

Optimering af det tidlige postoperative forløb efter brystkræftkirurgi

Klinisk assistent Rune Gärtner, klinikchef Torben Callesen, overlæge Niels Kroman & professor Henrik Kehlet

Rigshospitalet, Mamma- og Endokrinkirurgisk Klinik, Anæstesi- og Operationsklinikken i AbdominalCentret og Enhed for Kirurgisk Patofysiologi

Der opereres årligt ca. 4.000 kvinder i Danmark for brystkræft. De hyppigst beskrevne tidlige postoperative gener er kvalme, opkastning og smerter. Disse gener er forbundet med reduceret patienttilfredshed, forlænget hospitalsophold, forsinket rehabilitering og øget risiko for postoperative komplikationer.

Den kirurgiske håndtering af brystkræftpatienter er veldokumenteret og stringent i henhold til nationale retningslinjer. Derimod er principperne for behandling af postoperativ kvalme, opkastninger og smerter præget af mangel på entydig procedurespecifik evidens.

Formålet med denne artikel er at opsummere litteraturen ud fra de tilgængelige procedurespecifikke undersøgelser kombineret med evidens fra tilsvarende typer kirurgi og herudfra give forslag til rekommandationer for den nuværende behandling og fremtidige forskningsindsats.

Kvalme og opkastning

Patogenesen til postoperativ kvalme og opkastning (*postoperative nausea and vomiting* (PONV)) er multifaktoriel. Anamnestisk oplysning om tidligere PONV eller transportsyge, rygerstatus, hunkøn, lav alder og generel anæstesi indebærer en øget risiko for PONV. Desuden afhænger forekomsten af PONV af kirurgitypen. Ved brystkirurgi er der en relativt høj forekomst af PONV [1].

I de procedurespecifikke studier for brystkræftkirurgi med forskellige behandlingsregimener er incidensen af PONV i placebogrupperne 50-80%, og ved en profylaktisk indsats med antiemetika som monoterapi kan den reduceres til 10-55% inden for de første 24 timer (**Figur 1**).

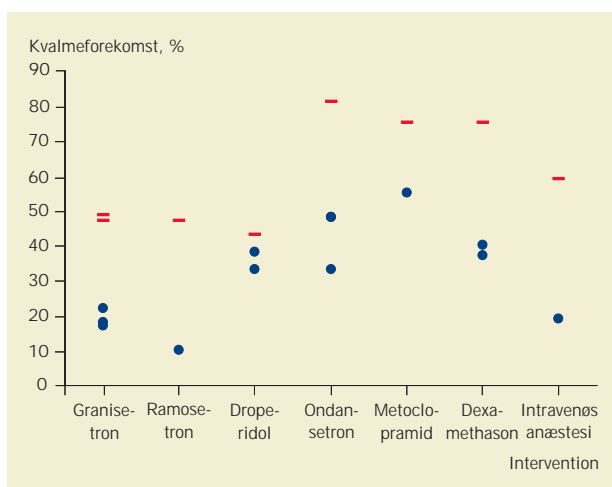
I flertallet af undersøgelserne har man fokuseret på monoterapi og den procedurespecifikke evidens for effektiv kombinationsterapi (dexametason, ondansetron, droperidol etc.) foreligger ikke [2], bortset fra at kombinationen af granisetron og droperidol i enkelt studie fandtes at reducere PONV til 4% over de første 24 timer [3].

Det er et gennemgående træk, at studierne inkluderer gasanæstesi med N₂O, som i sig selv øger risikoen for PONV sammenlignet med intravenøs anæstesi [1] og derfor vanskeliggør fortolkning. Af Figur 1 fremgår det, at anvendelsen af balanceret anæstesi alene (intravenøs anæstesi suppleret med dinitrogenoxid) nedbringer forekomsten af PONV til niveau med de bedste resultater for monoterapistudierne, der er gennemført med fuld gasanæstesi.

Konklusion: Kvinder, der opereres for brystkræft, er i højrisiko for at få PONV. På baggrund af de procedurespecifikke monoterapistudier samt evidens fra tilsvarende andre kirurgiske procedurer foreslås anvendelse af total intravenøs anæstesi og profylaktisk antiemetisk kombinationsbehandling med dexamethason samt en 5HT₃-antagonist (ondansetron eller lignende). Ved PONV trods profylakse anbefales lavdosisdroperidol.

