

Aus dem Bereich der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Hat die Art der Operation Einfluss auf postoperative Übelkeit und Erbrechen**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2006

vorgelegt von: Ina Vedder  
geb. am: 18.02.1970 in Balve



## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung/Summary .....	1
2.	Einleitung .....	6
2.1.	Epidemiologische Bedeutung von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen .....	7
2.1.1.	Historie .....	7
2.1.2.	Inzidenz .....	8
2.1.3.	Heutige Einordnung von PONV .....	8
2.2.	Individuelle und gesundheitspolitische Folgen von PONV .....	9
2.2.1.	Allgemeiner Überblick .....	9
2.2.2.	Individuelle gesundheitliche Aspekte .....	9
2.2.3.	Ökonomische Aspekte .....	10
2.3.	Definition und physiologische Mechanismen von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase .....	10
2.3.1.	Definition .....	10
2.3.2.	Physiologische Mechanismen .....	10
2.3.3.	Erbrechen stimulierende Faktoren .....	12
2.3.4.	Medikamentöse Prophylaxe und Therapie .....	13
2.4.	Gründe für die vorliegende Untersuchung .....	14
2.4.1.	Risikofaktoren für PONV .....	15
2.4.1.1.	Einflussfaktoren .....	15
2.4.1.2.	Stand der aktuellen Literatur .....	16
2.4.1.3.	Bedeutung von Voraussage-Scores .....	17
2.4.2.	Problematik der inkongruenten Datenlage .....	19
2.4.3.	Aktuelle therapeutische Möglichkeiten und Stand der Literatur .....	21
3.	Material und Methoden .....	23
3.1.	Studiendesign und Stratifikation .....	23
3.2.	Patientenkollektiv .....	25
3.2.1.	Einschlusskriterien .....	25
3.2.2.	Ausschlusskriterien .....	26
3.2.3.	Dokumentation .....	26
3.3.	Anästhesie .....	27
3.3.1.	Zentrumsspezifische Prämedikation .....	27
3.3.2.	Narkoseeinleitung .....	27
3.3.3.	Aufrechterhaltung der Narkose .....	27
3.3.4.	Schmerztherapie .....	28
3.3.5.	Antiemetische Prophylaxe .....	28
3.4.	Postoperatives Management .....	29
3.4.1.	PONV-Registrierung und -therapie .....	29
3.4.2.	Postoperative Schmerztherapie .....	29
3.4.3.	Verlaufsbeobachtung .....	29
3.5.	Erhobene Daten .....	29
3.6.	Auswertung .....	30
3.7.	Statistik .....	31
4.	Ergebnisse .....	32
4.1.	Charakterisierung des Patientenkollektivs vor Studienbeginn .....	32
4.1.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	32
4.1.2.	Häufigkeit von PONV in der Anamnese .....	33

4.1.3.	Body-Mass-Index (BMI) .....	35
4.1.4.	Nikotinkonsum .....	37
4.1.5.	Risikoprofil für PONV (Risiko-Score nach Apfel) .....	39
4.2.	Eingesetzte Prüfmedikation in den Operationsgruppen .....	42
4.3.	Anästhesiedauer in den Operations- und Medikationsgruppen .....	44
4.4.	Häufigkeit von PONV (Übelkeit, Würgen, Erbrechen) innerhalb von 24 Stunden nach aktuellen operativen Eingriff in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren .....	45
4.4.1.	Operationsart .....	45
4.4.2.	Alter .....	46
4.4.3.	Geschlechtszugehörigkeit .....	48
4.4.4.	PONV-Anamnese .....	49
4.4.5.	Körpergewicht .....	50
4.4.6.	Rauchverhalten .....	51
4.4.7.	Anästhesiedauer .....	52
4.4.8.	Antiemetische Prophylaxe .....	52
4.5.	Charakterisierung von Unterschieden zwischen nur mit Placebo behandelten Patienten mit und ohne PONV innerhalb von 24 postoperativen Stunden .....	54
4.6.	Häufigkeit von PONV innerhalb von 24 postoperativen Stunden bei nur mit Placebo behandelten Patienten unter Berücksichtigung einer postoperativen Opioidgabe .....	58
5.	Diskussion .....	61
5.1.	Methodik .....	61
5.2.	Einflussfaktoren für das Auftreten von PONV .....	62
5.2.1.	Epidemiologische Aspekte und deren Einfluss auf das Auftreten von PONV .....	62
5.2.2.	Weitere Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV einschließlich Narkose .....	64
5.2.3.	Einfluss der Operationsart auf die Auftretenshäufigkeit von PONV .....	65
5.3.	Diskussion der PONV-Prophylaxe (Prüfmedikation) .....	68
5.3.1.	Ondansetron .....	69
5.3.2.	Ondansetron im Vergleich zu anderen Substanzen .....	70
5.3.3.	Verträglichkeit von Ondansetron .....	72
5.3.4.	Vergleich von Droperidol gegenüber Placebo und zu anderen Substanzen .....	72
5.3.5.	Verträglichkeit von Droperidol .....	74
5.3.6.	Dexamethason im Vergleich zu Placebo und in Kombination .....	75
5.3.7.	Verträglichkeit von Dexamethason .....	78
5.3.8.	Diskussion des Effektes einer Kombination verschiedener Substanzen ...	78
5.4.	Fazit .....	81
6.	Literaturverzeichnis.....	85
7.	Publikation.....	96
8.	Dank.....	97
9.	Lebenslauf.....	98

## 1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 3.399 operierte Patienten hinsichtlich des Auftretens von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen (PONV) in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren untersucht. Es handelte sich vorwiegend (90,6 %) um Frauen. Das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt lag bei 46,2 Jahren, wobei die Frauen im Mittel um 12,5 Jahre älter als die Männer waren. Es wurde eine Unterteilung in sieben verschiedene Operationsgruppen und -arten vorgenommen, wobei sich die Alters- und Geschlechtsverteilung in diesen Gruppen signifikant unterschied. Bei den HNO- und Augenoperationen war das Durchschnittsalter am niedrigsten (36,4 Jahre), bei den Operationen am knöchernen Skelett am höchsten (49,7 Jahre). Vaginale Operationen wurden naturgemäß nur bei Frauen vorgenommen, Frauen überwogen aber auch bei den Laparoskopien (99,2 %), den Laparotomien (95,1 %) und den Thyreoidektomien (93,7 %). Eine PONV in der Vorgeschichte war zwischen den Operationsgruppen ebenfalls unterschiedlich verteilt, was am ehesten auf die unterschiedlichen Alters- und Geschlechtsverteilung in den OP-Gruppen zurückzuführen sein dürfte.

Insgesamt entwickelten 37,5 % der Patienten innerhalb von 24 Stunden postoperativ PONV (1.271 Patienten). Die Auftretenshäufigkeit von PONV stieg mit steigendem Patientenalter, Frauen erlitten häufiger PONV als Männer (38,0 % bzw. 21,9 %). Bei PONV in der Anamnese entwickelten 44,2 % der Patienten eine PONV, war keine PONV in der Anamnese vorhanden, lag der Anteil bei 33,1 %. Tendenziell entwickelten untergewichtige Patienten sowie übergewichtige und adipöse Patienten seltener eine PONV als normalgewichtige Personen. Nichtrauchen war ein Risikofaktor für das Auftreten von PONV. Damit bestätigten die vorliegenden Ergebnisse die Validität des Apfel-Scores zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PONV.

Neu ist das vorliegende Ergebnis, dass auch die Operationsart einen signifikanten Einfluss auf die PONV-Häufigkeit hatte. Am häufigsten trat PONV bei Patientinnen mit vaginalen Operationen auf (46,2 %), gefolgt von Laparotomien (44,4 %), Laparoskopien (42,5 %) und Thyreoidektomien (39 %). Diese Befunde werden nur bedingt in der Literatur genannt. Patienten mit Knochenoperationen hatten in 26,3 % PONV, Patienten mit HNO- und Augenoperationen in 23,6 %. Mamma-Operationen und Operationen an der Körperoberfläche führten in 25,8 % zu PONV. Als eine

mögliche Ursache für diese signifikanten Unterschiede könnte die signifikant verschiedene Alters- und Geschlechtsverteilung der Operationsgruppen angesehen werden, aber auch die divergierende Anästhesiedauer zwischen im Mittel 104 bis 140 Minuten in den einzelnen Gruppen könnte ursächlich in Betracht gezogen werden. Die operationsbedingte Anästhesiedauer hatte einen signifikanten Einfluss auf die PONV-Auftretenshäufigkeit. Je länger die Anästhesie dauerte, desto häufiger trat PONV auf. Dieser Einfluss der jeweils durchgeführten Operation und der damit verbundenen Anästhesiedauer auf die die PONV-Häufigkeit steht im Einklang mit Literaturdaten.

Die antiemetische Prophylaxe hatte bei den vorliegenden Patienten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die PONV-Häufigkeit. Diese lag in der Placebogruppe bei 58,1 %, unter Ondansetron bei 40 %, unter Dexamethason bei 40,8 % und unter Droperidol bei 40,2 %. Damit reduzierte jede Einzelsubstanz die Häufigkeit von PONV um etwa ein Drittel. Sowohl zahlreiche Metaanalysen als auch randomisierte, prospektive Studien bestätigten bisher die Wirksamkeit einer prophylaktischen Gabe von Ondansetron, Dexamethason oder Droperidol und auch deren vergleichbare effiziente Wirksamkeit. Die hier getesteten Kombinationen der Prüfsubstanzen führten in der vorliegenden Studie zu einer deutlichen Verstärkung ihrer Wirksamkeit. Eine Kombination von 4 mg Ondansetron plus 4 mg Dexamethason führte zu einer PONV-Rate von nur noch 33,1 %. Die Gabe von 4 mg Ondansetron plus 1,25 mg Droperidol senkte sie auf 32,6 %. Die Verabreichung von 4 mg Dexamethason plus 1,25 mg Droperidol führte zu einer PONV-Häufigkeit von 33,3 % und 1 mg Ondansetron plus 1,25 mg Droperidol erreichten eine PONV-Häufigkeit von 30,5 %. Damit konnten alle geprüften Zweifach-Kombinationen die PONV-Inzidenz im Vergleich zu Placebo fast halbieren. Mit der Dreier-Kombination aus 4 mg Ondansetron, 4 mg Dexamethason und 1,25 mg Droperidol konnte die PONV-Häufigkeit in allen untersuchten Operationsgruppen am stärksten, nämlich auf 24,8 % gesenkt werden. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit den Literaturergebnissen, die ebenfalls mit Kombinationen unterschiedlicher Antiemetika eine Wirkungsverstärkung unterschiedlichen Ausmaßes erzielen konnten.

Insgesamt zeigte sich hinsichtlich aller Prüfsubstanzen sowohl einzeln als auch in Kombination ein guter Wirkungsgrad in der PONV-Prophylaxe, der im Ausmaß den Literaturangaben entsprach. Da die geprüften Antiemetika vergleichbare relative Risiken aufweisen, kann unter Berücksichtigung der Behandlungskosten das preiswerteste

Regime gewählt werden. Die prophylaktische Gabe von Dexamethason wäre unter diesen Kautelen die vernünftigste Strategie. Bei erhöhtem Risiko für PONV kann zusätzlich ein weiteres Antiemetikum zugefügt werden, wobei hier die Kombination aus Dexamethason und Droperidol die geeignetste wäre.

Ohne Frage führt schließlich eine Kombination aus mehreren Substanzen nicht nur zu einer effektiven PONV-Reduktion, sondern auch zu einer drastischen Kostensteigerung und wird daher wohl vorläufig jenen Patienten vorbehalten bleiben, die ein erwiesenermaßen hohes PONV-Risiko haben oder bei denen Übelkeit und Erbrechen besonders gefährlich werden können.

## **Summary**

### **Is postoperative nausea and vomiting influenced by surgical procedure**

This study investigated the incidence rate of postoperative nausea and vomiting (PONV) depending on several factors in 3.399 surgical patients (90.6 % females). Their mean age at time of surgery was 46.2 years. Females were about 12.5 years older than males. The patients were divided into seven surgical groups with significant differences in sex and age distribution. Patients with ENT and eye surgery showed the lowest mean age (36.4 years) while patients who underwent surgery of the skeletal system were the oldest ones (49.7 years). Patients who had vaginal surgery were obviously female, but women also dominated in the surgical groups with laparoscopy (99.2 %), laparotomy (95.1 %) and thyroidectomy (93.7 %). The frequency of an anamnestic history of PONV was differently distributed between all seven surgical groups. The reason for this might be differences in the sex and age distribution in these groups.

