

PONV end ondansetron alene. Der er helt klart behov for yderligere studier til at belyse mulighederne for kombination af P6-stimulation og medikamentelle antiemetika. Desuden skal det undersøges, hvorledes stimulation gives optimalt, hvor lang tid og på hvilken måde? Skal der påbegyndes præoperativt, og hvor længe skal man fortsætte?

Sammenfattende må man sig, at P6-stimulation versus placebo er dårligt belyst, idet kvaliteten af studierne er dårlig, og der mangler sammenlignende studier med andre farmaka specielt i multimodal profylakse, for at man kan anbefale P6-stimulation i almindelig klinisk daglig praksis. Man kan kun opfordre til at lave velgennemførte kliniske studier til yderligere belysning af effekten af P6-stimulation på PONV-risiko.

Indtil disse studier foreligger, må vi anbefale, at man i den daglige kliniske rutine følger strategien fra en nyere dansk statusartikel [1].

Korrespondance: Peter Ahlburg, Anæstesi og Intensiv Afdeling, Dagkirurgisk Center, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: Peter@as.aaa.dk

Antaget: 11. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Nielsen JOD, Ahlburg P. Postoperativ kvalme og opkastning. PONV. Ugeskr Læger 2006;168:40-3.
2. Apfel CC, Läärä E, Koinuranta M et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
3. 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.
4. Tramér MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:14-9.
5. Alkaissi A, Gunnarsson H, Johnsson V et al. Disturbing post-operative symptoms are not reduced by prophylactic antiemetic treatment in patients at high risk of post-operative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:761-71.
6. Lee A, Done ML. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for prevention postoperative nausea and vomiting. The cochrane database of Systematic reviews 2004, issue 3. Art. No: CD 003281. pub 2.
7. Schlager A, Offer T, Baldissera I. Laser stimulation of acupuncture point P6 reduces postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:529-33.
8. Agarwal A, Bose N, Gaur A et al. Acupressure and Ondansetron for postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 2002;49:554-60.
9. White PF, Issioui T, Hu J et al. Comparative efficacy of acustimulation (relief-band) versus ondansetron (Zofran) in combination with droperidol for preventing nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2002;97:1075-81.
10. Wang SM, Kain ZN. P6 acupoint injections are as effective as Droperidol in controlling early postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology* 2002;97:359-66.

Postoperativ kvalme og opkastning

Overlæge Jens Ole Dich Nielsen & overlæge Peter Ahlburg

Viborg Sygehus, Anæstesiafdelingen, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Anæstesiafdelingen

Postoperativ kvalme og opkastning (PONV) er en af de almindeligste bivirkninger i forbindelse med anæstesi og kirurgi. Den er altid forbigående, kan reduceres med profylakse/behandling og bliver aldrig til en kronisk tilstand. Alligevel er det en frygtet tilstand hos patienterne. I et amerikansk studie fandt man, at patienterne var villige til at betale 100 dollars for at undgå PONV. Omkring 1% af de ambulante patienter bliver indlagt pga. PONV. Litteraturen om PONV er mangfoldig. I løbet af de seneste ti år er der publiceret over 1.000 artikler om emnet. For nylig har *Tramér* [1, 2] sammenstillet 30 systematiske review om PONV. Ydermere er der udkommet konsensusretningslinjer [3], og for første gang har man i en stor, kontrolleret undersøgelse klarlagt fordelene ved kombinationsbehandling af antiemetika [4].

Vi vil forsøge at gøre status over den nyeste litteratur.

Under hjernens fjerde ventrikel findes tæt forbundne områder, der spiller en stor rolle for PONV: area postrema,

nucleus tractus solitarius, kemoreceptor-trigger-zonen (CTZ) og opkastningscentret. I disse områder ligger receptorer, der er vigtige for PONV-udviklingen. De vigtigste receptorer er serotonerge (5 HT₃), dopaminerge, kolinerge og histamin-1-følsomme. NK-1-receptoren er under udforskning.

Vore antiemetika er overvejende rettet mod disse receptorer. Seks farmakologiske grupper har effekt: phentiazinderivater, antihistaminer, antikolinergika, butyrophenoner, serotoninantagonister og endelig kortikosteroider, som ikke er knyttet til nogen receptor [5].

