

Postoperatiivisen pahoinvoinnin esto ja hoito

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi on yhä yleistä, vaikka käytössä oleva lääkearsenaali on monipuolistunut. Tässä artikkelissa käymme läpi leikkauksen ja kotiutumisen jälkeisen pahoinvoinnin riskitekijöitä ja hoitomahdollisuuksia, sekä tarkastelemme uusien markkinoille tulleiden pahoinvoinnineläkkeiden tehoa ja turvallisuutta.

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu (postoperative nausea and vomiting, PONV) on tavallinen anestesiologinen perioperatiivinen ongelma. Asianmukaisesta hoidosta huolimatta pahoinvointia, oksentelua tai yökkäilyä esiintyy arviolta noin joka neljännellä leikatulla potilaalla. Ilman estolääkitystä kaikkein herkimmillä potilailla riski saada PONV on 80 %. Oireet voivat ilmetä vasta viiveellä tuntien kuluttua toimenpiteestä tai vasta kotiutumisen jälkeen. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun määritelmän mukaan oireet kestävät yleensä 24–48 tuntia (1,2). Kotiutumisen jälkeen alkavista oireista käytetään nimitystä postdischarge nausea and vomiting (PDNV). Arviot PDNV:n ilmaantuvuudesta vaihtelevat, erään tutkimuksen mukaan 37 % päiväkirurgisistapotilasta koki oireita kahden ensimmäisen postoperatiivisen päivän aikana (3). Ajallinen syy-yhteys PDNV:n ja sitä edeltävän anestesian

tai kivunlievityksen välillä ei ole tarkasti määriteltä. Tutkimusten mukaan PDNV:n kesto vaihtelee kotiutuksesta jopa seitsemään vuorokauden anestesiasta ja leikkauksesta, tavallisesti PDNV:stä raportoidaan 48–72 tuntiin asti leikkauksesta (4–6).

Leikkauksenjälkeinen pahoinvoinnin riski tulee huomioida myös päiväkirurgisilla potilailla. Epäonnistunut PONV- ja PDNV-estohoito voi johtaa siihen, että päiväkirurginen hoitopolku vaihtuukin vuodeosastohoitojaksoksi tai potilas voi joutua kotiutumisen jälkeen hakeutumaan ensiapuun vaikeiden oireiden vuoksi. Lisäksi PONV altistaa muille vakaville komplikaatioille, kuten elektrolyyttihäiriöille, aspiraatiolle ja leikkaushaavan avautumiselle. Tässä katsauksessa keskitytään PONV:n ja PDNV:n riskinarvion sekä moderneihin pahoinvoinnineläkityksiin. Referoimme lisäksi kahta viime vuonna julkaistua RCT-tutkimusta palonosetronin ja fosaprepitantin käytöstä osana riskipotilaiden

>>

Joonas Tamminen

LT, erikoistuva lääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon osaamiskeskus
Kuopion yliopistollinen sairaala
joonas.tamminen@pshyvinvointialue.fi



Merja Kokki

Dosentti, erikoislääkäri
Anestesiologian ja tehohoidon osaamiskeskus
Kuopion yliopistollinen sairaala
merja.kokki@pshyvinvointialue.fi



multimodaalista estohoitoa (7,8). Lisäksi kannustamme innokkaimpia lukijoita perehtymään vuonna 2020 päivitettyyn kansainväliseen hoito-suositukseen (2).