Smerter

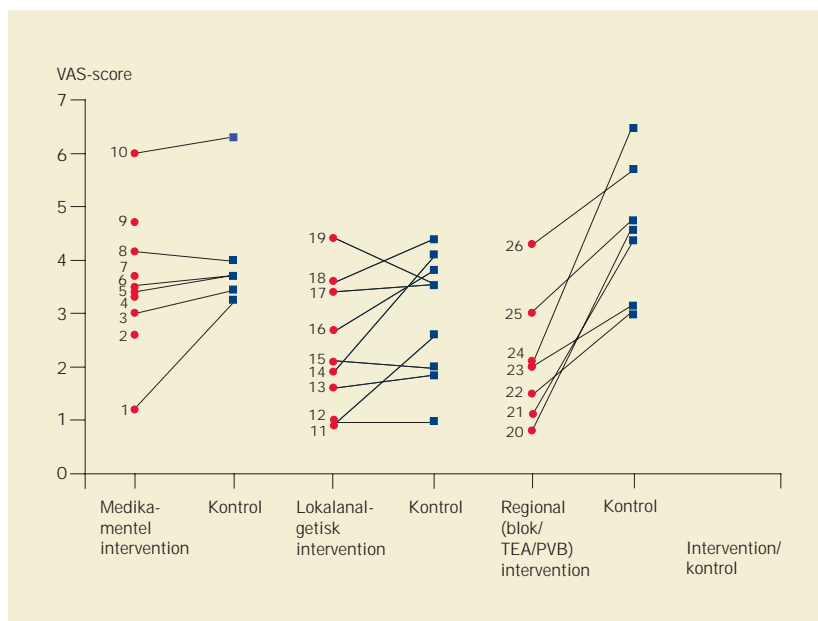
Morphin, codein og paracetamol har i mange år udgjort grundstammen i smertebehandlingen af brystkræftopererede patienter. Imidlertid har opioiders bivirkningsprofil herunder PONV-problematikken drevet ønsket om at finde nye behandlingsmuligheder [4]. Analogt med PONV-problematikken findes der en række procedurespecifikke monoterapistudier, som i placebogrupperne langt overvejende viser en smertescore på 3-7 (svarende til moderate smerter på en visuel analog skala (VAS) på 0-10) for værste smerter postoperativt.



Figur 1. Procentdel patienter, der får postoperativ kvalme og opkastning over 24 timer. Blå punkter: interventioner. Røde streger: kontrolpersoner. Kontrolgruppen svarende til interventionen »intravenøs anæstesi«, der var balanceret med N₂O, er konstrueret som et ikkevægtet gennemsnit af de øvrige kontrolgrupper, der alle var totale gasanæstesier.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 2. Værste smertescore på en visuel analog skala (VAS) 1-10 for 25 interventioner (markeret med røde prikker) med tilhørende kontroller (markeret med blå kvadrater). Interventionerne er nummereret 1-25 svarende til nedenstående: *Medikamentel*: 1: gabapentin I, 2: ketoprofen præoperativt (ingen kontrolgruppe), 3: mexiletin, 4: ketamin præoperativt (ingen kontrolgruppe), 5: gabapentin II, 6: mexiletin, 7: ketamin ved operationsafslutning (ingen kontrolgruppe), 8: adenosin, 9: ketoprofen ved operationsafslutning (ingen kontrolgruppe) og 10: dextromethorphan. *Lokalanalgesi*: 11: kontinuerlig infusion med bupivacain via kateter placeret i operationsfeltet, 12: instillation af bupivacain via dræn, 13: infiltration med bupivacain præ- og post-insitionelt, 14: emla + gabapentin + overrisling med ropivacain af nerver i operationsfeltet, 15: emla, 16: infiltration med morphin VAS-scoret under mobilisation, 17: infiltration med ropivacain, 18: infiltration med ropivacain og 19: infiltration med ropivacain + fentanyl. *Regional (blok, torakal epidural analgesi (TEA), paravertebral blokade (PVB))*: 20: TEA m. morphin intraoperativt, 21: PVB-kateter m. mepivacain, bupivacain og adrenalin, 22: PVB m. bupivacain, 23: PVB m. lidocain, bupivacain, clonidin, fentanyl og adrenalin, 24: plexus brachialis-blok + interkostal blok m. ropivacain, 25: PVB m. bupivacain og 26: TEA m. lidocain intraoperativt.