Phentiazinderivater, antihistaminer og antikolinergika anvendes i meget begrænset omfang, mest pga. bivirkninger i form af mundtørhed, ekstrapyramidale symptomer og sedation. I Sverige har der dog i årevis været tradition for at bruge phentiazinderivatet dixyrazin.

Butyrophenoner

Butyrophenoner virker overvejende via den dopaminerge receptor. Haloperidol kan anvendes. Dokumentationen er dog sparsom.

Droperidol har gennem tiderne næsten udelukkende været anvendt inden for anæstesiologien. Som anæstetikum anvendes det ikke længere, men har fundet sin plads i profylaksen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

og behandlingen af PONV. Et meget anvendt navn er dehydrobenzperidol (DHB). Der er god dokumentation for profylaktisk anvendelse og nogen dokumentation for behandling af opståede symptomer. Data tyder på, at effekten på postoperativ kvalme er større end effekten på opkastning. Effekten af de laveste doser er kortvarig. I de rekommanderede doser er bivirkningshyppigheden lav. Således er hyppigheden af ekstrapyramidale symptomer en ud af 400. Sedering er sjældent forekommende, og effekten på PONV er sammenlignelig med effekten af ondansetron.

Serotoninantagonister

Serotoninantagonister virker overvejende via 5-HT₃-receptoren. Ondansetron, granisetron og tropisetron er tilgængelige i Danmark. Der er intet, der tyder på, at der er forskel i setronernes potentiale mod PONV [3]. Ondansetron er dog mest anvendt. Der er god dokumentation for både profylakse og behandling. Data tyder på, at effekten er større på postoperativ opkastning end på kvalme. Bivirkningshyppigheden er lav i de rekommanderede doser. Hovedpine og eleverede leverenzymers ses i henholdsvis en ud af 36 og en ud af 31 tilfælde.

Glukokortikoider

Dexamethason og betamethason mindsker PONV, når de gives profylaktisk. Dexamethason er bedst evalueret. Den eksakte virkningsmekanisme er ukendt [5]. Tidspunktet for indgift i forhold til anæstesi og operation er vigtig. Indgift ved anæstesiens indledning er mest effektiv som profylakse mod tidlig PONV. I de foreliggende studier er der ikke set bivirkninger efter den rekommanderede profylaktiske enkeltdosis, men bedømmelse af bivirkninger har dog ikke været det primære mål med studierne. Ydermere har patienterne været selekterede. Således er patienter med f.eks. diabetes og gastrointestinale sygdomme blevet ekskluderet (Figur 1).

Profylakse eller postoperativ behandling

Profylakse skal ses i lyset af, at alle profylaktiske midler har bivirkninger [6]. Det er derfor vigtigt at fokusere på risikogrupper, idet lavrisikopatienter er bedre tjent med en afventende holdning og behandling af PONV postoperativt. Naturligvis bør der tages individuelle hensyn, afhængig af vigtigheden af at undgå PONV. F.eks. bør patienter, der vækkes efter kæbekirurgi med fikserede kæber, have profylakse mod PONV uanset risikogrube.

Identificering af risikopatienter

Apfel [7] udarbejdede en risikoscore for PONV (se boks). Denne scoring er senere blevet valideret i flere andre studier. Man fandt fire prædiktorer for PONV efter inhalationsanæstesi nemlig: kvindekøn, anamnese på transportsyge eller PONV, ikkerygning og postoperativ brug af opioid. Hvis ingen, en, to, tre eller fire risikofaktorer var til stede var incidensen af PONV henholdsvis 10%, 21%, 39%, 61% og 79%.

Scoringssystemet er et blandt flere, som er blevet evalueret ligeværdige. *Apfels* scoring udmærker sig ved sin simpelhed. En scoring af denne type er dog behæftet med en del usikkerhed. Sensitiviteten og specificiteten er på 70-75%, og der skelnes ikke mellem kvalme og opkastning. Alligevel kan en scoring være en af faktorerne, der bidrager til et rationelt valg af anæstesimethode.