Moninaiset ääreis- ja keskushermoston mekanismit ovat vastuussa pahoinvoinnin koke-
muksesta ja oksennusrefleksin laukeamisesta (9). Esimerkiksi mekaaninen ruuansulatuska-
navan venyminen ja ärsytys välittyvät vagusher-
mon kautta aivurungon oksennuskeskukseen,

Inhalaatioanesteetin käyttäminen on vahva riskitekijä PONV:n muttei PDNV:n kehittymiselle.

ja opioideihin liittyvä huonovointisuus välittyy keskushermoston myyreseptoreiden kautta. Nel-
jännän aivokammion pohjassa sijaitseva kemo-
reseptorivyöhyke aistii verestä ja aivoselkäydin-
nesteestä tulevia ärsykeitä. Välittäjäainetasolla
serotonerginen, dopaminerginen, kolinerginen,
histaminerginen ja neurokininerginen järjestel-
mä osallistuvat PONV:n patogeneesiin, myös
antidiureettisen hormonin erityksen on ajateltu
liittyvän PONV:n syntyyn. Kliinikon kannalta
olennaista on tuntea pääpiirteittäin pahoinvoin-
nineläkkeiden lääkeluokat ja tarvittaessa
yhdistää eri vaikutusmekanismien lääkkeitä
keskenään. Lisäksi on hyvä huomioda, että
PONV:n ja PDNV:n patofysiologia eroavat jon-
kin verran toisistaan. PDNV:n kehittyminen
liittyy keskeisesti herkkyteen saada haittavaik-
utuksia opioidihoitosta eikä inhalaatioanes-
teettien käyttäminen näyttäisi lisäävän PDNV:n
riskiä (10,11).

Riskinarvio

PONV:n riskitekijät voidaan jakaa potilaskoh-
tasiin, perioperatiiviseen hoitoon liittyviin sekä
postoperatiivisiin riskitekijöihin. Tärkeimmät
potilaaseen liittyvät riskitekijät ovat naissuku-
puoli, tupakoimattomuus ja edeltävä PONV
tai matkapahoinvointitaiipumus. Potilaan ikä ei
ole yhtä vahva riskitekijä, mutta PONV-riskin
tiedetään vähentyvän ikääntyessä. Myös kirur-
gisen toimenpiteen luonteella sekä kestolla on
väliä (12,13). Laparoskooppisesti tehtävät leik-

kaukset sekä sisäkorva- ja karsastuskirurgia ovat
itsenäisiä riskitekijöitä. Lisäksi tiettyjen toimen-
piteiden kuten leuka- tai neurokirurgian jälkeen
pahoinvointi ja oksentelu voivat olla hyvin hai-
tallisia potilaalle, vaikkei itse kirurgia lisäisi ris-
kiä. Inhalaatioanesteetin käyttäminen anestesian
ylläpidossa on vahva riskitekijä PONV:n muttei
PDNV:n kehittymiselle (10). Postoperatiivinen
opioidintarve lisää erityisesti riskiä saada PDNV
(3,10,11,14).

Apfelin ja kumppaneiden viime vuosituhan-
nella kehittämä riskilaskuri on yksinkertainen
ja kliiniseen työhön helposti soveltuva työkalu
potilaskohtaisten riskitekijöiden tunnistamiseksi
(15). Riskilaskuri huomioi naissukupuolen, tu-
pakoimattomuuden, edeltävän PONV:n ja post-
operatiivisen opioidin tarpeen, joista kustakin
tulee yksi piste. Potilaalla on korkea riski saada
PONV, mikäli riskilaskuri antaa tulokseksi kol-
me tai neljä pistettä (vastaten 60 % ja 80 % toden-
näköisyyttä saada PONV ilman estolääkitystä).
Apfel kollegoineen on myös kehittänyt PDNV:n
riskinarvioon työkalun (3). Erona PONV-pistey-
tykseen PDNV-riskilaskuri ei huomioi tupakoi-
mattomuutta, mutta antaa yhden pisteen alle
50 vuoden iästä sekä heräämöhoidon aikaisesta
pahoinvoinnista. Muista pisteytysjärjestelmistä
mainittakoon Koivurannan pisteytys, jossa yli
tunnin kestävä leikkaus korottaa PONV-riskiä
(13). Lapsipotilaiden PONV:n ja postoperatiivi-
sen oksentelun (POV) arvioon voidaan käyttää
POVOC-pisteytystä (16). POVOC-pisteytys
antaa yhden riskipisteen yli puolituntia kestä-
västä leikkauksesta, yli kolmen vuoden iästä,
karsastuskirurgiasta ja edeltävästä POV:sta ja
sukurasitteesta eli ensimmäisen asteen sukulaisen
kokemasta PONV:sta. Joka tapauksessa korkean
riskin potilaat tulisi tunnistaa, jotta heille voi-
daan kohdistaa asianmukainen tehokas pahoin-
voinnineläkkitys ja räätälöidä anestesiologinen
hoito.