Kun halvdelen af studierne i interventionsgruppen ses der værste smertescore på under tre, lette smerter, (Figur 2).

Interventionerne kan inddeles i opioidbesparende medikamentel behandling, lokal analgetisk behandling ved applikation på huden, sårinfiltration, instillation via dræn, kontinuerlig sårinfusion via smertekateter og endelig regionalt blok (paravertebral blokade (PVB), interkostal blokade og torakal epidural analgesi (TEA))

Medikamentel behandling

Gabapentin er et antiepileptikum, der anvendes til behandling af neurogene smerter, men også er påvist at være effektivt i en række operationsforløb, inklusive mastektomi [5]. Virknings/bivirkningsprofilen er gunstig, hvorfor gabapentin anbefales som profylaktisk rutineanalgetikum.

Dextromethorphan, der er et velafprøvet hostemiddel, er en N-methyl-D-aspartic acid (NMDA)-receptor-antagonist og således dokumenteret at have en svag analgetisk virkning og at være svagt opioidbesparende. Det er ikke muligt på baggrund af den foreliggende litteratur at give entydige anbefalinger, hvad angår administrationsvej eller dosis og dextromethorphan kan ikke anbefales brugt rutinemæssigt som monoterapi [6]. Dextromethorphan er til gengæld billigt og ifølge publicerede artikler uden betydende bivirkninger peroperativt og har formentlig en god effekt i kombination med andre analgetika, hvorfor en lav oral dosis kan anbefales som en del af et multimodalt opioidbesparende regimen.

Ketamin, en anden NMDA-receptor-antagonist, er tillige i flere metaanalyser af kliniske studier påvist at have effekt administreret i ikkeanæstetiske doser. Hyppigheden af psykomimetiske bivirkninger er ved generel anæstesi uden betydning,

men den analgetiske gevinst ved mindre kirurgi er begrænset, og dosis-respons-sammenhængen er fortsat uafklaret, hvorfor ketamin på nuværende tidspunkt ikke anbefales til behandling af postoperative smerter efter brystkræftkirurgi [4]. Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) er veldokumenterede analgetika ved mange typer kirurgi (inklusive mammakirurgi), men er påvist at øge risikoen for blødningskomplikationer på grund af hæmning af trombocytfunktionen, hvilket bl.a. er påvist ved tonsillektomi og hofteallopla-

Faktaboks

Rekommandation for kombineret profylakse/behandling af kvalme, opkastning og smerter efter brystkræftkirurgi

Forebyggelse af kvalme og opkastning

Indgift af intravenøs anæstesi (propofol og fentanyl/remifentanyl)
Dexametason 4-8 mg præoperativt
Serotonin H3-receptor-antagonist (ondansetron, o.l.) præ- eller intraoperativt
Droperidol postoperativt ved behov

Forebyggelse og behandling af smerter

Gabapentin 1.200 mg præoperativt, engangsdosis
Dextromethorphan 30 mg præoperativt, engangsdosis
Delebra 400 mg præoperativt, herefter 200 mg × 2 i to døgn
Paracetamol 1.000 mg præoperativt, herefter 1.000 mg × 4

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

stik. Dette skønnes at være tilsvarende relevant ved brystkræftkirurgi, hvor blødning er en kendt komplikation. Brugen af cyclooxygenase (COX)-2-hæmmere, som har samme analgetiske virkning som NSAID [4], men uden hæmning af trombocytfunktionen har været omdiskuteret grundet bivirkninger ved langtidsbehandling (> 24 måneder). COX-2-hæmmere er dog ikke påvist at være behæftet med bivirkninger i forbindelse med perioperativ behandling, når hjertekirurgi ekskluderes [7]. Det anbefales derfor at anvende COX-2-hæmmere som led i perioperative multimodal opioidbesparende smertebehandling ved brystkræftkirurgi [8]. Paracetamol er ligeledes et veldokumenteret og sikkert perioperativt analgetikum med dokumenteret øget analgetisk virkning i kombination med NSAID-præparater ved mindre kirurgi og anbefales derfor [4].