Type af operation er en usikker risikofaktor, men der er god evidens for en sammenhæng mellem PONV og hysterektomier hos voksne og for øre-næse-hals-indgreb samt strabismuskirurgi hos børn. Desuden spiller operationsvarigheden en rolle. Inhalationsanæstesi er en uafhængig risikofaktor.

Reducer risikofaktorer for PONV

Hos moderat- eller højriskopatienter (≥ 2 risikofaktorer) kan en anæstesi med propofol som induktion og infusion anvendes. Induktion alene med propofol er ikke tilstrækkelig.

For at reducere forbruget af postoperativt opioid bør blokader anvendes i al den udstrækning, indgrebet tillader. Af samme grund bør nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og paracetamol tages i brug. Neostigmin i dosis 2,5 mg til voksne kan inducere PONV, hvorfor nervestimulering bør anvendes rutinemæssigt ved brug af nondepolariserende muskelrelaksantia, således at revertering kan undgås. Såfremt man finder det nødvendigt at anvende inhalationsanæstetika, bør mængden holdes nede på det absolut nødvendige, da der i enkelte studier er antydnet et dosis-respons-forhold mod PONV.

Profylakse til voksne

Ondansetron	4-8 mg
Granisetron	1 mg
Tropisetron	2 mg
Droperidol	0,625-1,25 mg
Dexametason	4-8 mg ^a
Haloperidol	0,5-2 mg
Promethazin	12,5-25 mg
Dixyrazin	10 mg

Profylakse til børn

Ondansetron	50-100 µg/kg
Droperidol	20-50 µg/kg
Dexamethason	150 µg/kg

Behandling

Ondansetron	1 mg (voksne)
Tropisetron	0,5 mg (voksne)
Granisetron	0,1 mg (voksne)
Alle andre stoffer	Profylaktiske doser ^b

- Dexamethason gives med fordel ved anæstesiens start. Øvrige stoffer gives ved operationens afslutning.
- Bortset fra dokumentationen for setroner til voksne, findes der kun yderst sparsomme undersøgelser for de øvrige stoffer. Promethazin og dixyrazin er lidet anvendt i Danmark.

Figur 1. Dosisforslag til både profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Profylakse med antiemetiske midler

De foretrukne midler er setroner (ondansetron, tropisetron og granisetron), droperidol (DHB) og dexamethason. Ingen af disse midler kan betragtes som guldstandard, men givet til højrisikopatienter har de en *number needed to treat* (NNT) på omkring fem. Ved kombination af disse midler er der evidens for, at ondansetron + droperidol og ondansetron + dexamethason og droperidol + dexamethason reducerer PONV-incidensen yderligere.

For nylig er resultaterne af en stor kontrolleret multicenterundersøgelse, der inkluderer 5.199 patienter, blevet publiceret [4]. Man så her på effekten af ondansetron 4 mg eller ej, dexametason 4 mg eller ej, droperidol 1,25 mg eller ej, propofol eller inhalationsanæstesi, N₂O/O₂ eller atm luft/O₂ og fentanyl eller remifentanyl. Der var ingen forskel på virkningen ved remifentanyl- og fentanylanæstetier. Dette kan muligvis skyldes, at remifentanylgruppen fik morfin 0,05 mg/kg eller ækvivalent opioid ved slutningen af operationen. Ud fra et praktisk klinisk synspunkt er dette imidlertid nødvendigt, hvis ikke man kan sikre postoperativ analgesi med blokader.

Hvert af midlerne ondansetron, dexamethason og droperi-

Apfels risikoscore

Faktorer:

1. Kvindekøn
2. Transportsyge eller tidligere PONV
3. Ikke rygere
4. Brug af opioid postoperativt

Antal faktorer	PONV-incidens (%)
0	10
1	21
2	39
3	61
4	79

PONV = postoperativ kvalme og opkastning

dol gav en uafhængig relativ sænkning af PONV på ca. 26%, mens propofol og atm. luft/O₂ gav en uafhængig relativ sænkning på henholdsvis 19% og 12%. Stort set kan man altså sige, at lægges de to sidste tiltag sammen, fås der fire uafhængige måder, som hver især giver en relativ reduktion af PONV på ca. 26%. Hvis man har en højrisikogruppe for PONV (risiko f.eks. 80%) giver en intervention altså en risikoreduktion til 59%, to interventioner en reduktion til 44%, tre interventioner en reduktion til 32% og fire interventioner en reduktion til 24%. Den absolutte reduktion er størst i starten (20%, NNT = 5) og mindst ved fjerde intervention (8%, NNT = 13). Rimeligheden i fjerde intervention er diskutabel set i lyset af, at behandling af PONV også er effektiv.