Within 24 hours after surgery 37,5 % of the patients developed PONV (1.271 patients). The incidence of PONV increased with age, women had more often PONV than males (38,0 % and 21,9 % respectively). If PONV was known in the patients history 44,2 % of those patients developed PONV. Without a history of PONV this rate only was 33,1 %. Patients being underweight or obese less often developed PONV in comparison to patients with normal weight. Non-smoking was a risk factor

of PONV. Our findings confirmed the validity of the Apfel-Score for the prediction of the possibility of PONV.

It is a new result that the surgical procedures had a significant influence on the incidence of PONV. Patients with vaginal surgery had the highest incidence rate (46,2 %) followed by laparotomic (44,4 %) and laparoscopic procedures (42,5 %) and thyreoidektomia (39 %). This result is rarely reported in the literature. Patients with bone surgery had a PONV rate of 26,3 %, those with nasal or ophthalmic surgery had 23,6 %, breast surgery and surgical procedures of the body surface showed a PONV rate of 25,8 %. A possible explanation for these significant differences might be the significant sex and age distribution in our surgical groups and also different time of anesthesia (mean 104-140 minutes). Surgery-related time of anesthesia had a significant influence on the PONV rate. The longer anesthesia time was the more often PONV occurred. This result is in agreement with data reported in the literature.

The antiemetic prophylaxis in our patients had a significant influence on the rate of PONV. This rate was 58.1 % in the placebo group, 40 % in patients using Ondansetron, 40.8 % in those using Dexamethason and 40.2% in those with Droperidol. Each single substance reduced the incidence of PONV for nearly one third. Either meta-analysis as well as randomised prospective trials confirm the efficacy of a prophylactic regime of Ondansetron, Dexamethason or Droperidol. The combinations tested in our trial led to a remarkable increase of efficacy. The combination of 4 mg Ondansetron plus 4 mg Dexamethason led to a PONV rate of only 33,1 %. The use of 4 mg Ondansetron plus 1.25 mg Droperidol decreased PONV down to 32.6 %. Four mg Dexamethason plus 1.25 mg Droperidol decreased PONV down to 33,3 % and 1 mg Ondansetron plus 1.25 mg Droperidol reached a PONV incidence of 30.5 %. All two-fold combination regimes nearly cut half the incidence of PONV in comparison to placebo. A three-fold combination consisting of 4 mg Ondansetron, 4 mg Dexamethason and 1.25 mg Droperidol showed the smallest PONV rate of all groups (24.8 %). This result is also in agreement with the literature, that also reported that combined antiemetic regimes can reach an improvement of efficacy.

Over all, each medication - even in single use or used in a combination - showed a good efficacy in the prophylaxis of PONV that is conclusive with literature. All antiemetics tested showed comparable risks, so if treatment costs are taken into consideration one can use the regime with the lowest price. The most rational therapy

would be the administration of Dexamethason. If the risk of PONV is increased other antiemetics can be used in combination. In this case Dexamethason and Droperidol would be the most effective ones.

Without any doubt the combination of several substances not only reduce the PONV rate but also leads to a massive increase of treatment costs. For this reason those combinations should be reserved only for patients who had a significantly increased risk of PONV or who might be at a high medical risk if they suffer from nausea and vomiting.

## 2. Einleitung

Qualitätsmanagement ist eines der etablierten Ziele in der Anästhesiologie. Dieser Begriff erstreckt sich insbesondere auf die Anwendung bestimmter Verfahren, die Vermeidung von Komplikationen wie Hirnschädigungen oder Hirntod oder den Tod in oder infolge der Narkose.

Angesichts der inzwischen niedrigen Komplikationsraten mit tödlichem Ausgang in der Anästhesie erhalten weniger gravierende Nebenwirkungen, z.B. Übelkeit und Erbrechen sowie das Wohlbefinden nach einem Eingriff, zunehmend Aufmerksamkeit [Dick und Schulte am Esch 1997, Holst et al. 2001].

Wohlbefinden nach Anästhesie und Operation, oft auch als Patientenzufriedenheit bezeichnet, kann im Rahmen einer Qualitätssicherung mittels standardisierter Patientenbefragung erfasst werden. Bei der Gewichtung einzelner Faktoren der postoperativen Befindlichkeit stehen neben dem Schmerz insbesondere Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund [Müller et al. 2003].

Postoperative Übelkeit, Würgen und Erbrechen sind häufig als unangenehm empfundene Phänomene, die in der Regel nicht lebensbedrohlich, aber sehr lästig sind. Die Erinnerung der Patienten an diese Nachwirkungen ist unterschiedlich und deren Wertigkeit nimmt mit dem Abstand zur Anästhesie ab. Spätestens bei einer neuerlichen Anästhesie erinnern sich aber viele Patienten wieder an die vorherige Narkose, wenn diese durch Übelkeit und Erbrechen kompliziert worden war [Dick und Schulte am Esch 1997].

Insgesamt empfinden Patienten postoperative Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting = PONV) schwerwiegender als den operativen Eingriff selbst [Müller et al. 2003].

Diese vergleichsweise harmlosen Nebenwirkungen, die lange Jahre als schicksalhaft hingegenommen wurden, werden heutzutage weder vom Anästhesisten noch vom Operateur, geschweige denn vom Patienten stillschweigend akzeptiert [Jost et al. 1997]. Dies soll wohl einer der Gründe dafür sein, weshalb seit einigen Jahren viele Studien über postoperatives Erbrechen und Übelkeit (PONV) publiziert worden sind und das gewachsene Interesse an der Thematik widerspiegeln [Apfel und Roewer 2000, Apfel

et al. 2002c, Bardenheuer und Taut 1997, Holst et al. 2001, Müller et al. 2003, Piper et al. 2003].

Auch die vorliegende Arbeit gilt diesem Problemkreis, nimmt jedoch den Einfluss der Operation hierfür in den Fokus.

## **2.1. Epidemiologische Bedeutung von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen**

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) sind immer noch ein unzureichend gelöstes Problem letztlich unklarer Ursache mit vielen, oft kontrovers diskutierten Risikofaktoren [Müller et al. 2003]. Die Inzidenz von PONV ist mit 20 - 30 % unverändert hoch und konstant geblieben.

### **2.1.1. Historie**

Geschichtlich betrachtet wurden postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen nahezu untrennbar mit der Anästhesie verbunden [Jost et al. 1997]. Schon ein Jahr nach Einführung der Ätheranästhesie beschrieb Snow [1848] das postnarkotische Erbrechen. Zur Therapie dieses Beschwerdebildes empfahl er Wein und Opiumtinktur. Als Hauptursache wurde - damals wie heute - einzig die Anästhesie selbst angesehen [Biedler und Wilhelm 1998]. Erst später erkannte man, dass es sich bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen um das Resultat eines multifaktoriellen Geschehens handelt, für das neben der Anästhesie insbesondere die Art des chirurgischen Eingriffs und auch individuelle Faktoren verantwortlich sind [Biedler und Wilhelm 1998]. Flagg [1916] äußerte erstmals, dass das postoperative Erbrechen von anderen Ursachen als den Anästhetika selbst herrühren könnte. Er postulierte drei verschiedene Ursachen: als erstes die Anästhesie selbst (z.B. Äther), als zweites eine sog. Reflexantwort (z.B. Schmerzen) und als drittes die Gabe von Opioiden (z.B. Morphin).

### **2.1.2. Inzidenz**

Zu Zeiten der Äthernarkose soll die PONV-Inzidenz bei über 80 % gelegen haben [Danner et al. 2001]. Die heutige Inzidenz von PONV wird mit 20 - 30 % angegeben, kann aber bei einzelnen Risikogruppen auch wesentlich höher liegen [Apfel und Roewer 2000, Apfel et al. 2004, Apfel et al. 2005, Bardenheuer und Taut 1997, Biedler und Wilhelm 1998, Biedler et al. 1998, Heim et al. 1994, Hennes 1997, Möllhoff et al. 1995, Ploner und Kainzwaldner 1997, Raber und Tryba 1997, Saur et al. 1996a]. Nichtraucherinnen mit Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese, die postoperativ Opioide erhalten hatten, entwickelten beispielsweise in bis zu 79 % der Fälle PONV [Apfel et al. 1999a].

PONV soll ferner für etwa die Hälfte der kleineren, postoperativen Komplikationen (z.B. Schmerzen, Kältezittern, Übelkeit, Benommenheit) verantwortlich sein [Ploner und Kainzwaldner 1997].

### **2.1.3. Heutige Einordnung von PONV**

Übelkeit und Erbrechen sind inzwischen die häufigste Komplikation nach Allgemeinanästhesie [Eberhart et al. 1999a/b, Piper et al. 2003]. Da weltweit jährlich mehr als 250 Mio. Operationen durchgeführt werden, bei denen eine Anästhesie verabreicht wird, gilt PONV als das sog. "big little problem" [Watcha 2002, Biedler und Wilhelm 1998, Kovac 2000a].

Zwar kam es im Verlauf der letzten Jahrzehnte durch technische Verbesserung der Anästhesiegeräte und der Anästhesieverfahren, Anwendung moderner Anästhetika, zunehmendem Wissen, klinisch-wissenschaftliche Daten und Einführung frühzeitiger prophylaktischer Maßnahmen (Verkürzung der Operationsdauer im Verlauf der Jahre, möglichst Vermeidung von Lachgasnarkosen und postoperativer Opioidgabe) zu gewissen Erfolgen in der Vermeidung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen, aber eine Senkung der Inzidenz unter 20 - 30 % ist bisher nicht gelungen [Bardenheuer und Taut 1997]. Dies soll z.B. dadurch bedingt sein, dass sich die meisten Studien zur Wirksamkeit von Antiemetika kaum mit den Ursachen von Übelkeit und Erbrechen befasst hätten [Apfel und Roewer 2000].

## 2.2. Individuelle und gesundheitspolitische Folgen von PONV

### 2.2.1. Allgemeiner Überblick

Tabelle 1 gibt einen Überblick zu den infolge PONV verursachten Problemen.

Tab.1: Probleme durch PONV [Biedler und Wilhelm 1998]

1.	<b>Befindlichkeitsprobleme</b> - wesentliche Beeinträchtigung der Befindlichkeit - Steigerung des Wundschmerzes - psychische Belastung
2.	<b>Medizinische Probleme</b> - unsichere Resorption oral verabreichter Medikamente - verzögerte Mobilisation - Gefährdung des Operationserfolges - Dehydratation, Elektrolytstörungen, metabolische Azidose - Aspiration - Myokardischämie (Steigerung des Sympathikotonus) - Ösophagusverletzungen
3.	<b>Finanzielle Konsequenzen</b> - zusätzlicher pflegerischer und medizinischer Aufwand - Verzögerung weiterer Operationen - ungeplante stationäre Aufnahme nach ambulanten Eingriffen - eventuell längere Arbeitsunfähigkeit

Die Übersicht zeigt, dass die gravierendsten Probleme durch PONV medizinische Probleme sind

### 2.2.2. Individuelle gesundheitliche Aspekte

Neben den subjektiv unangenehmen Empfindungen können postoperative Übelkeit und Erbrechen auch zu ernsthaften Komplikationen wie Aspiration, Entgleisungen im Wasser- und Elektrolythaushalt und in besonders schweren Fällen zu Zerreissungen im Wundbereich führen [Eberhart et al. 1999a/b, Hennes 1997, Ploner und Kainzwaldner 1997]. Durch vermehrte Nachblutungen kann das Operationsergebnis im Einzelfall gefährdet sein [Eberhardt et al. 1999c, Triem et al. 1999]. Durch Aspiration sind zusätzlich konsekutive Pneumonien, aber auch kritische Blutdruckanstiege und Dehydratationen beschrieben worden [Triem et al. 1999]. Ösophagusruptur, subkutane Emphyseme und beidseitiger Pneumothorax sind bisher dagegen nur als Fallberichte mitgeteilt worden [Eberhart et a. 1999a/b, Hennes 1997, Ploner und Kainzwaldner 1997, Triem et al. 1999]. PONV führt immer wieder zu verzögerter Entlassung aus dem Aufwachraum [Gold et al. 1989].

