

Eru tengsl á milli notkunar á ondansetróni og garnastíflu eftir aðgerð?



Elín I. Jacobsen

lyfjafræðingur, verkefnastjóri
Miðstöðvar lyfjaupplýsinga
Landspítala

elinjac@landspitali.is



Einar S. Björnsson

meltingarlæknir og formaður
lyfjanefndar Landspítala

einarsb@landspitali.is

Miðstöð lyfjaupplýsinga barst sú spurning frá svæfinga- og gjörgæslulækni hvort gögn í heimildum styddu það að ondansetrón við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð gæti valdið garnastíflu (*ileus*).

Spurningin var svohljóðandi:

Eru til einhverjar upplýsingar í heimildum sem styðja það að ondansetrón við ógleði og uppköstum eftir aðgerð geti valdið garnastíflu í sjúklingum?

Mælt er með notkun á ondansetróni við ógleði og uppköstum eftir aðgerð í klínískum leiðbeiningum. Hér á landi eru skurðlæknar tregir til að nota þetta lyf vegna hættu á garnastíflu. Frekar er valið lyfið metóklópramíð sem samkvæmt minni reynslu er ekki nægilega öflug meðferð og sjúklingar með stór skurðsár eru í aukinni hættu ef þeir engjast sundur og saman vegna uppkasta.

Ógleði og uppköst eftir aðgerð (*postoperative nausea and vomiting*, PONV) eru algengar aukaverkanir svæfingar. Fyrirbyggjandi lyfjameðferð á meðan á svæfingu stendur eða lyfjameðferð eftir aðgerð dregur úr þessu og ondansetrón er eitt þeirra lyfja sem mælt er með í nýlegum

klínískum leiðbeiningum. Mælt er með að gefa ondansetrón 4 mg í æð eða 8 mg um munn eftir aðgerð.¹⁻⁴

Garnastífla eftir aðgerð (*postoperative ileus*, POI) er skilgreind sem tímabundin skerðing á þarmahreyfingum eftir aðgerð. Þetta getur valdið verkjum, ógleði og uppköstum, töf á því að sjúklingur geti nærst um munn og fleiri þáttum sem teifa fyrir bata og lengir sjúkrahúsvist.

Ondansetrón er öflugur og mjög sértækur serótónín ($5HT_3$) viðtaka-blokki. Nákvæmur verkunarmáti lyfsins gegn ógleði og uppköstum er ekki að fullu þekktur. Talið er að losun serótóníns í smáþörmum hrindi af stað viðbragði sem leiðir til serótónínlosunar í heila. Talið er að ondansetrón komi í veg fyrir þetta viðbragð og hafi þannig áhrif bæði miðlægt í kveikjusvæði efnaviðtaka (*chemoreceptor trigger zone*) og í meltingarvegi. Algengustu aukaverkanir ondansetróns eru höfuðverkur og hægðatregða.⁵

Ondansetrón getur dregið úr þarmahreyfingum (*peristalsis*) og lengt flutnings-tíma ristilsins (*large bowel transit time*). $5HT_3$ -viðtaka er að finna í innri (*intrinsic*) og ytri (*extrinsic*) taugafrumum í görn og í vöðvahjúpsflækju (*myenteric plexus*). Ondansetrón blokkerar þessa viðtaka og getur þannig haft áhrif á hreyfingar ristils (*colonic peristaltic reflex*), dregið úr ristilhreyfingum eftir máltíðir (*postprandial colonic motility*) og hægt þannig á flutningi um ristil. Þetta getur leitt til hægðatregðu.

Í yfirlitgrein þar sem meðal annars var fjallað um öryggi ondansetróns í PONV var fjöldi til skaða (*number needed to harm*), eftir stakan skammt af ondansetróni 1 mg í æð eða 4 mg um munn, metinn 23 fyrir hægðatregðu. Til samanburðar var fjöldi sem þurfti að meðhöndla (*number needed to treat*) metinn 5-6 fyrir ógleði.³

Í annarri yfirlitgrein þar sem farið var yfir klíniska reynslu af notkun ondansetróns í PONV er hvorki talað um hægðatregðu né garnastíflu.⁴

Í aukaverkanagagnagrunni evrópsku lyfjastofnunarinnar, Eudravigilance, er aðeins að finna 37 tilkynningar um hægðatregðu og 10 tilkynningar um *ileus* sem verður að teljast lág tala.

Samantekt: Við leit í heimildum fundum við engar rannsóknir þar sem skoðaður er þáttur ondansetróns sérstaklega sem orsök eða áhættuþáttur í garnastíflu og hvergi minnst á hægðatregðu vegna ondansetróns sem áhættuþáttur í meðferð á PONV. Í sérlyfjaskrártextum um lyfið í Evrópu er hins vegar viðvörðun um að fylgjast skuli vel með sjúklingum sem hafa einkenni um meðalbráða (*subacute*) stíflu í meltingarvegi og eru á ondansetróni eftir aðgerð, þar sem ondansetrón lengir þann tíma sem tekur innihald meltingarvegarins að fara um ristilinn.⁵ Í Bandaríkjunum er viðvörðun um það sama en ástæðan er þar að ondansetrón geti falið einkenni garnastíflunnar.⁶

Öfugur og mjög sértækur serótónín ($5HT_3$) viðtaka-blokki. Nákvæmur verkunarmáti lyfsins gegn ógleði og uppköstum er ekki að fullu þekktur. Talið er að losun serótóníns í smáþörmum hrindi af stað viðbragði sem leiðir til serótónínlosunar í heila. Talið er að ondansetrón komi í veg fyrir þetta viðbragð og hafi þannig áhrif bæði miðlægt í kveikjusvæði efnaviðtaka (*chemoreceptor trigger zone*) og í meltingarvegi. Algengustu aukaverkanir ondansetróns eru höfuðverkur og hægðatregða.⁵

Höfundar taka við athugasemdum við pistlana og gagnlegt væri að fá athugasemdir frá skurðlæknum við þessum skrifum.

Heimildir

1. Counihan TC, Favuzza J. Fast track colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 60-72.
2. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118: 85-113.
3. Tramer MR, Reynolds JM, Moore A, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997; 12: 1277-89.
4. Christofaki M, Papiroannou A. Ondansetron: a review of pharmacokinetics and clinical experience in postoperative nausea and vomiting. *Expert Opin Drug Metab Toxcol* 2014; 10: 437-44.
5. Zofran. serlyfjaskra.is – september 2015
6. Zofran. pdr.net – september 2015