Ved en moderat PONV-risiko på 40% (to risikofaktorer) giver første intervention en reduktion til 30% og anden interventionen en reduktion til 22%. Anden reduktion har altså en NNT på 13, hvorfor rimeligheden igen kan diskuteres.

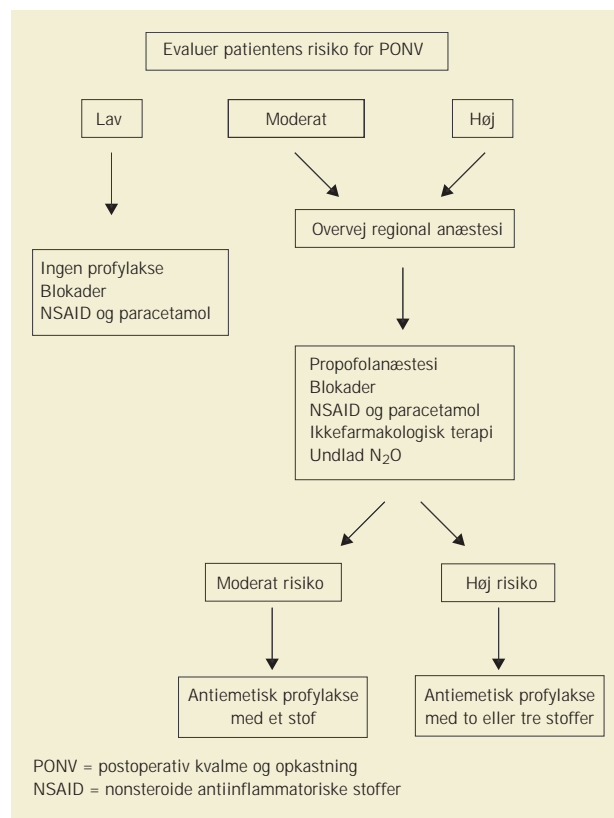
Akupunkt P6-stimulation

Dette punkt er beliggende 4 cm proksimalt for håndledets bøjefure mellem flexor carpi radialis- og palmaris longus-senerne. I et nyligt publiceret systematisk Cochrane-review sandsynliggøres det, at stimulation i dette punkt signifikant reducerer PONV [8]. Der var dog en del problemer med studierne i denne oversigt. Blandt andet var perioden for stimulation meget varierende, observationsperioden svingede fra to timer til 48 timer, og blindingen var ikke adækvat. Før kontrollerede studier foreligger, bør konklusionen nedtones, hvilket oversigtens forfattere også gør.

Behandling af PONV

Venter man med profylakse, hvilket anbefales til lavrisikogrupper, sikrer man sig, at kun patienter, som har brug for antiemetiske midler, får det. De eneste stoffer, som er nøje undersøgt i randomiserede studier er setronerne med NNT-værdier omkring 3-5 for at forhindre yderligere PONV i op til 24 timer [9]. Dosis for ondansetron er 1 mg, for tropisetron 0,5 mg og for granisetron 0,1 mg givet intravenøst (i.v.).

Droperidol som PONV-behandling bygger på små studier



Figur 2. Algoritme om beslutningsprocessen i forbindelse med profylakse mod postoperativ kvalme og opkastning. Oversat efter TJ Gans Consensus Guidelines [3]. Risiko for PONV kan vurderes ud fra Apfels risikoscore. Risikoevaluering kan være: Lav 1-2 risikofaktorer, moderat 2-3 risikofaktorer og høj 3-4 risikofaktorer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

og dosis er her 0,625-1,25 mg i.v. Endnu dårligere dokumenteret, men brugt en del især i udlandet, er fentiazinderivatene og haloperidol.