### **2.2.3. Ökonomische Aspekte**

Das Auftreten von PONV hat auch ökonomische Aspekte. So können gerade bei *ambulant* Eingriffen erhebliche zusätzliche Kosten entstehen, da Patienten aufgrund protrahierten Erbrechens erst verzögert nach Hause entlassen werden können. Zusätzlich ist PONV der häufigste Grund für eine ungeplante stationäre Aufnahme nach ambulanten Operationen [Eberhart et al. 2003]. Übelkeit und Erbrechen sind auch der häufigste Anlass für eine verlängerte Verweildauer bei *stationären* Krankenhausaufenthalten [Saur et al. 1996a]. Neben der Belastung für die Patienten können durch PONV auch erhebliche Kosten entstehen [Raber und Tryba 1997]. Weltweit werden die durch PONV verursachten Kosten auf mehrere Milliarden Euro pro Jahr geschätzt [Apfel et al. 2002b], in den USA auf jährlich mehrere hundert Millionen US-Dollar [Watcha 2000].

## **2.3. Definition und physiologische Mechanismen von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase**

### **2.3.1. Definition**

Würgen und Erbrechen werden als Emesis zusammengefasst. Treten diese Beschwerden innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem operativen Eingriff auf, wird dies als PONV (postoperative Nausea and Vomiting) oder PÜWE (postoperative Übelkeit, Würgen und Erbrechen) bezeichnet [Biedler und Wilhelm 1998].

### **2.3.2. Physiologische Mechanismen**

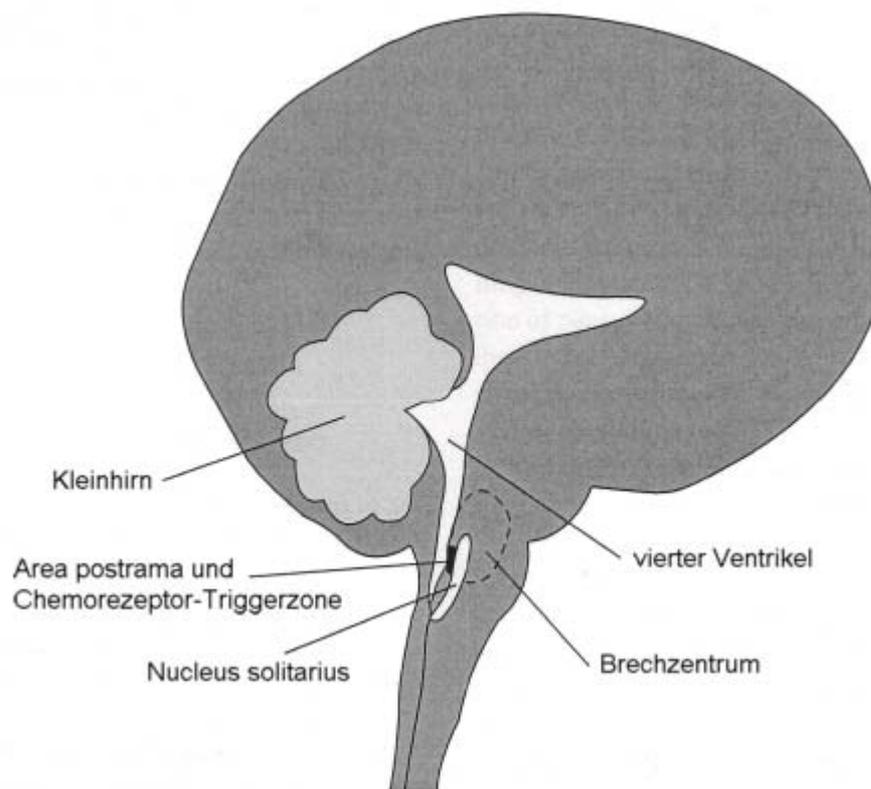
Übelkeit und das Gefühl, erbrechen zu müssen, beschreibt ein subjektives, nicht schmerzhaftes Missempfinden in Pharynx und Oberbauch, das von vegetativen Symptomen wie Tachykardie, Speichelfluss und Schwitzen begleitet sein kann. Dabei kann Übelkeit in Würgen und Erbrechen übergehen. Durch Kontraktionen von Zwerchfell und abdomineller Wandmuskulatur kann der intraabdominelle Druck auf bis zu 300

cm H<sub>2</sub>O ansteigen und schließlich zur explosionsartigen, retrograden Magenentleerung führen [Biedler und Wilhelm 1998].

Phylogenetisch stellen Übelkeit und Erbrechen Bestandteile eines Schutzreflexes vor Vergiftungen dar [Biedler und Wilhelm 1998]. Die Koordination des Brechreflexes erfolgt im Bereich der Formatio reticularis der Medulla oblongata. Hier sind verschiedene anatomische Strukturen funktionell zum sog. Brechzentrum zusammengefasst, u.a. motorische Vaguskerne, Nuclei ambiguus, Nuclei tractus solitarii und präsynaptische Neurone.

Der afferente Schenkel des Brechreflexes besteht aus einem zentralen und einem peripheren Anteil.

Der wesentliche zentrale Stimulationsort des Brechzentrums ist vermutlich die Area postrema in dessen unmittelbarer anatomischer Nähe. Sie befindet sich im unteren Teil der Rautengrube am Boden des IV. Ventrikels. Hier ist die Chemorezeptor-Trigger-Zone lokalisiert, in deren Bereich etwa 30 verschiedene Rezeptoren differenziert werden konnten, u.a. für Dopamin, Muskarin, Histamin, Opiate und Serotonin, aber auch für andere im Blut oder Liquor zirkulierende Substanzen [Biedler und Wilhelm 1998].



**Abbildung 1:** Anatomische Lokalisation der für postoperative Übelkeit und Erbrechen als verantwortlich angesehenen Rezeptorareale im ZNS [nach Kovax 2000b]

Der Vorgang des Würgens und Erbrechen stellt ein Zusammenspiel von gastrointestinaler, abdomineller und respiratorischer Muskulatur dar, das über das sog. Brechzentrum zentral koordiniert und in der lateralen Formatio reticularis des Hirnstammes lokalisiert ist [Holst et al. 2001].

### **2.3.3. Erbrechen stimulierende Faktoren**

Durch direkte oder chemische Stimulation der Region des Brechzentrums, z.B. durch das Medikament Apomorphin, kann Erbrechen ausgelöst werden. Anästhesierelevante Stimuli wirken nach Holst et al. [2001] vermutlich über vagal vermittelte Afferenzen aus Pharynx, Gastrointestinaltrakt und Mediastinum, aber auch aus höheren kortikalen Regionen wie Seh-, Riech- und Gleichgewichtszentrum sowie den Chemorezeptoren der Area postrema und des Tractus solitarius. Aufgrund einer gering ausgeprägten Blut-Hirn-Schranke für Dopamin, Serotonin, Histamin und Acetylcholin ist die Area postrema, für die hohe Rezeptorkonzentrationen der genannten Transmitter nachgewiesen wurden, der Angriffspunkt für zahlreiche Triggersubstanzen im Blut oder Liquor [Holst et al. 2001].

Die periphere Stimulation des Brechzentrums erfolgt im wesentlichen über vagale Afferenzen, z.B. im Bereich des Gastrointestinaltraktes über Mechanorezeptoren und enterochromaffine Zellen. Vagale Afferenzen können aber auch von anderen Organen kommen (Herz, Leber, Ohr) und eine Vielzahl weiterer Faktoren kann den Brechreflex beeinflussen: alle Sinnesorgane haben Verbindungen zum Brechsystem. Es bestehen direkte Afferenzen vom Vestibularsystem sowie von den Nuclei glossopharyngei und trigemini. Auch Schmerzen, Hypotension, Hypoxie und erhöhter intrakranieller Druck können zu Übelkeit und Erbrechen führen. Schließlich unterliegt der Brechreflex auch noch der Modulation durch andere, übergeordnete Hirnabschnitte, z.B. das limbische System [Biedler und Wilhelm 1998].

Tab.2: Aktivierung des Brechzentrums [nach Biedler und Wilhelm 1998]

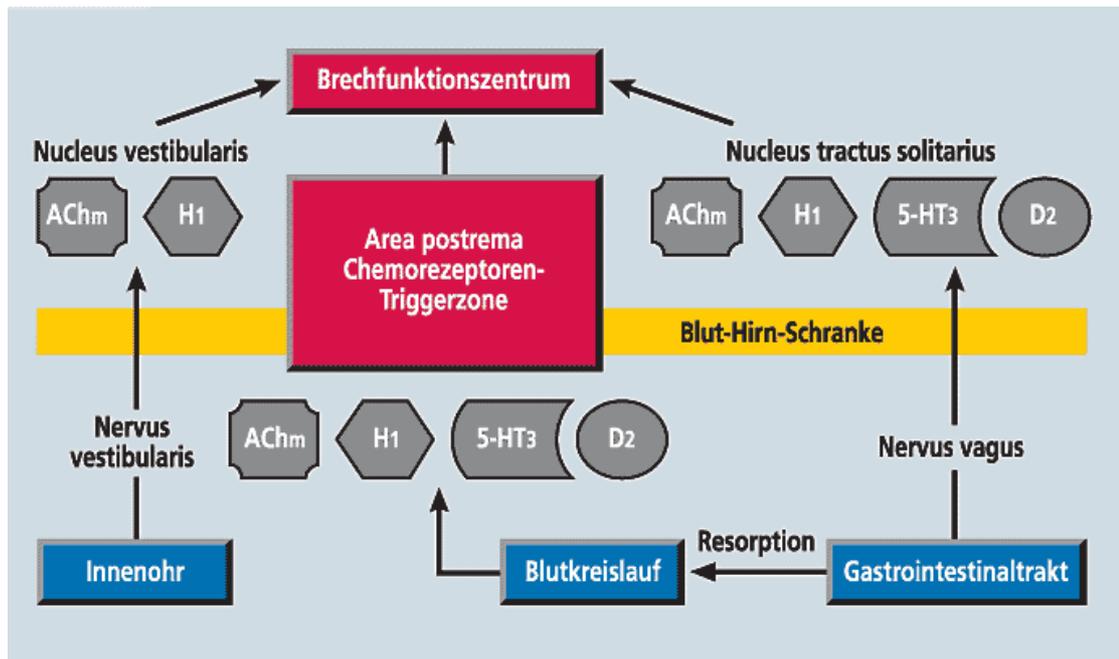
1.	<b>Durch Stimulation der Chemorezeptor-Triggerzone</b> - Transmitter (z.B. Dopamin, Serotonin) - Metabolite (z.B. bei Urämie) - Hormone (z.B. Katecholamine, Geschlechtshormone) - Medikamente (z.B. Opioide) - Mediatoren/Toxine
2.	<b>Durch neurale Afferenzen</b> - N. vagus - N. vestibularis - N. glossopharyngeus - Sinnesorgane (z.B. unangenehme Gerüche) - limbisches System (z.B. Angst, Schmerz, Erwartungshaltung)
3.	<b>Durch andere Ursachen</b> - Hypotension - Hypoxie - erhöhter intrakranieller Druck - Migräne

Die Tabelle verdeutlicht, dass die Aktivierung des Brechzentrums auf unterschiedlichen Wegen erfolgen kann

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass der alleinige Nachweis von Rezeptoren nicht bedeutet, dass auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Rezeptor und postoperativer Übelkeit und Erbrechen besteht [Scholz 1997]. Die multifaktorielle Ätiologie von Nausea und Emesis mag zu deren noch immer nicht zufriedenstellender Prophylaxe und Therapie beigetragen haben [Saur et al. 1996b].