Perioperatiivisten riskitekijöiden hallinta
tarkoittaa sopivan anestesiamenetelmän huo-
lellista valintaa. Regionaalisessa anestesiassa
PONV:n riski on vähäisempi, mutta se ei väisty
kokonaan puudutustekniikoilla. Yleisanestesian
ylläpitäminen sevofluraanilla propofolin sijaan
kaksinkertaistaa PONV:n riskin ja ilokaasun
käyttäminen entisestään voimistaa haittavaiku-
tuksen riskiä. Inhalaatioanesteetin ja PONV:n
yhteys on annosriippuvainen ja vaikutus on voi-

makkaimmillaan 2–6 tuntia leikkauksen jälkeen. Ilokaasua tulisikin välttää yli kaksi tuntia kestävässä leikkauksissa. Toisaalta on osoitettu, että yhden inhalaatioanesteetin vaikutus on kumottavissa yhdellä pahoinvoinnintolääkityksellä (17). Yhtä vakuuttavaa näyttöä ei ole perioperatiivisesta midatsolaamin, ketamiinin ja deksmedetomidiniin hyödyistä riskipotilaiden hoidossa (18). Näistä kahden jälkimmäisen mekanismiksi on ajateltu postoperatiivisen opioidin kulutuksen vähenemistä. Joka tapauksessa kansainvälinen hoitosuositus kannustaa multimodaalisten kivunhoitotekniikoiden käyttämistä. Lihasselaksaation kumoaminen neostigmiinin ja glykopyrrolaatin yhdistelmävalmisteella saattaa vähäisesti lisätä pahoinvoinnin riskiä, mutta tämä ei yksinään riittäne perusteeksi suggammadeksin käytölle.

Ehkäisy ja hoito

PONV:n ehkäisy koostuu lääkkeellisestä ja lääkkeettömästä estohoidosta. Päivitetty kansainvälinen hoitosuositus suosittaa aikaisempaa herkemmin farmakologista profylaksiaa. Multimodaalista pahoinvoinnintolääkitystä tulisi harkita jo potilailla, joilla on yksi tai useampi riskitekijä (2). Suomessa saatavilla olevia pahoinvoinnintolääkkeitä on esitetty taulukossa 1. Perinteiset pahoinvoinnintoläkkeet ondansetroni, deksametasoni ja droperidoli sekä propofoli ylläpitoanesteettina ovat suunnilleen yhtä tehokkaita ja vähentävät saman verran pahoinvoinnin

Päivitetty kansainvälinen hoitosuositus suosittaa aikaisempaa herkemmin farmakologista profylaksiaa.

suhteellista riskiä eli noin 25 % (19). Propofolin valitseminen ylläpitoanesteetiksi voidaan siten rinnastaa yhden pahoinvoinnintoläkkeen antamiseen. Perinteisten pahoinvoinnintoläkkeiden yhdistelmien teho voidaan laskea yksinkertaisella kertolaskulla. Laskennallisesti esimerkiksi neljän lääkkeen antaminen vähentäisi 80 %:n lähtötason riskin tasolle 25 %. Taulukossa 1 esitetty hinta tarkoittaa lääkeaineen tarjoushintaa kokonaista lääkeampullia kohden eikä se sisällä apteekin katetta. NNT-luvut on laskettu