Hvis behandling er nødvendig trods profylakse, bør man tage hensyn til stoffernes halveringstider. Er der gået mindre end seks timer efter profylaktisk dosis med setronerne eller droperidol, bør man vælge et andet stof til behandling.

Apfel [4] foreslår, at man primært anvender propofol som basisanæstetikum og dexamethason som profylakse, da disse midler har mindre potentiale som behandlingsmidler. Derved udvider man det terapeutiske arsenal til behandling af PONV på opvågningen. Igen bør man dog gøre sig klart, at dexamethasons bivirkningsprofil i denne sammenhæng endnu ikke er evalueret i kontrollerede studier.

Børn

Børn fra tre år og op til puberteten har dobbelt så stor hyppighed af opkast som voksne [10]. Kvalme er dårligt undersøgt hos børn. Antiemetiske doser er kun undersøgt profylaktisk bortset fra i et enkelt studie, som viste, at ondansetron 0,1 mg/kg er bedre end placebo til behandling af postoperativt opstået opkastning (Figur 2).

Korrespondance: Jens Ole Dich Nielsen, Anæstesiaafdelingen, Viborg Sygehus, DK-8800 Viborg. E-mail: jens.ole.dich@sygehusviborg.dk

Antaget: 10. maj 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Tramèr 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.
2. Tramèr MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:14-9.
3. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003;97:62-71.
4. 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.
5. Scuderi PE. Pharmacology of antiemetics. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41:41-66.
6. Alkaiissi A, Gunnarsson H, Johnsson V et al. Disturbing post-operative symptoms are not reduced by prophylactic antiemetic treatment in patients at high risk of post-operative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:761-71.
7. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
8. Lee A, Done ML. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3):CD003281.
9. Kazami-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR. Treatment of established post-operative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2001 www.biomedcentral.com/1471-2253/1/2 /okt. 2001.
10. Olutoye O, Watcha MF. Management of postoperative vomiting in pediatric patients. *Int Anesthesiol Clin* 2003;41:99-117.

Claudicatio intermittens

Alment praktiserende læge Martin Bach Jensen, reservelæge Charlotte Buchard Nørager & forskningsoverlæge Jes Sanddal Lindholt

Herning Sygehus, Kirurgisk Afdeling, Kirurgisk forskningsafsnit, og Viborg Sygehus, Karkirurgisk Afsnit, Forskningssektionen

Claudicatio intermittens begrænser gangfunktionen [1], nedsætter livskvaliteten og er ledsaget af øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Definition

Definitionen på claudicatio intermittens er smerter i under-ekstremiteterne udløst af gang. Smerterne lindres i hvile og skyldes arteriel insufficiens [2].

Den arterielle insufficiens diagnosticeres vanligvis ved måling af ankelindeks - ankeltryk divideret med det systoliske overarmstryk. Metoden er dog ikke valid hos nogle uræmi-

kere og diabetikere pga. øget karstivhed (mediasklerose), og man kan da måle tåtrykket. Et ankelindeks under 0,9 anses for ensbetydende med arteriel insufficiens med 90% sensitivitet og 95% specificitet [3].

Graden af insufficiens opdeles ofte i Fontainestadier, hvor patienter med stadium I har asymptomatisk aterosklerose, stadium II claudicatio intermittens, stadium III hvilesmerter og stadium IV tillige ikkehelende sår/gangræn [2, 4]. Patienter med stadium III og IV har kritisk iskæmi og vil normalt have et ankelindeks under 0,4.

Forekomst

Forekomsten af claudicatio intermittens er angivet til at være 2-5% af den midaldrende danske befolkning [4]. I en international konsensusrapport vurderer man prævalensen til at være på 3-6% for 60-årige mænd [2], mens American Heart Association skønner prævalensen til at være 1,3% for 40-59-årige, 4,0% for 60-69-årige og 10,2% for 70+-årige, mens ca. dobbelt så mange har asymptomatisk perifer aterosklerose.

I en amerikansk tværnsnitsundersøgelse af 350 almenmedi-