### 2.3.4. Medikamentöse Prophylaxe und Therapie

Medikamente, die zur Prophylaxe und Therapie von PONV eingesetzt werden, sind meist Antagonisten eines oder mehrerer der betroffenen Neurotransmittersysteme [Ku und Ong 2003, Raber und Tryba 1997]. Eine herausragende Stellung nehmen dabei das Dopamin (über D<sub>2</sub>-Rezeptoren), das Serotonin (über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren), das Histamin (vor allem über H<sub>1</sub>-Rezeptoren) und das Acetylcholin (muskarinerge ACh-Rezeptoren) ein [Eberhart et al. 2003]. Eine Übersicht hierzu gibt die Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Afferenter Schenkel des Erbrechensreflexes [Eberhart et al. 2003]: viszerale Afferenzen, vestibuläre Reize und Informationen aus der außerhalb der Blut-Hirn-Schranke befindlichen Chemorezeptoren-Triggerzone (Area postrema) lösen im integrativen Brechfunktionszentrum Übelkeit und Erbrechen aus: H<sub>1</sub> = Histamin-1-Rezeptoren; 5-HT<sub>3</sub> = Serotonin-3-Rezeptor; D<sub>2</sub> = Dopamin-2-Rezeptor; AChm = muskarinerges Acetylcholin-Rezeptor

## 2.4. Gründe für die vorliegende Untersuchung

Im Rahmen einer europäischen Multicenter Studie sollten die unterschiedlichen Parameter (z.B. verschiedene Formen der Allgemeinanästhesie) sowie verschiedene Antiemetika und deren relativer Einfluss auf postoperative Übelkeit und Erbrechen untersucht werden, um eine Strategie zur sinnvollen Prophylaxe und Therapie von PONV zu erarbeiten.

Ein Teilaspekt dieser Untersuchung, der in der vorliegenden Studie beleuchtet wird, befasste sich mit der Frage, ob auch die Art der Operation einen Einfluss auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen haben könnte.

### **2.4.1. Risikofaktoren für PONV**

Das sehr komplexe Phänomen der postoperativen Übelkeit hängt von verschiedenen Faktoren ab, die nur bedingt überschaubar und auch nicht gänzlich vermeidbar sind [Holst et al. 2001].

#### **2.4.1.1. Einflussfaktoren**

PONV ist multifaktoriell bedingt. Unterschieden werden patientenbezogene Einflussfaktoren (z.B. Geschlecht, Raucherstatus), chirurgische Trigger (wie Art und Dauer des Eingriffs) und anästhesiologische Trigger (z.B. Art des Anästhetikums) [Apfel und Roewer 2000, Hennes 1997, Holst et al. 2001, Lerman 1992].

Eine kausale Differenzierung ist insofern problematisch, als es kein Tiermodell zur Simulation des menschlichen PONV gibt, so dass sämtliche Untersuchungen am Menschen stattfinden müssen [Tramer 2001].

Gesichert ist, dass Frauen von PONV etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Männer [Heim et al. 1994, Möllhoff et al. 1995, Rust 1995, Triem et al. 1999]. Die höchste Inzidenz von PONV wurde bei gynäkologischen Operationen, vor allem bei gynäkologischen Laparoskopien, festgestellt [Koivuranta et al. 1997, Möllhoff et al. 1995, Rüscher et al. 2002, Triem et al. 1999].

Kontrovers diskutiert werden Risikofaktoren wie der Anteil der gynäkologischen Operationen per se, der Anteil der Geschlechtszugehörigkeit, hormonelle Ursachen als Auslöser oder die Abhängigkeit emetischer Symptome von der Phase des Menstruationszyklus, während der die Operation durchgeführt wird [Heim et al. 1994, Möllhoff et al. 1995, Rüscher et al. 2002, Triem et al. 1999].

Auch Kinder sind besonders stark durch PONV gefährdet und neigen häufig postoperativ zu Übelkeit und Erbrechen [Klockgether-Radke et al. 1995, Rust 1995]. Bei pädiatrischen Patienten liegt der Gipfel der Häufigkeit des Auftretens von PONV zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr [Bardenheuer und Taut 1997].

Weitere in der Literatur postulierte Risikofaktoren für PONV sind Übelkeitsanamnese nach Allgemeinanästhesie, intra- und postoperative Opiatgabe, psychogene Komponenten sowie eine Neigung zur Reisekrankheit [Bardenheuer und Taut 1997, Rust 1995].

Vereinzelt gibt es auch Autoren, die davon ausgehen, dass adipöse Patienten durch PONV vermehrt gefährdet seien, da das vermehrte Fettgewebe als Speicher für Inhalationsnarkotika dienen kann und das größere Magenvolumen sowie die gesteigerte Refluxneigung (und andere gastrointestinale Störungen) begünstigende Faktoren darstellen könnten [Bardenheuer und Taut 1997].

Auch die Dauer der Operation und die Art des operativen Eingriffs sollen unabhängig vom gewählten Narkoseverfahren zu den chirurgischen Triggern zählen [Bardenheuer und Taut 1997].

Die Art der verwendeten Narkotika soll nach Raber und Tryba [1997] ebenfalls einen Einfluss auf die Häufigkeit von PONV haben. Beispielsweise könne N<sub>2</sub>O (Lachgas) durch verschiedene Effekte emetisch wirksam werden [Raber und Tryba 1997].

#### **2.4.1.2. Stand der aktuellen Literatur**

Auf Basis der Literatur [Heim et al. 1994, Hennes 1997, Holst et al. 2001, Lerman 1992, Möllhoff et al. 1995, Rust 1995, Triem et al. 1999] gibt es Risikofaktoren für PONV, die durch Daten eindeutig belegt sind. Hierzu gehören

- die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht,
- Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese,
- Nichtraucherstatus,
- junges Lebensalter
- und die Wahl des Anästhetikums (Lachgas, Opioide).

Kontrovers diskutiert werden Risikofaktoren wie

- Menstruationszyklus,
- die Maskenbeatmung,
- die Erfahrung des Anästhesisten,

- das Legen einer Magensonde,
- Gabe von Muskelrelaxantien und deren Antagonisierung
- sowie laparoskopische Eingriffe [Heim et al. 1994, Koivuranta et al. 1997, Möllhoff et al. 1995, Raber und Tryba 1997, Rüscher et al. 2002, Triem et al. 1999].

Durch Daten nicht ausreichend belegte, aber in der Literatur gelegentlich postulierte Risikofaktoren sind

- Operationsort und -art,
- Gabe von Einleitungshypnotika,
- psychologische Faktoren,
- präoperative Angst
- und Schmerz [Apfel und Roewer 2000].

Durch keine Daten belegte, aber vermutete Risikofaktoren sind

- postoperative Bewegungsreize,
- hämodynamische Instabilität sowie
- Hyperkapnie und Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes [Apfel und Roewer 2000],

während Adipositas als Risikofaktor widerlegt sein dürfte [Apfel und Roewer 2000].

Es ist offensichtlich, dass nur wenige der diskutierten Risikofaktoren zweifelsfrei belegt sind. Dabei zählen Inhalationsnarkotika und Opioide wohl zu den relevanten anästhesiologischen Risikofaktoren. Die wesentlichen individuellen Risikofaktoren sollen die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, Nichtraucherstatus und eine positive Anamnese hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen darstellen [Apfel und Roewer 2000].

#### **2.4.1.3. Bedeutung von Voraussage-Scores**

Anhand der wenigen abschätzbaren Faktoren entwickelten Apfel et al. [1998a/b] einen Score zur Voraussage des Erbrechensrisikos nach Operationen. Durch ihre Untersuchung an 2.220 Patienten, die eine Inhalationsanästhesie ohne antiemetische

Prophylaxe im Rahmen einer HNO-Operation erhielten, arbeiteten sie klinisch relevante Faktoren heraus und errechneten einen Risiko-Score. Die wichtigsten Risikofaktoren dabei waren:

- Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht,
- niedriges Alter,
- anamnestisch Übelkeit und Erbrechen nach Operationen oder eine Reisekrankheit,
- Nichtraucherstatus
- und eine lange Narkosedauer.

Bei der Validierung dieser Faktoren an Patienten der Allgemeinchirurgie und Augen- klinik zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen erwarteter und tatsächlicher Inzidenz von PONV:

Die erwartete Inzidenz in der Allgemeinchirurgie (28,8 %) und Ophthalmologie (22,4 %) entsprach nahezu der tatsächlichen Inzidenz in beiden Disziplinen (30,5 % bzw. 24 %), während der Einfluss der Operation per se gegenüber den bereits erwähnten Risikofaktoren gering war [Apfel et al. 1998a/b].

Apfel et al. [1999a] führten zur Überprüfung ihrer Ergebnisse eine Kreuzvalidierung zwischen zwei klinischen Zentren durch (im einen Zentrum nahmen 520 und im anderen 2.202 Patienten an der Validierung teil). Es zeigte sich, dass der im einen Zentrum entwickelte Risiko-Score die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen auch im anderen Zentrum voraussagen konnte. Die Vereinfachung führte nicht zu einer Verschlechterung der Vorhersageeigenschaften. Der endgültige Risiko-Score bestand aus vier Prädiktoren:

- Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht,
- Übelkeit und Erbrechen oder Kinetose in der Anamnese,
- Nichtraucherstatus
- postoperative Gabe von Opioiden.

Wenn von diesen Risikofaktoren keiner, ein, zwei, drei oder alle vorhanden waren, betrug die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen 10 %, 21 %, 39 %, 61 % oder 79 %. Der Score soll zentrumsunabhängig eine objektive Voraussage von Übelkeit und Erbrechen nach Inhalationsanästhesie auch bei unterschiedlichen Operationen er-

möglichen. Daher schlagen Apfel et al. [1999a] bei Patienten mit mehr als zwei dieser vier validierten Risikofaktoren eine antiemetische Strategie vor.

Auch Eberhart et al. [1999a/b] validierten den Risiko-Score von Apfel et al. [1999a] extern unter veränderten operativen und anästhesiologischen Rahmenbedingungen auf der Basis von 226 Patienten, die sich in standardisierter Allgemeinanästhesie (Propofol, Vecuronium, Desfluran in N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-Gemisch, Fentanyl) einer elektiven orthopädischen Operation unterzogen. Die durch den Score vorhergesagte Inzidenz von postoperativem Würgen und/oder Erbrechen von 22,8 % deckte sich gut mit der tatsächlichen Inzidenz von 19,5 %. Darüber hinaus sagte der Score das Auftreten von Erbrechen signifikant besser voraus als eine zufällige Vorhersage. Die Vorhersagegenauigkeit unterschied sich trotz unterschiedlicher chirurgischer und anästhesiologischer Rahmenbedingungen nicht signifikant von jener, die von Apfel et al. [1998a/b] an einem Kontrolldatensatz bestimmt worden war. Der Score prognostizierte darüber hinaus das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen genauso zuverlässig wie das Erbrechen alleine. Eberhart et al. [1999a/b] zogen daraus den Schluss, dass dieser Risiko-Score auch unter abgeänderten Ausgangsbedingungen valide Vorhersageergebnisse liefere und auf andere Krankenhäuser übertragbar sei. Dies stützt die Hypothese von Apfel et al. [1998a/b, 1999a], wonach für das Erbrechensrisiko in erster Linie individuelle Faktoren und weniger die Operation bzw. das anästhesiologische Management verantwortlich sein sollen.

#### **2.4.2. Problematik der inkongruenten Datenlage**

Bis heute gibt es kein allgemein anerkanntes oder belegtes Schema zur Prophylaxe und Therapie von PONV [Eberhart et al. 1998]. Dennoch stehen inzwischen zahlreiche Antiemetika zur Verfügung, die in unterschiedlichen Bereichen/anatomischen Lokalisationen pharmakologisch wirken sollen. In der Bundesrepublik Deutschland werden am häufigsten die Dopamin-Rezeptor-Antagonisten Droperidol und Metoclopramid eingesetzt [Biedler et al. 1998, Saur et al. 1996a]. Nach Triem et al. [1999] finden seit längerer Zeit überwiegend Neuroleptika (Phenothiazide, Butyrophenone) und Dopamin-Antagonisten (z.B. Metoclopramid) zur antiemetischen Prophylaxe und Therapie Anwendung, ohne wirklich befriedigende Ergebnisse zu erzielen. Zwar wir-

ken diese Substanzen gegenüber Placebo zuverlässig, gehen aber auch oft mit beträchtlichen Nebenwirkungen wie Sedierung, Dysphorie, extrapyramidalen Störungen usw. einher [Heim et al. 1994].

