

- (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89
- Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD004096.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004096.pub2.
 - Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD004095.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD004095.pub2.
 - Scheen AJ, Finer N, Hollander P. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
 - Heine RJ, van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin Glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 143:559-69.

Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning

Overlæge Peter Ahlburg & overlæge Jens Ole Dich Nielsen

Århus Sygehus, Dagkirurgisk Center, Anæstesiaafdelingen, og
Regionshospitalet Viborg, Anæstesiaafdelingen

MDer har i de senere år været meget fokus på postoperativ kvalme og opkastning (PONV). PONV er en meget generende bivirkning efter anæstesi, og den hindrer mobilisering og peroral fødeindtagelse. PONV er et komplekst problem. Der er nogle patientrelaterede risikofaktorer, ligesom valget af anæstesi og smertebehandling har stor betydning. Et stort antal stoffer har været anvendt som profylakse. Mængden af litteratur er enorm, og det kan være svært at få et overblik. Der er tidligere skrevet systematiske *reviews*, men ofte har der været fokus på enkelte stoffer. Formålet med denne Cochrane-analyse er at give en fuldstændig gennemgang af litteraturen vedrørende alle studerede stoffer. Der ses udelukkende på forebyggelse af PONV, ikke på behandling af eksisterende PONV.

Cochrane-analysen

Der er i analysen søgt alle relevante steder efter undersøgelser, hvori man sammenligner behandling versus placebo, behandling versus ingen behandling eller sammenligner forskellige stoffer. Som udkomparameter er brugt kvalme, opkastning eller kvalme, opkastning og behandling af gennembrudssymptomer [1]. Der skelnes ikke mellem tidlig og sen PONV, ligesom der ikke tages højde for dosis. Alle data *pooles*. Ved undersøgelser med flere grupper indgår resultaterne flere gange, men vægtes således, at et resultat med 12 ud af 42 med PONV reduceres til seks ud af 20, hvis resultaterne indgår to gange.

Man inkluderede i alt 737 studier med i alt 103.237 personer. Data fra børn og voksne *pooles*. Der er kun foretaget beregning af gruppernes størrelse i 276 ud af 737 studier. I 535 studier blev der ikke redegjort for allokeringen. Behandlingen var ikke blindet for den undersøgende læge i 102 studier. I 512 studier ud af 737 blev der analyseret ud fra *intention to treat*. I 502 undersøgelser blev der redegjort for resultaterne fra alle

deltagere, mens der i 231 undersøgelser manglede opfølgning for nogle deltagere. I 159 studier manglede der en kontrolgruppe.

Der er således tale om meget inhomogene undersøgelser af vekslende kvalitet. Hvorledes dette påvirker resultaterne er svært at sige.

I alt 60 lægemidler indgik i analysen. Der blev analyseret for betydningen af køn, alder og doseringstidspunkt. Dette gav en lang række delanalyser. Alle resultater kan ikke medtages her.

De vigtigste resultater er, at i alt otte stoffer har forebyggende effekt på PONV: cyclizin, dexamethason, dolasetron, granisetron, droperidol, ondansetron, tropisetron og metoclopramid. Den relative risiko (RR) mod placebo lå på 0,6-0,8. Man finder ingen sikre forskelle mellem effekten af de enkelte stoffer formentlig på grund af publikationsbias eller dårlig kvalitet af de sammenlignende studier.

Køn, alder og type af kirurgi havde ingen indflydelse på resultaterne. Der opnås tilsyneladende en additiv effekt ved kombinationsbehandling.

Neostigmin øger risikoen for PONV. Man finder kun få bivirkninger. Således øger neostigmin risikoen for svimmelhed, droperidol risikoen for døsighed og ondansetron risikoen for hovedpine.

Styrker og svagheder

Analysen er meget omfattende og er den største af sin art. Der er søgt relevante steder, og et stort materiale er samlet. Der forsøges at *poole* data. Mange af undersøgelserne er heterogene i deres design. PONV er meget kompleks med mange betydende faktorer. Normalt skelnes der mellem tidlig og sen PONV. I denne undersøgelse samles data. Dette kan påvirke resultaterne. Der skelnes ikke mellem de forskellige doseringer af de enkelte stoffer. Således kan der være medtaget studier, hvori et stof gives i for lille dosis. I andre metaanalyser har man f.eks. påvist effekt af 4 mg og 8 mg ondansetron, men ikke af 1 mg. Der er ikke redegjort for andre betydende faktorer som brugen af inhalationsmiddel eller mængden af postoperativ opioid i grupperne.

Abstract

Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting*Carlisle JB, Stevenson CA**The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4
Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD004125.pub2. This version
first published online: 19 July 2006 in Issue 3, 2006.**Date of Most Recent Substantive Amendment: 15 May 2006.**This record should be cited as: Carlisle JB, Stevenson CA.
Drug for preventing postoperative nausea and vomiting.
The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue
3. Art. No.: CD004125. DOI: 10.1002/14651858.
CD004125.pub2.***Background**

Drugs can prevent postoperative nausea and vomiting, but their relative efficacies and side effects have not been compared within one systematic review.