| Lääke | Annos | Hinta (€) | Teho (NNT) |
|-----------------|-------------------------|-----------|------------|
| Ondansetroni | 4 mg i.v. | 0,24 | 7 |
| Ondansetroni | 8 mg p.o. | 0,57 | 7 |
| Palonosetroni | 0,075 mg i.v. | 4,80 | 7 |
| Deksametasoni | 5–10 mg i.v. | 0,73–1,46 | 7 |
| Droperidoli | 0,625 mg i.v. | 4,00 | 9 |
| Haloperidoli | 0,5–1 mg i.v./i.m. | 0,06–0,12 | 9 |
| Metoklopramidi | 10–20 mg i.v. | 0,40–0,80 | 12 |
| Prometatsiini | 6,25–25 mg i.v. | 3,60 | 7 |
| Aprepitantti | 80 mg p.o. | 8,70 | 5 |
| Fosaprepitantti | 150 mg i.v. | 45,40 | 4 |
| Midatsolaami | 2 mg i.v. | 0,34 | 3–8 |
| Propofoli* | TIVA / 20 mg i.v. bolus | 1,43 | – |

*Propofoli 20 mg/ml 50 ml hinta

Taulukko 1. Pahoinvoinnintoläkkeet.

Cochrane-katsauksen tuloksista ja arvio midatsolaamin tehosta perustuu meta-analyysiin (18,20).

Lääkkeen estohoito puolestaan kiteytyy homeostaasin ylläpitämiseen, mikä käytännössä tarkoittaa hypoglykemian ja hypotermian välttämistä sekä euolemiaan tähtäämistä. Muista ei-farmakologisista hoidoista mainittakoon PC6-akupunktiopisteen stimulaatio, jonka teho on Cochrane-katsauksen mukaan yhden perinteisen antiemeetin veroinen (21).

Multimodaalisesta profylaksiasta ja hyvin suunnitellusta anestesiologisesta hoidosta huolimatta osalle leikatuista potilaista voi kehittyä PONV tai PDNV. Tällöin pahoinvoinnin hoitamiseen tulisi käyttää eri lääkeryhmän valmistetta kuin edeltävästi annettu estolääkkeenä. Ondansetroni kannattaa toistaa vasta kuuden tunnin kuluttua edeltävästä annoksesta. Liian varhain toistettu ondansetroni vastaa teholtaan keittosuolan antamista. Ondansetronista on myös saatavilla valmiste 8 mg resoritablettina, jota kannattaa määrätä opioidien haittavaikutuksille herkille päiväkirurgisille potilaille kotiin annettavaksi. Sitkeän pahoinvointioireen taustalta pitäisi myös miettiä muita hoidettavia syitä: onko potilas saanut ylen määrin opioideja, onko potilas matalapaineinen tai onko potilaan nielussa verta tai muuta eritettä.

>>

Modernit pahoinvoinnineläkkeet

Toisen polven serotoniinireseptorin salpaaja palonose-troni ja neurokiniinisalpaajat apre-pitantti ja tämän aihiolääke fosaprepitantti ovat uusia markkinoille tulleita pahoinvoinnineläkkeitä. Kyseisillä valmisteilla on perinteisiin antiemeet-teihin verrattuna varsin pitkä puoliintumisaika, joten ne soveltuvat hyvin PDNV:n ehkäisyyn ja hoitoon. Tuoreessa viime vuonna BJA:ssa julkais-tussa plasebokontrolloidussa RCT-tutkimuksessa PDNV:lle alttiit päiväkirurgiset potilaat (PDNV-riskipisteet 3–5 vastaten 50 %, 60 % ja 80 % riskiä) satunnaistettiin saamaan kerta-annoksen palonose-tronia tai plaseboa heräämössä ennen kotiutumista (8). Tutkimuksen päätetapahtumana oli täydellinen hoitovaste, jolla tarkoitettiin ei pahoinvointia, oksentelua, tai rescue-lääkkeen tarvetta ensimmäisen kahden postoperatiivisen vuorokauden aikana. Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa interventio-