Besonders nach Gabe von Droperidol sind z.T. ausgeprägte Sedierung, eine relevante Verlängerung der Aufwachphase insbesondere nach kürzeren Eingriffen sowie psychovegetative Symptome bekannt [Biedler et al. 1998].

Mehr als 1.000 randomisierte klinische Studien haben die unterschiedlichen pharmakologischen Ansätze zur Prävention und Behandlung von PONV miteinander verglichen. Dabei handelte es sich meist um einzelne Interventionsstudien eines bestimmten Medikaments im Vergleich zu Placebo. Die dabei am umfassendsten untersuchten Antiemetika sind Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>)-Antagonisten wie Ondansetron, Dexamethason (ein Steroid) und Droperidol (ein Neuroleptikum).

Von diesen Varianten erhielt die effektive Emesisprophylaxe durch die Entwicklung der 5-Hydroxytryptamin (5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptor-Antagonisten eine neue Perspektive [Heim et al. 1994, Triem et al. 1999]. Serotonin (5-HT) ist ein Überträgerstoff, der im Darm speziell in den enterochromaffinen Mukosazellen und im Zentralnervensystem vorkommt. Er wird aus diesen Zellen freigesetzt und über afferente, über den N. vagus verlaufende Fasern zum Gehirn geleitet. Dort dient er als Neurotransmitter und vermittelt seine Effekte über vier Hauptrezeptoren. Werden 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren stimuliert, wird Erbrechen ausgelöst. Der Wirkmechanismus des 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron wird zentral durch eine Bindung an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren der Area postrema und des Nucleus tractus solitarius sowie peripher durch die Hemmung der Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen beschrieben [Böhrer et al. 1994, Bunce und Tyers 1992, Saur et al. 1996b, Scholz 1997].

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über derzeit gebräuchliche Antiemetika und ihre potentiellen Nebenwirkungen (vgl. Tabelle 3).

Tab.3: Unerwünschte Wirkungen derzeitig verfügbarer Antiemetika [Kovac 2000a]

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Arzneimittel</b>
Sedierung	Phenothiazin, Antihistaminika, <i><b>Droperidol</b></i>
Hypotension	Promethazin, Prochlorperazin, <i><b>Droperidol</b></i>
extrapyramidale Symptome	Benztropin, Metoclopramid, <i><b>Droperidol</b></i>
Mundtrockenheit	Atropin, Scopolamin, Antihistaminika
Dysphorie	Scopolamin, <i><b>Droperidol</b></i>
Kopfschmerzen	Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron
Verstopfung	Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Dolasetron

Die Tabelle zeigt, dass alle derzeit verfügbaren Antiemetika Nebenwirkungen haben, insbesondere aber ***Droperidol***

Bedingt durch die Nebenwirkungen der meisten gebräuchlichen Antiemetika (s. Tab. 3) verbessert sich die Zufriedenheit der Patienten also nicht automatisch. Aus diesem Grund wird eine antiemetische Therapie nur bei jenen Patienten eingesetzt, die eine erhöhte Neigung zu PONV entweder anamnestisch oder aufgrund von Scores vermuten lassen. Der Einsatz einer prophylaktischen antiemetischen Medikation wird nicht als Standard angewandt [Ploner und Kainzwaldner 1997].

### **2.4.3. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten und Stand der Literatur**

Um die Effektivität einer antiemetischen Therapie zu steigern, wurde die Kombination von Antiemetika mit unterschiedlichem Wirkmechanismus vorgeschlagen. Allerdings fand sich dabei auch eine Kumulation von Nebenwirkungen [Eberhart et al. 2001]. Sowohl aus medizinischen als auch aus ökonomischen Gründen gilt daher auch die Form einer generellen Routineprophylaxe mit einer Kombination antiemetischer Medikamente als nicht gerechtfertigt. Lediglich Patienten mit einem erhöhten Risiko für PONV dürften von dieser prophylaktischen antiemetischen Therapie profitieren [Apfel et al. 2002b]. Vor allem Patienten, die bei einer früheren Operation schon unter Übelkeit und Erbrechen gelitten hatten, fordern nachdrücklich eine Prophylaxe und sind auch bereit, zur Verhinderung dieser Übelkeit zwischen 56 - 100 US-Dollar zu bezahlen [Golembiewski und O'Brien 2002]. Es ist daher sehr wichtig,

jene Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, um diesen zukünftig gezielt eine Prophylaxe verabreichen zu können.

Frühere Studien stellten jedoch meist den Vergleich zwischen zwei antiemetischen Strategien her. Um sicherzustellen, dass keine Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, wäre also ein kontrolliertes, randomisiertes Studiendesign nötig gewesen. So konnte zwar der positive Effekt verschiedener antiemetischer Strategien durch Meta-Analysen quantifiziert werden, der relative Einfluss der studienspezifischen Unterschiede blieb jedoch verborgen [Domino et al. 1999].

Für Ondansetron, Dexamethason und Droperidol konnte der Nachweis erbracht werden, dass sie in der Lage sind, die Inzidenz von PONV zu reduzieren [Domino et al. 1999, Henzi et al. 2000, Tramer et al. 1997a]. Einige Studien lassen vermuten, dass die Kombination dieser Antiemetika die Häufigkeit von PONV weiter reduzieren könnte [Kovac 2000b, Lopez-Olaondo et al. 1996, McKenzie et al. 1996, Splinter und Rhine 1998].

Eine andere Möglichkeit, die Inzidenz von PONV zu reduzieren, könnte in der Wahl des Anästhetikums bestehen. Der Gebrauch von Lachgas hat möglicherweise einen relevanten Einfluss bei Patienten mit erhöhtem PONV-Risiko [Divatia et al. 1996, Tramer et al. 1996]. Der Einsatz von i.v.-Anästhetika könnte die Häufigkeit von PONV vor allem in der frühen postoperativen Phase senken [Tramer et al. 1997b].

Vorliegend sollte untersucht werden, ob neben den genannten Aspekten auch die Art der Operation einen Einfluss auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen hat.

### **3. Material und Methodik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung einer definierten Datenmenge aus im Rahmen einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten multizentrischen Untersuchung erhobenen Datensätzen.

#### **3.1. Studiendesign und Stratifikation**

Nach Befürwortung durch die Ethikkommissionen aller 28 teilnehmenden Zentren der Ausgangsuntersuchung wurden 5.199 Patienten eingeschlossen, die für einen elektiven chirurgischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie von mindestens einstündiger Dauer vorgesehen waren. Auf der Grundlage einer vereinfachten Risikoabschätzung hatten alle Patienten ein Risiko von mehr als 40 %, an PONV zu leiden, basierend auf dem Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, PONV oder Reisekrankheit in der Anamnese, erwarteter Einsatz von postoperativen Opioiden.

Patienten mit Kontraindikationen gegen die in der Studie eingesetzten Medikamente, Patienten unter antiemetischer Therapie oder unter Einnahme von emetogenen Pharmaka innerhalb der letzten 24 Stunden vor dem operativen Eingriff, Patienten, für die eine postoperative Beatmung erwartet wurde sowie schwangere und stillende Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme.

Um die Vergleichbarkeit der Patienten der einzelnen Gruppen und Zentren zu gewährleisten, wurden verschiedene Stratifikationen in Form eines "6-way factorial design" realisiert und von einem internationalen Gutachtergremium validiert [Apfel et al. 2004]. Dadurch wurden die einzelnen Gruppen mit hohen Fallzahlen pro Gruppe untereinander vergleichbar. Jeder Patient wurde randomisiert einer Gruppe zugeordnet, die durch eine Kombination von sechs verschiedenen Einflussgrößen charakterisiert war.

Daraus ergaben sich bezüglich antiemetischer Therapie und Narkoseführung folgende sechs mögliche Interventionen:

- Gabe von Ondansetron oder kein Ondansetron,
- Gabe von Dexamethason oder kein Dexamethason,
  
- Gabe von Droperidol oder kein Droperidol,
- Propofol oder volatiles Anästhetikum,
  
- Luft oder Lachgas,
- Remifentanil oder Fentanyl.

Die sechs Interventionen führten zu 64 methodisch möglichen Behandlungskombinationen.

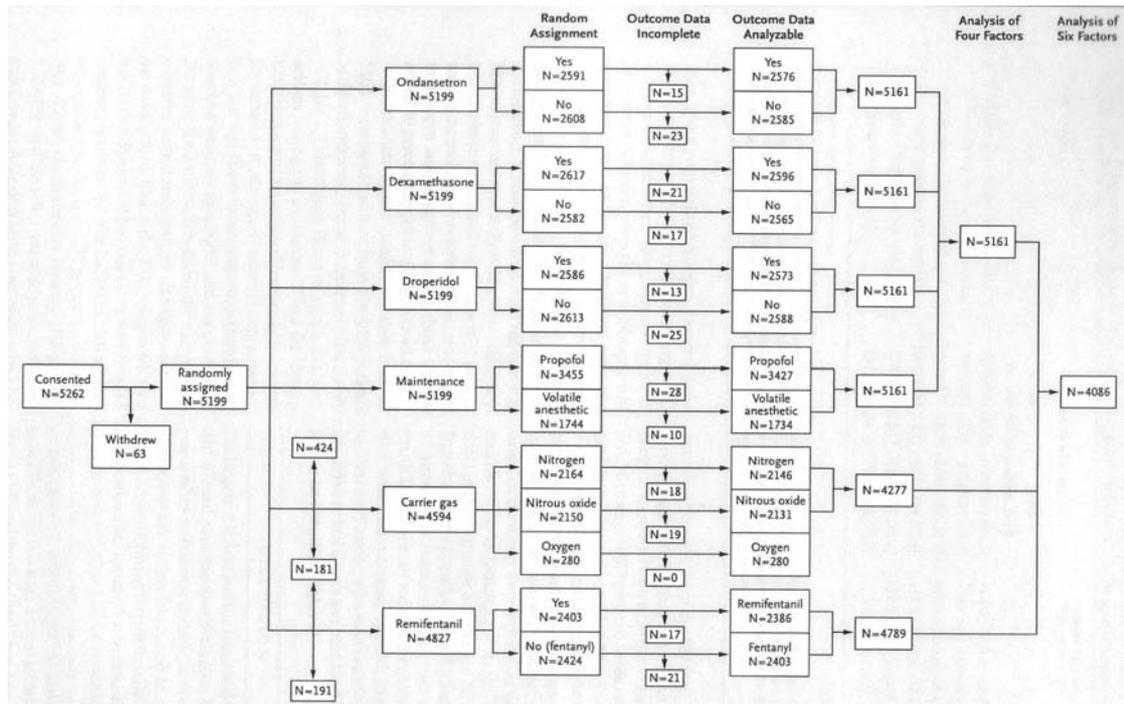
Weil Propofol mit einem reduzierten Risiko für PONV assoziiert ist, wurden für die Propofolgruppe doppelt so viele Patienten randomisiert wie für die Gruppe mit einer Inhalationsanästhesie, um eine ausreichende Fallzahl zur Quantifizierung der antiemetischen Wirksamkeit auch in der Propofolgruppe sicherzustellen.

Es entstanden somit permutierende Blöcke von jeweils 96 Patienten. Jedes Zentrum erhielt vier solcher Blöcke. Diese wurden mit Hilfe eines Computers randomisiert, in Listenform fortlaufend nummeriert, in nicht transparenten Umschlägen verschlossen und erst kurz vor der Einleitung der Anästhesie geöffnet. Die für das intraoperative Management unverblindeten Anästhesisten waren nicht mit der postoperativen Behandlung befasst.

Die letzte Zuordnung (Einsatz von Lachgas-/Sauerstoff-Gemisch oder Einsatz von Luft-/Sauerstoff-Gemisch) wurde abhängig vom untersuchenden Zentrum durchgeführt. Kliniken, in denen Lachgas nicht zur Verfügung stand, führten alle Anästhesien mit Luft-/Sauerstoff-Gemisch durch.

Bezüglich der Prämedikation erfolgte keine Stratifizierung. Diese erfolgte jeweils nach dem am betreffenden Zentrum geltenden internen Standard.