Objectives

The objective of this review was to assess the prevention of postoperative nausea and vomiting by drugs and the development of any side effects.

Search strategy

We searched The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library, Issue 2, 2004), MEDLINE (January 1966 to May 2004), EMBASE (January 1985 to May 2004), CINAHL (1982 to May 2004), AMED (1985 to May 2004), SIGLE (to May 2004), ISI WOS (to May 2004), LILAC (to May 2004) and INGENTA bibliographies.

Selection criteria

We included randomized controlled trials that compared a drug with placebo or another drug, or compared doses or timing of administration, that reported postoperative nausea or vomiting as an outcome.

Data collection and analysis

Two authors independently assessed trial quality and extracted outcome data.

Main results

We included 737 studies involving 103,237 people. Compared to placebo, eight drugs prevented postoperative nausea and vomiting: droperidol, metoclopramide, ondansetron, tropisetron, dolasetron, dexamethasone, cyclizine and granisetron. Publication bias makes evidence for differences among these drugs unreliable. The relative risks (RR) versus placebo varied between 0.60 and 0.80, depending upon the drug and outcome. Evidence for side effects was sparse: droperidol was sedative (RR 1.32) and headache was more common after ondansetron (RR 1.16).

Authors' conclusions

Either nausea or vomiting is reported to affect, at most, 80 out of 100 people after surgery. If all 100 of these people are given one of the listed drugs, about 28 would benefit and 72 would not. Nausea and vomiting are usually less common and, therefore, drugs are less useful. For 100 people, of whom 30 would vomit or feel sick after surgery if given placebo, ten people would benefit from a drug and 90 would not. Between one to five patients out of every 100 people may experience a mild side effect, such as sedation or headache, when given an antiemetic drug. Collaborative research should focus on determining whether antiemetic drugs cause more severe, probably rare, side effects. Further comparison of the antiemetic effect of one drug versus another is not a research priority.

I studier, hvori der gives kombinationer af stoffer, f.eks. dexamethason og ondansetron versus dexamethason, er resultaterne medtaget som ondansetron versus placebo. Dette vil være forkert, såfremt der er en synergistisk effekt mellem dexamethason og ondansetron.

Der er medtaget studier med mangelfuld blinding eller manglende beregning af de undersøgte gruppers størrelse. Børn og voksne blev analyseret samlet uden sikkerhed for, at der blev givet sammenlignelige doser.

Metoden med at dele grupperne med to, såfremt resultaterne indgår to gange er tvivlsom.

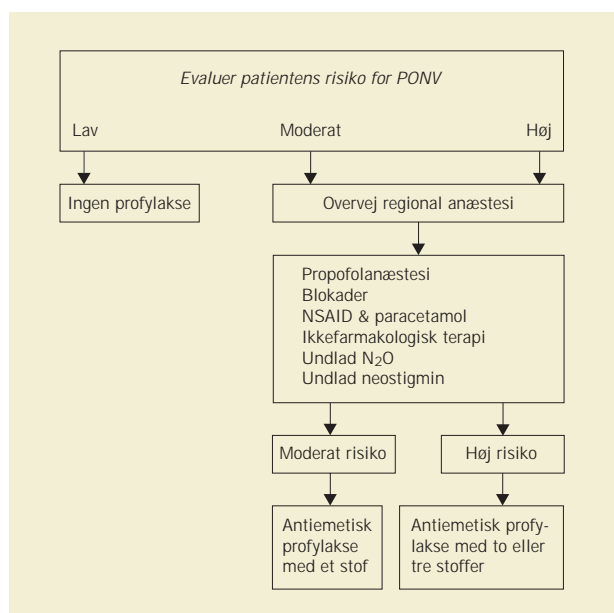
Der er store svagheder ved analysen. En klart større kritisk gennemgang af studierne før de inkluderes i Cochrane-analy-

ser er nødvendig. Som følge af, at alt er medtaget, må resultaterne vurderes med forsigtighed.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

I en nylig publiceret dansk artikel har man gennemgået den eksisterende litteratur og er kommet med anbefalinger af, hvorledes PONV bør håndteres [2]. Disse er i tråd med andre internationale retningslinjer [3, 4].

Denne Cochrane-analyses resultater adskiller sig på et punkt fra resultaterne af andre analyser. I en tidligere meta-analyse har man fundet, at metoclopramid ikke havde effekt på postoperativ kvalme og havde en beskedne effekt på postoperativ opkastning, *numbers needed to treat* (NNT) var ca.



