvalme eller oppkast postoperativt skal man først utelukke hypoksi, hypotensjon, væskemangel, ventrikkelsonde og/eller angst som mulige årsaksfaktorer. Etter å ha korrigert disse, er det vanlig å starte behandling med metoklopramid og ev. efedrin. Hvis dette ikke hjelper, bør man gå videre med enten nevroleptika eller serotoninantagonist, ev. begge. Prinsipielt bør man gi andre midler enn dem pasienten har fått profylaktisk, for å få en optimal, multimodal effekt på forskjellige reseptorer.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har deltatt i to multisenterstudier med serotoninantagonisten Zofran, som er produsert av GSK, og har samarbeidet med GSK om et kurs i intravenøs anestesi.

Litteratur

1. Watcha MF, White PF. New antiemetic drugs. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33: 1–20.
2. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. I: Donnerer J, red. *Antiemetic therapy*. Basel: Karger, 2003: 121–60.
3. Ræder JC. Postoperativ kvalme og oppkast. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 1526–30.
4. Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anaesth* 2004; 51: 326–41.
5. Tramer MR. Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 693–701.
6. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2441–51.
7. Trope A, Ræder JC. Kan postoperativ kvalme og oppkast forutsies? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2423–6.

Ramme 1

Risiko- og årsaksfaktorer for postoperativ kvalme og oppkast. For hvert punkt merket * kan man gi ett poeng og lage en enkel risikoskåre

Pasientbetingede

- Kvinne*
- Ikke-røyker*
- Individuell, genetisk*
 - Bevegelsessyke (mer enn middels)
 - Postoperativ kvalme og oppkast ved tidligere inngrep
- Andre: Lav alder, angst, dehydrering, hypotensjon

Kirurgiske inngrep med økt risiko*

- Intraabdominal kirurgi (inkludert laparoskopi og åpen gynekologi)
- Mellomørekirurgi
- Strabismekirurgi
- Tonsillektomi
- Kirurgi i ansikt, kjeve eller hals (unntatt thyreoideakirurgi)
- Langvarig, invasiv kirurg
- Inngrep med bruk av ventrikkelsonde

Anestesi/medikamentell håndtering

- Inhalasjonsanestesi* (spesielt isofluran, sevofluran, desfluran)
- Opioid effekt postoperativt*
- Neostigminreversering av muskelrelaksantia
- Hypoksi
- Hypotensjon
- Dehydrering