Lääkkeetön estohoito kiteytyy homeostaasin ylläpitämiseen.

lumeryhmän välillä päätetapahtuman suhteen. Kuitenkin PDNV:n ilmaantuvuus oli hoitoryh-mässä pienempi ensimmäisenä ja toisena post-operatiivisena päivänä (1. pop 18 % (n=12) vs. 34 % (n=24) (odds ratio [OR] 0,43; 95 prosentin luottamusväli [LV] 0,19–0,94; p=0,033); 2. pop 9 % (n=6) vs. 27 % (n=19) (OR 0,27; 95 %:n LV 0,10–0,72; p=0,007).

Fosaprepitantin käytöstä osana riskipotilaiden hoitoa julkaistiin niin ikään BJA:ssa viime vuonna plasebokontrolloitu RCT-tutkimus (7). Tutkimusaineisto koostui yli tuhannesta laparoskooppiseen gastrokirurgiseen toimenpiteeseen tulleesta potilaasta, joiden Apfel-pisteet olivat 3 tai 4. Tutkimus oli ensimmäinen laatu-aan, jossa tarkasteltiin fosaprepitanttia osana niin kutsuttua kolmois hoitoa. Interventio-ryhmän potilaat saivat leikkaussalissa ennen anestesian induktiota 150 mg fosaprepitantti-infuusion sekä anestesian induktiossa suonensisäisesti palonose-tronia 0,075 mg yhdessä deksametasonin 5 mg kanssa. Vastaavasti verrokkiryhmä sai keittosuo-

lainfuusion ennen induktiota. Tulokset puhuivat fosaprepitantin antamisen puolesta: interventio-ryhmässä ensimmäisen vuorokauden PONV:n ilmaantuvuus oli 32 %, kun vastaava luku verrokkiryhmässä oli 49 % (adjustoitu risk ratio 0,65; 95 %:n LV 0,57–0,76; p<0,001). Edeltävästi on tiedetty, että fosaprepitantti toimii paremmin oksentelun kuin pahoinvoinnin ehkäisyyn. Huan-gin ja kumppaneiden tutkimuksessa PONV:n ilmaantuvuudella ei ollut tilastollisesti merkitse-vää eroa toisena ja kolmantena postoperatiivisena päivänä, mutta ero oli nähtävillä tarkastellessa pelkkää oksentelun ilmaantuvuutta kyseisten vuorokausien aikana.

Apre-pitantin ja fosaprepitantin antamiseen liittyy muutama sudenkuoppa, jotka klinikon tulee tuntea. Apre-pitantti on CYP3A4:n subst-raatti, kohtalainen estäjä sekä indusoija. Yhteis-käyttö midatsolaamin tai fentanyylin kanssa voi nostaa näiden plasmapitoisuuksia. Lisäksi apre-pitantti heikentää hormonaalisen ehkäisyn te-hoa vähentämällä estrogeenien ja progestiinien plasmapitoisuuksia indusoimalla CYP3A4:ään kytkeytyvää metaboliaa. Valmisteyhteen-veto on tämän suhteen erittäin tiukka. Se suositaa täy-dentävien ehkäisymenetelmien käyttämistä jopa kahden kuukauden ajan. Tosin on hyvä muistaa, että PONV ei ole lääkkeen virallinen käyttöindikaatio, ja usein anestesialääkäri määrää lääkettä pelkän kerta-annoksen. Valmisteyhteenvedon-han mukaan apre-pitanttia tulisi käyttää kolmen päivän kuurina solunsalpaajahoitoon liittyvän pahoinvoinnin hoitoon.