Es ergab sich die folgende Patientenverteilung auf die unterschiedlichen Gruppen (siehe Abbildung 3):



**Abbildung 3:** Gemäß des faktoriellen Studiendesigns wurden die Patienten gleichzeitig randomisiert in verschiedene Interventionsgruppen eingeordnet. Insgesamt 5.199 Patienten wurden vier Interventionen zugeteilt und Daten von 5.161 Patienten konnten analysiert werden. Ein Zentrum war nicht in der Lage, Patienten für Lachgas (424 Fälle), Remifentanyl oder Fentanyl (191 Fälle) oder zwei dieser Faktoren (181 Fälle) zuzuordnen. Deshalb wurden am Ende 4.123 Patienten gemäß des faktoriellen Studiendesigns unter Berücksichtigung aller sechs Interventionen randomisiert und es konnten die Daten von 4.086 Patienten analysiert werden.

## 3.2. Patientenkollektiv

### 3.2.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden erwachsene, ambulante oder stationäre Patienten mit einem Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen von mindestens 40 % bezüglich des Scores nach Apfel et al. [1999a] (Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren). Ebenso wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Daten vollständig erhoben waren.

Von ursprünglich 5.364 Patienten wurden 1.967 Patienten ausgeschlossen, weil eines oder mehrere der nachfolgenden Kriterien nicht erfüllt waren: Fehlen einer Angabe über Nikotinabusus ( $n = 19$ ), fehlende Information über PONV bei vorherigen Eingriffen in Allgemeinanästhesie ( $n = 203$ ), fehlende Altersangabe ( $n = 129$ ), fehlende BMI-Angabe ( $n = 2$ ), fehlende Möglichkeit der Zuordnung des Patienten zu einem der 28 definierten operativen Zentren ( $n = 48$ ), nicht den Studienanforderungen entspre-

chendes Operationsverfahren (n = 157), nicht den Studienanforderungen entsprechendes Opiat für die Narkoseeinleitung (n = 93), nicht studienkonforme Anästhesieform (n = 307), eine Anästhesiedauer unter 60 Minuten (n = 722) oder ein Apfel-Score von < 20 % (n = 836).

Die Klassifikation des Body Mass Index (BMI in kg/m<sup>2</sup>) hinsichtlich Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas Grad I - III erfolgte gemäß den Vorgaben des WHO Expert Committee "Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry" [1995].

### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

Es konnten alle Operationsarten zugelassen werden, sofern sie nicht den folgenden Ausschlusskriterien unterlagen:

- Schwangere und Stillende,
- Patienten, bei denen die Gabe eines der Antiemetika kontraindiziert war,
- Patienten unter laufender Chemotherapie,
- Patienten, die innerhalb der letzten 24 Stunden präoperativ Antiemetika jeglicher Art erhalten hatten,
- Patienten mit Vorerkrankungen und Operation am oberen Gastrointestinaltrakt.,
- Postoperative Nachbeatmung.

### **3.2.3. Dokumentation**

Nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis des Patienten wurde ein präoperativer Erhebungsbogen geführt, in dem alle relevanten Daten des Patienten eingetragen wurden.

### **3.3. Anästhesie**

#### **3.3.1. Zentrumsspezifische Prämedikation**

Die Prämedikation am Operationstag erfolgte zentrumsspezifisch, vorliegend nach klinikinternem Standard mittels Midazolam (0,1 - 0,2 mg/kg Körpergewicht per os).

#### **3.3.2. Narkoseeinleitung**

Nach initialer orientierender Untersuchung und Prüfung der Designkriterien wurden die Patienten an das Routinemonitoring angeschlossen (EKG, oszillometrische Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) und erhielten eine periphervenöse Verweilkanüle, über die 500 ml einer kristalloiden Lösung appliziert wurden.

Drei Minuten vor Einleitung der Narkose mit 2 - 3 mg/kg KG Propofol i.v. erfolgte die Applikation von 100 - 200 µg Fentanyl als Bolus bzw. von 0,25 µg/kg KG/min Remifentanyl via Perfusor. Zur Intubation konnte als alleiniges Muskelrelaxans Rocuronium (0,6 mg/kg Körpergewicht i.v.) eingesetzt werden. Ob Rocuronium eingesetzt wurde, lag im Ermessen des narkoseführenden Anästhesisten. Die Patienten wurden normoventiliert ( $p\text{ACO}_2$ : 38 – 40 mmHg) mit einem Gemisch aus Lachgas/Sauerstoff gemäß Stratifikation bzw. Luft/Sauerstoff.

#### **3.3.3. Aufrechterhaltung der Narkose**

Die Narkose wurde entweder mit Propofol (5 mg/kg KG/h) über Perfusor oder einem volatilen Anästhetikum (Isofluran, Desfluran) beginnend mit 1 MAC endtidaler Konzentration im Trägergas aufrecht erhalten. Als Analgetikum wurde gemäß Stratifikation entweder Fentanyl (Boli: 50 - 100 µg) oder Remifentanyl (0,25 µg/kg KG/min) eingesetzt. Der Einsatz von Akrinor<sup>®</sup> als Antihypotonikum war zugelassen und lag wiederum im Ermessen des jeweiligen Anästhesisten.

### 3.3.4. Schmerztherapie

Alle Patienten erhielten ein Nicht-Opiat-Analgetikum - vorzugsweise Metamizol 2,5 g i.v., Paracetamol 1 g rektal oder Propacetamol 2 g intravenös. Der opiatsparende Effekt sollte zu einer Reduktion postoperativ zu applizierender Opiate und dement-sprechender ggf. ausgelöster PONV führen.

### 3.3.5. Antiemetische Prophylaxe

Die intraoperative antiemetische Prophylaxe wurde gemäß Studienprotokoll mit 4 mg Ondansetron oder 4 mg Dexamethason (jeweils 20 Minuten vor dem erwarteten Ende der Operation) oder 1,25 mg DHB (20 Minuten nach Narkoseeinleitung) oder Placebo oder einer zweifachen bzw. dreifachen Kombination der jeweiligen Antiemetika durchgeführt. Danach ergab sich eine Einteilung in neun Prüfmedikationsgruppen (s. Tab. 4).

Tab.4: Einteilung der Prüfmedikationen in neun Gruppen

Nr.	eingesetzte Therapie
0	Placebo
I	4 mg Ondansetron
II	4 mg Dexamethason
III	1,25 mg Dehydrobenzperidol
IV	4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason
V	4 mg Ondansetron + 1,25 mg Droperidol
VI	1 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason
VII	4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol
VIII	4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason + 4 mg Droperidol

Zur Verblindung wurden die Narkoseprotokolle bis zum Abschluss des Untersuchungszeitraums (24 Stunden) in einem verschlossenen Umschlag aufbewahrt.

### **3.4. Postoperatives Management**

#### **3.4.1. PONV-Registrierung und -therapie**

Die Patienten wurden postoperativ für 120 Minuten im Aufwachraum überwacht. Jedes Ereignis von Übelkeit oder Erbrechen wurde mit Zeitpunkt dokumentiert.

Das erste Ereignis wurde mit Ondansetron, ein zweites mit Dexamethason und ein drittes Ereignis von Übelkeit oder Erbrechen mit Droperidol therapiert. Sollte nach diesem Schema weiterer Bedarf an antiemetischer Therapie bestehen, konnte diese individuell gestaltet werden.

Die jeweilige Stärke von Übelkeit, Erbrechen oder auftretender Schmerzen wurde anhand einer verbalen numerischen 11-Punkte Rangskala (0 - 10) eingeschätzt und mit Zeitpunkt dokumentiert.

#### **3.4.2. Postoperative Schmerztherapie**

Postoperativ konnte Piritramid (0,05-0,1 mg/kg Körpergewicht i.v.) oder Morphin (0,05-0,1 mg/kg Körpergewicht i.v.) zur Schmerztherapie bei einer Schmerzintensität  $\geq 4$  auf einer verbalen numerischen 11-Punkte Rangskala bis zum Erreichen einer Schmerzintensität  $\leq 3$  unter Berücksichtigung der atemdepressiven Nebenwirkung appliziert werden.

#### **3.4.3. Verlaufsbeobachtung**

Stationäre Patienten wurden 20 - 28 Stunden postoperativ erneut visitiert und nach Auftreten von PONV befragt. Die Zeitpunkte und die Gabe von Medikamenten wurde anhand der Patientenunterlagen erfasst.

### **3.5. Erhobene Daten**

In der vorliegenden Studie wurden folgende Parameter erhoben: Lebensalter zum OP-Zeitpunkt, Geschlechtszugehörigkeit, Häufigkeit von PONV in der Anamnese, Body-

Mass-Index, Nikotinkonsum, Risikoprofil für PONV, eingesetzte Prüfmedikation (siehe Tabelle 4), Gruppeneinteilung (s. Abb. 3) bzw. Operationsart (s. Tabelle 5), Anästhesiedauer sowie Häufigkeit von PONV (Übelkeit, Erbrechen) innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden.

### 3.6. Auswertung

Die Auswertung der jeweiligen Daten erfolgte in zwei Schritten:

- a) Die erhobenen Daten wurden anonymisiert in eine Access-Datenbank eingegeben und an das Koordinierungszentrum der Multicenter-Studie an der Universität Würzburg weitergeleitet. Dort erfolgte eine Plausibilitäts-Prüfung, in deren Folge ungeschlossene oder fehlende Daten aufgedeckt wurden und vom jeweiligen Zentrum erläutert oder nachgetragen werden konnten.
- b) Anschließend wurden jedem Zentrum die Daten aller teilnehmenden Kliniken in Form einer Access-Datenbank für die zur eigenen Fragestellung spezifische Auswertung überlassen.

Im Rahmen der vorliegenden Auswertung wurden zunächst wegen der grossen Zahl unterschiedlicher eingeschlossener Operationen die verschiedenen Operationsarten zu insgesamt sieben Gruppen (A – G) zusammengefasst, zugeordnet nach Eingriffen an knöchernen Strukturen, Sinnesorganen, Endokriniem, Mamma und Körperoberfläche, vaginalen Eingriffen, Laparotomien und Laparoskopien.

Tab.5: Aufstellung der Untersuchungsgruppen

Gruppe A:	Osteosynthesen, Hüftersatzoperation, Arthroskopien des Kniegelenks, Operationen der oberen Extremität, sonstige Knochenoperationen
Gruppe B:	HNO- und Augen-Operationen (AT/TE, Sinusoperation, Tympanoplastik, sonstige ENT-Eingriffe, Strabismus, Katarakt, sonstige Augenoperationen)
Gruppe C:	Thyreoidektomien
Gruppe D:	Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche (andere allgemeine chirurgische Eingriffe, Brustvergrößerung/-verkleinerung, Herniektomie)
Gruppe E:	vaginale Operationen (vaginale Hysterektomie, Konisation, Abrasio, Interruptio, vaginale sonstige gynäkologische Eingriffe)
Gruppe F:	Laparotomien (abdominelle oder sonstige Cholecystektomie, Appendektomie, Sterilisation bzw. sonstige gynäkologische Operation, abdominelle offene Hysterektomie)
Gruppe G:	Laparoskopien (abdominell laparoskopisch oder endoskopische Cholecystektomie, endoskopische Hysterektomie, sonstiger allgemein-chirurgischer Eingriff, Sterilisation, abdominell laparoskopische Appendektomie)

Danach wurden diese sieben Gruppen bezüglich ihrer Häufigkeit von PONV innerhalb des Intervalls von 0 - 2 Stunden postoperativ, 2 - 24 h postoperativ und nochmals zusammengefasst 0 - 24 Stunden postoperativ ausgewertet.