Lokalanalgetika

Applikation af en lokalanæstetisecreme har ingen sikkert dokumenteret virkning i det tidlige forløb, mens kontinuerlig sårinfusion via kateter med lokalanæstetika er effektivt [9]. Begge regimener har dog lavere patientkompliance og er dyrere end medikamentelle kombinationsregimener og anbefales derfor ikke. Enkelt dosis infiltrationsanalgesi er formentlig kun effektivt i de første timer efter en operation, men kan have en plads i behandlingen, såfremt effekt kan vises i flere undersøgelser.

Regionalanalgesi

Interkostalblokader er påvist at være effektive, men behæftet med risiko for pneumothorax, hvorfor de ikke anbefales. Torakal epidural analgesi er ligeledes effektivt, men anses for at være for invasiv sammenholdt med den analgetiske gevinst. Det samme kan anføres om paravertebralblokaden. I ni procedurespecifikke studier er der påvist god postoperativ analgetisk effekt af paravertebralblokader. Proceduren kræver imidlertid en del ekspertise og er forbundet med risiko for blandt andet pneumothorax, som ved thoracotomi [10].

Konklusion: Brystkræftkirurgi er overfladekirurgi og generelt ikke forbundet med svære smerter. Den procedurespecifikke evidens for gunstig effekt af regional anæstesi er i overensstemmelse med evidensen fra tilsvarende kirurgi, men den analgetiske gevinst er begrænset holdt op imod komplikationsrisici og procedures invasiv karakter. Rutinemæssig brug kan derfor ikke anbefales. Gabapentin, paracetamol, dextromethorphan og COX-2-hæmmere er hver for sig påvist at have gunstig procedurespecifik effekt eller positiv effekt ved tilsvarende kirurgi og anbefales derfor i kombination som et opioidbesparende multimodalt smertebehandlingsregimen.

Diskussion

Ud fra den spredte tilgængelige procedurespecifikke litteratur er det ikke overraskende, at problemerne omkring PONV og smerter ikke er løst tilfredsstillende. Således har undersøgelserne langt overvejende været præget af en monoterapeutisk

tilgang. Den i andre sammenhænge påviste gevinst ved at kombinere analgetika [2, 8] bør derfor indgå i fastlæggelsen af rekommandationer i den daglige klinik. Sådanne rekommandationer må imidlertid baseres på et empirisk grundlag ud fra den påviste procedurespecifikke evidens kombineret med evidens fra tilsvarende typer kirurgi og en afvejning af effekt og bivirkningsrisiko.

Et forslag til sådanne rekommandationer er anført i infoboksen, idet det skal understreges, at den videnskabelige dokumentation for øget analgesi/reduceret bivirkningsprofil ikke foreligger – men at det er velkendte effektive analgetika/antiemetika med kendte gunstige bivirkningsprofiler, der anbefales. Ved det foreslåede medikamentelle antiemetiske regimen, kombineret med opioidbesparende analgetisk behandling mener vi, at tilfredsstillende analgesi vil kunne opnås uden anvendelse af lokalanæstetiske regimener eller de i øvrigt meget virkningsfulde, men mere risikofyldte regionale analgesiteknikker (interkostalblokade/epidural analgesi/paravertebral analgesi).

Den fremtidige forskning bør fokusere på en dokumentation af det optimale antiemetiske og analgetiske kombinationsregimen. Dette regimen bør sikre et kvalme-, opkastnings- og smertefrit forløb, således at patienten hurtigt kan rehabiliteres. Målet må være at minimere patienternes somatiske gener for derigennem at bedre udgangspunktet for eventuel strålebehandling eller adjuverende kemoterapibehandling og øge patientens overskud til håndtering af de psykosociale problemer omkring selve kræftdiagnosen.

Korrespondance: *Rune Gärtner*, Skindergade 32, 4. sal, lej. 2, DK-1159 København K. E-mail: rune.gartner@dadlnet.dk

Antaget: 17. september 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102:1884-98.
2. 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.
3. Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Granisetron-droperidol combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients undergoing breast surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:387-9.
4. Dahl JB, Kehlet H. Behandling af postoperative smerter – en status. *Ugeskr Læger* 2006;168:1986-8.
5. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain – a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126:91-101.
6. Duedahl TH, Romsing J, Moiniche S et al. A qualitative systematic review of peri-operative dextromethorphan in post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1-13.
7. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;104:518-26.
8. Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery: what are the issues? *Anesthesiology* 2005;102:1083-5.
9. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006;203:914-32.
10. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2006;96:418-26.