Lopuksi

Epäonnistunut PONV-prolyfaksia ei aiheuta pelkäästään subjektiivista harmitusta potilaalle, vaan voi se voi vesittää potilaan kotiutumisen toimen-pidepäivänä sekä pahimmillaan johtaa vakaviin kirurgisiin komplikaatioihin. Kliiniseen käyt-töön validoidut riskilaskurit antavat klinikkolle kättä pidempää kaikkein herkimpien potilaiden tunnistamiseksi ja perioperatiivisen anestesiolo-gisen hoidon räätälöimiseksi. Perioperatiivisessa hoidossa on tärkeää huomioida myös lääkkeet-tömät keinot ja pyrkiä pitämään potilaat normo-glykeemisenä, normotermisenä sekä huomioida preoperatiivisen paaston pituus ja sen aiheut-taman nestevajeen korvaus.

Kiitokset

Kiitämme proviisori Minna Kurttilaa ja KYS sairaala-apteekkia hintatietojen välittämisestä. ■

Viitteet

1. Andrews PLR. Physiology of Nausea and Vomiting. *Br J Anaesth*. 1992;69:2S–19S.
2. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, ym. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*. 2020;131(2):411.
3. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, ym. Who Is at Risk for Postdischarge Nausea and Vomiting after Ambulatory Surgery? *Anesthesiology*. 2012;117(3):475–86.
4. Pfisterer M, Ernst EM, Hirlekar G, ym. Post-operative nausea and vomiting in patients undergoing day-case surgery: an international, observational study. *Ambul Surg*. 2001;9(1):13–8.
5. Wu CL, Berenholtz SM, Pronovost PJ, Fleisher LA. Systematic review and analysis of postdischarge symptoms after outpatient surgery. *Anesthesiol Phila*. 2002;96(4):994–1003.
6. Odom-Forren J, Jalota L, Moser DK, ym. Incidence and predictors of postdischarge nausea and vomiting in a 7-day population. *J Clin Anesth*. 2013;25(7):551–9.
7. Huang Q, Wang F, Liang C, ym. Fosoprepitant for postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gastrointestinal surgery: a randomised trial. *Br J Anaesth BJA*. 2023;131(4):673–81.
8. Moraitis A, Myrberg T, Hultin M, ym. Palonosetron as prophylaxis for post-discharge nausea and vomiting: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial in ambulatory surgery. *Br J Anaesth*. 2023;131(2):276–83.
9. Stoops S, Kovac A. New insights into the pathophysiology and risk factors for PONV. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(4):667–79.
10. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, ym. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *BJA Br J Anaesth*. 2002;88(5):659–68.
11. Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, ym. Postoperative Nausea and Vomiting Are Strongly Influenced by Postoperative Opioid Use in a Dose-Related Manner. *Anesth Analg*. 2005;101(5):1343.
12. Lerman J. Surgical and Patient Factors Involved in Postoperative Nausea and Vomiting. *Br J Anaesth*. 1992;69:24S–32S.
13. Koivuranta M, Läärä E, Snäre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997;52(5):443–9.
14. Liu SS, Strdtbeck WM, Richman JM, Wu CL. A Comparison of Regional Versus General Anesthesia for Ambulatory Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2005;101(6):1634.
15. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, ym. A Simplified Risk Score for Predicting Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693–693.
16. Eberhart LHJ, Geldner G, Kranke P, ym. The Development and Validation of a Risk Score to Predict the Probability of Postoperative Vomiting in Pediatric Patients. *Anesth Analg*. 2004;99(6):1630.
17. Myles PS, Chan MTV, Kasza J, ym. Severe Nausea and Vomiting in the Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mixture for Anesthesia II Trial. *Anesthesiology*. 2016;124(5):1032–40.
18. Ahn EJ, Kang H, Choi GJ, ym. The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016;122(3):664–76.
19. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, ym. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2441–51.
20. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, ym. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2020;10(10):CD012859.
21. Lee A, Chan SK, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2016(11):CD003281.



Kuva Hannaleena Karjalainen, 2024.