### **3.7. Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 11.0 für Windows. Als beschreibende Statistik wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median (Med), Minimum (Min) und Maximum (Max) benutzt. Die Signifikanzprüfungen wurden nach vorheriger Prüfung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) mit nichtparametrischen Testverfahren (Wilcoxon-, Mann-Whitney-, Chi<sup>2</sup>-Test) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

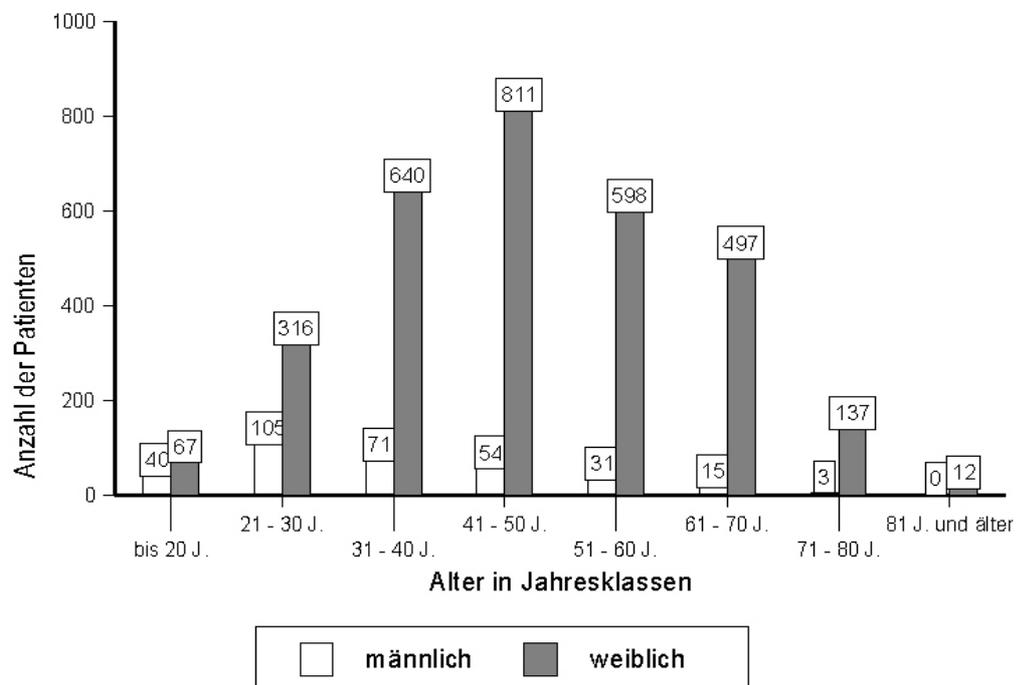
## 4. Ergebnisse

### 4.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs vor Studienbeginn

#### 4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 3.399 Patienten ausgewertet, wobei es sich überwiegend um weibliche Patienten handelte (90,6 %). Das durchschnittliche Alter bei Operation lag im Gesamtkollektiv bei  $46,2 \pm 14,5$  Jahren und war zwischen den 319 männlichen ( $34,9 \pm 13,4$  Jahre, Median 32 Jahre, Minimum 15 Jahre, Maximum 71 Jahre) und den 3.078 weiblichen ( $47,4 \pm 14,1$  Jahre, Median 47 Jahre, Minimum 16 Jahre, Maximum 88 Jahre) Patienten signifikant verschieden ( $p < 0,0001$ ).

Wie die Abbildung 4 zeigt, dominierten unter den männlichen Patienten die 21 – 30 jährigen (32,9%), während unter den weiblichen Patienten die 41 - 50jährigen (26,3 %) die größte Gruppe bildeten.



**Abbildung 4:** Altersverteilung des Gesamtkollektivs, geordnet nach der Geschlechtszugehörigkeit

Die Alters- und Geschlechterverteilung (jeweils  $p < 0,001$ ) differierte im vorliegend ausgewerteten Kollektiv ebenfalls zwischen den sieben Operations-/Untersuchungsgruppen (s. Tab. 6). In der OP-Gruppe B war das durchschnittliche Alter am niedrigsten, in der OP-Gruppe A am höchsten. Der Anteil weiblicher Patienten war erwartungsgemäß in Gruppe E (vaginale Operationen) am höchsten, jedoch überwogen Frauen besonders stark in den Gruppen G, F und C. Der Anteil männlicher Patienten war in der Gruppe B am höchsten (s. Tab. 6).

**Tab. 6:** Alters- und Geschlechterverteilung in der Gesamtstudie und in den sieben Untersuchungsgruppen der vorliegenden Arbeit

Gruppe	Alter (Jahre)			Geschlechterzugehörigkeit			
	MW $\pm$ SD	Median	Min-Max	männlich		Weiblich	
				n	%	n	%
A	49,7 $\pm$ 17,6	51,0	15 - 88	124	20,9	469	79,1
B	36,4 $\pm$ 14,0	35,0	16 - 74	59	30,9	132	69,1
C	46,2 $\pm$ 13,0	45,0	17 - 78	14	6,3	209	93,7
D	46,6 $\pm$ 15,6	46,0	17 - 80	77	21,6	280	78,4
E	47,2 $\pm$ 10,7	46,0	19 - 76	-	-	225	100
F	48,5 $\pm$ 12,6	48,0	18 - 87	38	3,9	937	96,1
G	42,7 $\pm$ 13,3	41,0	16 - 81	7	0,8	826	99,2
Gesamt	46,2 $\pm$ 14,5	46,0	15-88	319	9,4	3.078	90,6

Gruppeneinteilung:

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoskopien

#### 4.1.2. Häufigkeit von PONV in der Anamnese

Die Häufigkeit des Auftretens von PONV (mindestens eine Episode) während eines bereits zurückliegenden operativen Eingriffes der Patienten war zwischen Männern und Frauen nicht signifikant verschieden ( $p = 0,5779$ ). Dies traf sowohl für das Gesamtkollektiv als auch auf die sieben OP-Untersuchungsgruppen zu (s. Tab. 7). In der Gesamtgruppe wiesen 40,1 % der männlichen und 38,5 % der weiblichen Patienten in der Anamnese PONV auf (38,7 % aller Patienten).

Zwischen den Patienten in den verschiedenen Operationsgruppen war ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0339$ ) in der Häufigkeit von PONV zu erkennen, wenn die Patienten in der Vorgeschichte PONV erlitten hatten. Patienten der Gruppe A wiesen am häufigsten PONV-Episoden (2,4 Episoden) auf, die deutlich über dem Durchschnittswert aller Patienten (1,9 Episoden) lagen. Patienten der Gruppen B - D und G wiesen eine geringere Häufigkeit von PONV-Episoden auf (s. Tab.7).

Tab.7: Anzahl und Häufigkeit von PONV bei vorherigen operativen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie (im Gesamtkollektiv und in den sieben Untersuchungsgruppen)

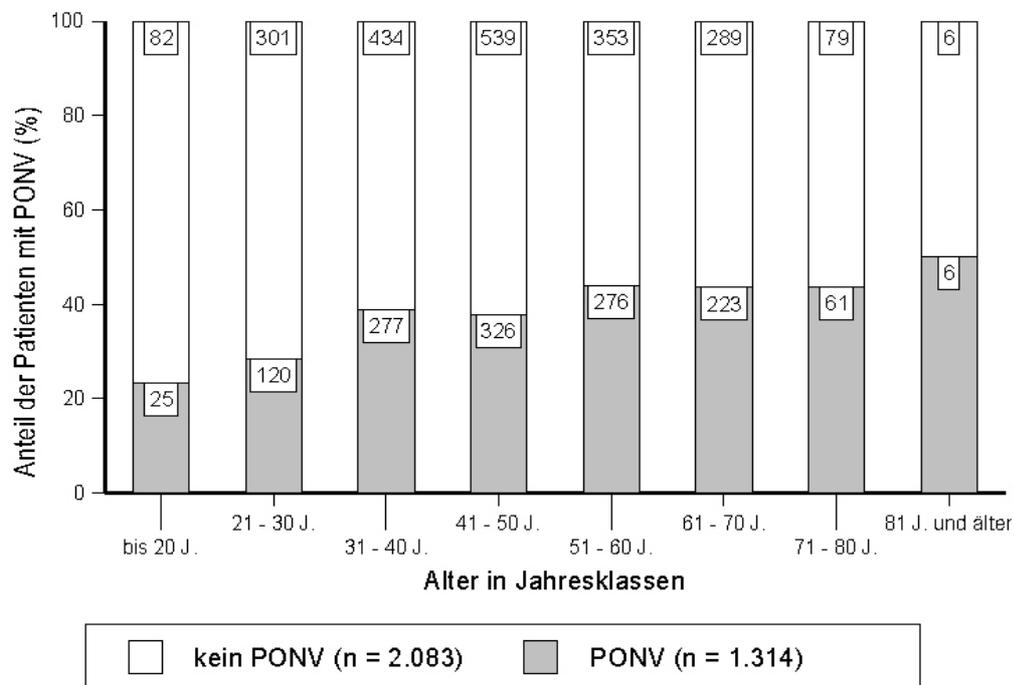
Gruppe <sup>1)</sup>	Anzahl von PONV-Episoden in der Anamnese (1.314 Patienten mit 1 - 16 PONV)			Häufigkeit von PONV beim aktuellen Eingriff (bei n = 3.397 Patienten)				
	MW $\pm$ SD	Median	Min-Max	männlich		weiblich		p-Wert
				n	%	n	%	
A	2,4 $\pm$ 2,4	1	1 - 15	49	39,5	208	44,3	0,3340
B	1,8 $\pm$ 1,6	1	1 - 10	24	40,7	40	30,3	0,1604
C	1,8 $\pm$ 1,1	1	1 - 6	7	50,0	69	33,0	0,1942
D	1,8 $\pm$ 1,6	1	1 - 10	33	42,9	119	42,5	0,9552
E	1,9 $\pm$ 1,7	1	1 - 10	-	-	79	35,1	-
F	1,9 $\pm$ 1,8	1	1 - 16	14	36,8	355	37,8	0,9034
G	1,6 $\pm$ 1,2	1	1 - 10	1	14,3	316	38,3	0,1933
Gesamt	1,9 $\pm$ 1,8	1	1 - 16	128	40,1	1.186	38,5	0,5719

Gruppeneinteilung:

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoskopien

Bei denjenigen Patienten, die mindestens ein PONV-Ereignis in der Vorgeschichte aufwiesen, war festzustellen, dass sich die Intensität bzw. Episodenhäufigkeit signifikant zwischen Männern und Frauen unterschied ( $p = 0,0004$ ). Bei den 128 Männern mit PONV betrug die durchschnittliche PONV-Anzahl  $1,7 \pm 1,9$  (Median 1, Minimum 1, Maximum 15), während sie bei den 1.186 Frauen mit PONV im Mittel bei  $1,9 \pm 1,7$  (Median 1, Minimum 1, Maximum 16) lag.

Bei der Gegenüberstellung von PONV-Häufigkeit und Alter der Patienten (s. Abb. 5) zeigte sich eine deutliche Häufung von PONV bei älteren Patienten. Das Alter der Patienten korrelierte signifikant ( $r = 0,071$ ;  $p < 0,001$ ) mit der PONV-Intensität.

