

Genomin laajuinen assosiaatiotutkimus leikkauksen jälkeisestä pahoinvoinnista ja oksentelusta

Sirkku Ahlström¹, Paula Bergman², Ritva Jokela³, Klaus T Olkkola¹, Mari A Kaunisto⁴, Eija Kalso^{1,5,6}.

¹Anestesiologia, tehohoito ja kivunhoito, Helsingin yliopisto ja HUS, ²Kansanterveystieteen osasto, biostatistiikan konsultointi, Helsingin yliopisto ja HUS, ³Yhtymähallinto, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala ⁴Suomen molekyyli lääketieteen instituutti FIMM, Helsinki Institute of Life Science, Helsingin yliopisto, ⁵Farmakologian osasto, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, ⁶SleepWell Research Programme, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto.

TUTKIMUKSEN TARKOITUS. Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) kliiniset riskitekijät tunnetaan laajasti, ja niiden perusteella on suosituksia PONV:ta ennaltaehkäisevän lääkityksen käytöstä.¹ Silti PONV:ta esiintyy 20–40 %:lla leikkaukspotilaista.² Tutkimuksemme tavoite oli kartoittaa genomin laajuisella assosiaatiotutkimuksella (GWAS; genome-wide association study) geneettisiä tekijöitä, jotka vaikuttavat PONV:alttuteen.

AINEISTO JA MENETELMÄT. 1 000 rintasyöpäleikkaukseen tullutta naista osallistui prospektiiviseen tutkimuksemme. Anestesia (propofoli- ja remifentaniili-infuusio) sekä pahoinvointia ehkäisevä lääkitys (ondansetroni ja droperidoli) oli tarkoin standardoitu. Arvioimme kliinisten riskitekijöiden osuutta logistisella regressiomallilla. GWAS selvitti mahdollisia yhteyksiä 653 034 geneettisen variantin (SNP; single nucleotide polymorphism) ja PONV:n välillä. Kirjallisuuskatsauksen jälkeen yritimme replikoida aiemmin raportoituja yhteyksiä geneettisten tekijöiden ja PONV:n välillä.

TULOKSET. Analyyseihin osallistui 815 potilasta. Näistä 23 %:lla oli PONV:ta seurannan ajankohdassa 2–24 tuntia leikkauksen jälkeen. Monimuuttuja-analyysissä kliinisiä riskitekijöitä PONV:lle olivat nuori ikä, matala ASA-luokitus, heräämössä kulutettu oksikodonin määrä (mg/kg), tupakoimattomuus, aiempi PONV sekä taipumus matkapahoinvointiin (AUC 0,75; 95 % CI 0,71; 0,79). GWAS tunnisti 6 varianttia, joilla oli viitteellinen yhteys PONV:iin ($p < 1 \times 10^{-5}$). Yhtäkään tilastollisesti merkitsevästi assosioituvaa ($p < 5 \times 10^{-8}$) varianttia ei löytynyt. Aiemmin raportoiduista, PONV:iin yhdistetyistä, geneettisistä tekijöistä *DRD2*-geenin (dopamine receptor D2) variantti rs180049³ replikoitui aineistossamme ($p = 0,028$) nominaalisella merkitsevyydellä ($p < 0,05$).

JOHTOPÄÄTÖKSET. Tutkimuksemme antaa uutta tietoa PONV:n riskitekijöistä propofolianestesian jälkeen. Pahoinvointia ehkäisevä lääkitys vähensi PONV:n esiintymistä odotetusti.¹ Tuloksemme tukevat aiemmin tunnistettuja kliinisiä riskitekijöitä PONV:lle sekä mahdollista yhteyttä

PONV:n ja dopamiini D2-reseptorien välillä. ■

Viitteet

1. Apfel CC ym. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 2441–51.
2. Apfel CC ym. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012; 109: 742–53.
3. Nakagawa M ym. Dopamine D2 receptor Taq IA polymorphism is associated with postoperative nausea and vomiting. *Journal of anesthesia* 2008; 22: 397–403.