Figur 1. Algoritme i forbindelse med profylakse mod postoperativ kvalme og opkastning. Oversat fra Gans Consensus Guideline [3]. Risiko for postoperativ kvalme og opkastning (PONV) kan vurderes ud fra *Apfels* risikoscore [8]. Risikovurdering kan være: 1) lav: 1-2 risikofaktorer, 2) moderat: 2-3 risikofaktorer og 3) høj: 3-4 risikofaktorer. NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer.

ti [4, 5]. At der er denne forskel kan skyldes, at der i Cochrane-analysen er medtaget flere studier af mangelfuld kvalitet, data blev *poolts*, uden at der blev skelet til dosis, og at der ikke blev skelnet mellem tidlig og sen PONV. I den internationale konsensus anbefaler man ikke metoclopramid, medmindre der er tale om tilstande med forsinket ventrikeltømmning [3]. Metoclopramid er her typisk givet som doser på 10 mg intravenøst eller 20 mg rektalt. Måske er der tale om insufficente doser, idet man i nye undersøgelser har fundet effekt af 25 mg og 50 mg givet intravenøst i kombination med dexamethason 8 mg [6]. Dog ser man bivirkninger i form af takykardi og hypotension hos 13-18%. Vi mener, at man, indtil yderligere forskning foreligger, bør anvende andre stoffer end metoclopramid til forebyggelse af PONV.

Neostigmin er for nylig blevet grundigt undersøgt i en metaanalyse [7]. Her fandt man i modsætning til i denne Cochrane-analyse, at neostigmin givet sammen med enten atropin eller glycopyrron ikke øger risikoen for PONV. Da neostigmin som hovedregel gives sammen med enten atropin eller glycopyrron, må man frikende stoffet fra at øge risikoen for PONV.

Hvilket stof skal man så anvende? Med den viden, der foreligger nu, skal man foretage en præoperativ vurdering af den enkelte patients risiko i forhold til den aktuelle kirurgi. Til hjælp kan bruges en simpel scoring udviklet af *Apfel* [8]. Denne er verificeret i prospektive undersøgelser. Heri har man fundet, at risikofaktorer efter inhalationsanæstesi er det at være kvinde, anamnese med transportsyge, at patienten er

ikkeryger, eller at patienten har behov for postoperative opioider. Sensitiviteten og specificiteten er dog kun omkring 0,7, så scoringen bør kun være en del af risikovurderingen. Brugen af inhalationsanæstesi er en risikofaktor i sig selv [9], og propofolanæstesi reducerer denne risiko med en NNT på 5-6 og kun i de første seks postoperative timer.

Bivirkningerne ved profylakse mod PONV er sjældent alvorlige, men bør alligevel tages med i betragtning. Ondanstetron kan medføre hovedpine, og droperidol kan medføre dødsghed.

Sammenfattende må man sige, at Cochrane-analysen har meget store svagheder. Der er ikke taget konsekvens af manglende blinding og allokering. Alle studier er taget ukritisk med i det meget store antal analyser, der er foretaget.

Cochrane-analysen ændrer ikke på rekommandationerne fra de tidligere både danske og udenlandske anbefalinger [2, 3]. Alle patienters risiko for PONV bør evalueres præoperativt. Man bør ikke anvende profylakse til alle patienter, idet gevinsten vil være meget lille hos patienter med lav risiko [2]. Hos patienter med mellem og høj risiko bør man minimere risikoen ved anvendelse af regional analgesi, hvor dette er muligt. Ellers gives der en anæstesi med mindst risiko for PONV, dvs. en total intravenøs anæstesi, en opioidbesparende postoperativ analgesi med lokalanalgetika og perifert virkende analgetika som basis. Patienter med moderat risiko for PONV bør have profylakse med mindst et stof, og patienter med høj risiko for PONV bør have profylakse med mindst to stoffer [2, 3]. Disse rekommandationer fremgår af **Figur 1**.

I fremtidige studier bør man fokusere på sammenligningen af kombinationer af de virksomme stoffer.

Korrespondance: *Peter Ahlburg*, Dagkirurgisk Center, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: peter@as.aaa.dk

Antaget: 14. december 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. The Cochrane database of Systematic reviews 2006 issue 3 art no: cd004125.
- Nielsen JOD, Ahlburg P. Postoperativ kvalme og opkastning. Ugeskr Læger 2006;168:40-3.
- Gan TJ, Meyer T, Apfel CC et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71.
- Tramér MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:4-13.
- Henzi I, Walder B, Tramér MR. Metoclopramide in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomised, placebo controlled studies. *Br J Anaesth* 1999;83:761-71.
- Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: a randomised double blind multicenter trial. *BMJ* 2006;333:324-30.
- Cheng CR, Sessler D, Apfel CC. Does Neostigmine produce clinically important increase in postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2005;101:1349-55.
- Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
- Apfel CC, Kranke P, Katz MH et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomised controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002;88:659-68.