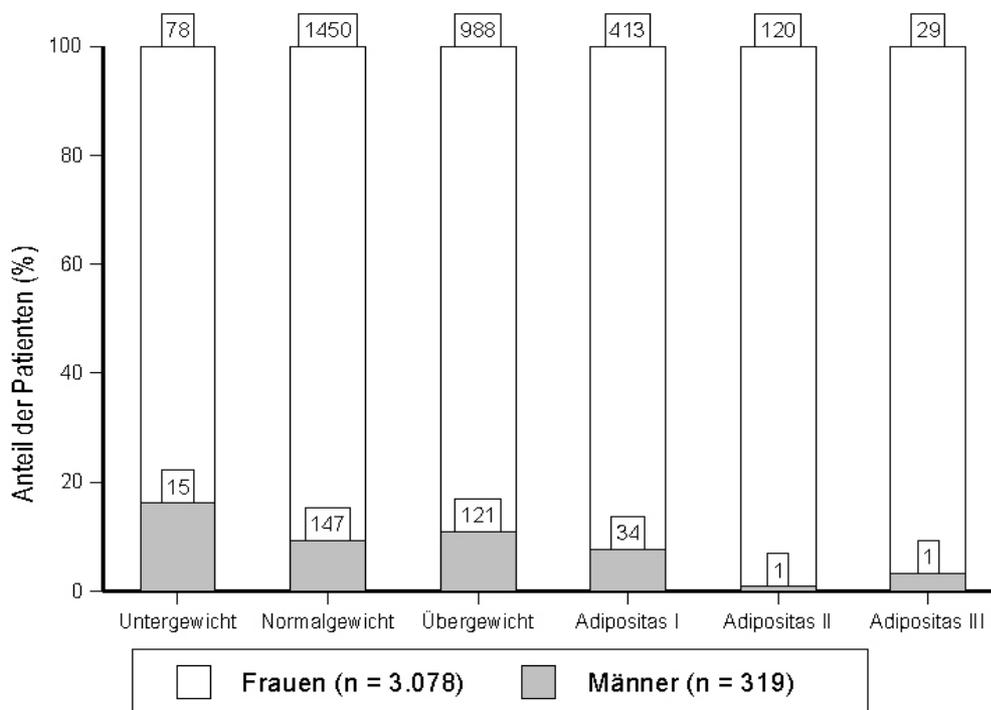


**Abbildung 5:** Prozentualer (und absoluter) Anteil von PONV in Abhängigkeit vom Alter beim aktuellen Eingriff (Gesamtkollektiv;  $n = 3.397$ )

#### 4.1.3. Body-Mass-Index (BMI)

Das Körpergewicht der Patienten wurde auf Basis des Body-Mass-Index (BMI;  $\text{kg/m}^2$ ) bewertet. Der BMI unterschied sich im Gesamtkollektiv nicht statistisch signifikant ( $p = 0,3211$ ) zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Zwischen den Geschlechtergruppen war der prozentuale Anteil von unter-, normal- und übergewichtigen bzw. adipösen Patienten signifikant ( $p = 0,001$ ) verschieden. Untergewichtige und normalgewichtige Personen waren bei Männern etwas häufiger als bei Frauen (4,7 % gegenüber 2,5 %), während Personen mit Adipositas Grad I (10,7 % gegenüber 13,4 %), Grad II (0,3 % gegenüber 3,9 %) und Grad III (0,3% gegenüber 0,9 %) bei den Frauen häufiger anzutreffen waren. Normalgewichtige Personen fanden sich sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten ähnlich häufig (46,1

% gegenüber 47,1%), aber Übergewicht (BMI 25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>) fand sich häufiger bei Männern (37,9 % gegenüber 32,1 %), wie auch Abbildung 6 zeigt.



**Abbildung 6:** BMI-basierte Klassifikation von Untergewicht (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>), Normalgewicht (18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>), Übergewicht (25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>), Adipositas I (30,0 - 34,9 kg/m<sup>2</sup>), Adipositas II (35,0 - 35,9 kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas III (≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) im Gesamtkollektiv und für männliche und weibliche Patienten

Zwischen den sieben Operationsgruppen A - G (siehe Tab. 8) fand sich ein statistisch signifikanter ( $p < 0,001$ ) BMI-Unterschied. Patienten der Gruppe B hatten den geringsten BMI, jene der Gruppen A, B und D den höchsten. Innerhalb der männlichen Patientengruppe war diese Diskrepanz nicht statistisch signifikant ( $p = 0,0726$ ), innerhalb der Frauengruppe jedoch sehr wohl ( $p < 0,001$ ).

**Tab.8:** Body-Mass-Index (kg/m<sup>2</sup>) im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen

G	Alle Patienten (n = 5.297)			Männer (n = 319)			Frauen (n = 3.078)		
	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max
A	26,4 ± 4,8	25,9	15,0 - 45,2	25,5 ± 4,2	25,3	16,1 - 43,3	26,7 ± 4,9	26,1	15,0 - 45,2
B	26,4 ± 4,7	24,0	14,6 - 44,0	25,2 ± 3,4	24,5	18,3 - 34,9	24,3 ± 5,1	23,1	14,7 - 44,0
C	25,9 ± 4,4	25,2	16,8 - 40,1	27,6 ± 3,6	28,1	19,6 - 34,1	25,8 ± 4,4	25,2	16,8 - 40,0
D	26,2 ± 4,8	25,5	17,0 - 40,6	24,8 ± 3,6	24,7	17,5 - 34,6	26,5 ± 5,0	25,9	17,0 - 40,6
E	26,1 ± 4,8	25,5	18,5 - 52,4	-	-	-	26,1 ± 4,8	25,5	18,5 - 52,4
F	25,9 ± 4,7	25,1	12,6 - 49,7	23,9 ± 3,6	24,6	15,5 - 30,8	26,0 ± 4,7	25,1	12,6 - 49,7
G	24,9 ± 4,6	24,3	15,9 - 48,8	25,5 ± 3,4	27,1	19,1 - 29,0	24,9 ± 4,6	24,3	15,9 - 48,8
Alle	25,7 ± 4,7	25,0	12,6 - 52,4	25,2 ± 3,8	24,9	15,5 - 43,3	25,8 ± 4,8	25,0	12,6 - 52,4

Gruppeneinteilung (siehe Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroscopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoscopien

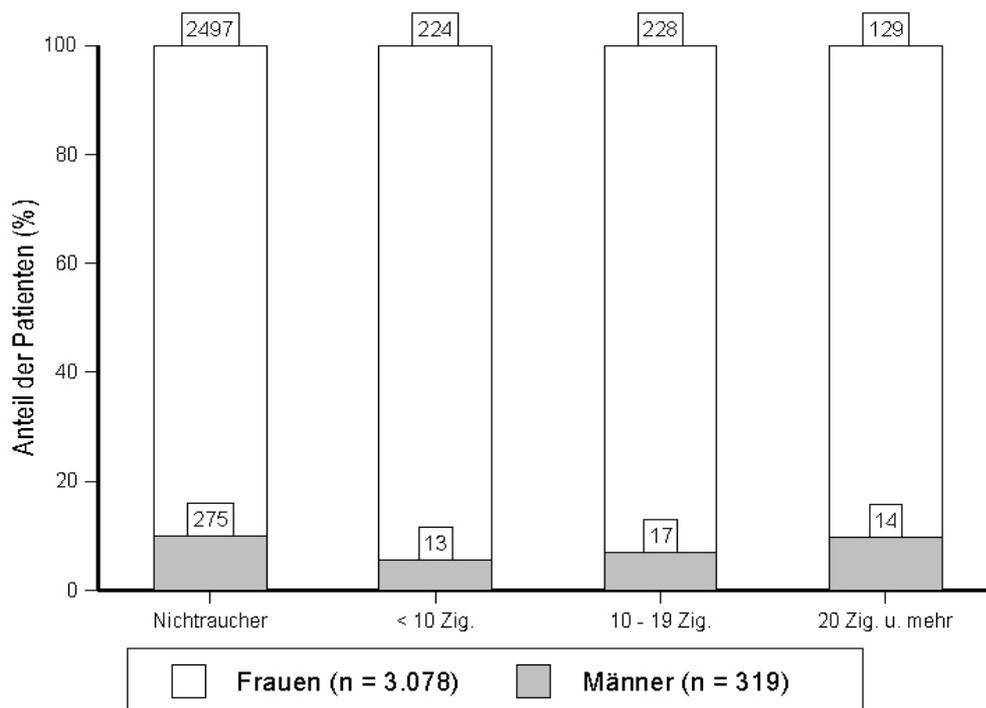
Patienten mit einer oder mehreren PONV-Episoden in der Anamnese wiesen mit einem Durchschnittswert von  $25,8 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup> (Median 25,2 kg/m<sup>2</sup>, Minimum 14,6 kg/m<sup>2</sup>, Maximum 46,0 kg/m<sup>2</sup>) einen nicht statistisch relevant höheren BMI auf als Patienten ohne PONV in der Anamnese ( $25,7 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, Median 24,9 kg/m<sup>2</sup>, Minimum 12,7 kg/m<sup>2</sup>, Maximum 52,4 kg/m<sup>2</sup>). Die Differenz war nicht signifikant ( $p = 0,0783$ ).

#### 4.1.4. Nikotinkonsum

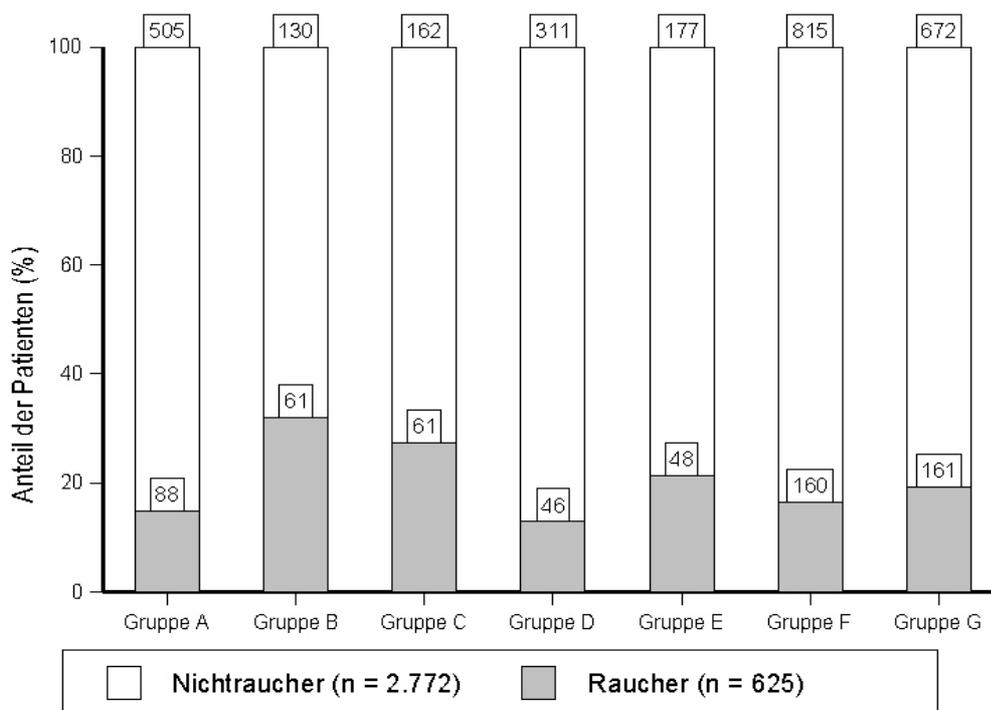
Im Gesamtkollektiv gaben 18,4 % der Patienten an, Raucher zu sein (Männer: 13,8 %; Frauen 18,9 %), wobei der Unterschied zwischen den Geschlechtern signifikant ausfiel ( $p = 0,0257$ ). Rauchende Frauen konsumierten häufiger geringere Zigarettenmengen täglich als dies Männer taten. So war der Anteil von Personen mit einem geringen Tabakkonsum (< 10 Zigaretten/d) und mäßigem Tabakkonsum bei den Frauen höher als bei den Männern (38,6 % vs. 29,5 % bzw. 39,2 % vs. 38,6 %), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,2819$ ) (siehe Abbildung 7).

Der Anteil von Rauchern war in den sieben Operationsgruppen (vgl. Tabelle 5) signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Am höchsten war der relative Anteil von Rauchern in den Gruppen B (HNO-/Augen-Operationen) und C (Thyreoidektomie), am niedrigsten in den Gruppen A (Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroscopien,

sonstige Knochenoperationen) und D (Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche) (siehe Abbildung 8 und Tabelle 9).



**Abbildung 7:** Anteil von Nichtrauchern und Rauchern unterschiedlichen Schweregrades im Gesamtkollektiv bzw. bei den Männern und Frauen



**Abbildung 8:** Häufigkeit von Nikotinkonsum in den Operationsgruppen (vgl. Tabelle 5)

Tab.9: Raucherstatus in den Untersuchungsgruppen

Gruppe <sup>1)</sup>	Nicht-raucher		Raucherstatus							
			< 10 Z./Tag		10-19 Z./Tag		> 20 Z./Tag		R. gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	505	85,2	32	5,4	37	6,2	19	3,2	88	14,8
B	130	68,1	17	8,9	27	14,1	17	8,9	61	31,9
C	162	72,6	30	13,5	22	9,9	9	4,0	61	27,4
D	311	87,1	17	4,8	19	5,3	10	2,8	46	12,9
E	177	78,7	13	5,8	23	10,2	12	5,3	48	21,3
F	815	83,6	73	7,5	54	5,5	33	3,4	160	16,4
G	672	80,7	55	6,6	63	7,6	43	5,1	161	19,3

Gruppeneinteilung (vgl. Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroscopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoskopien

Bezüglich des PONV-Risikos in der Anamnese fand sich weder für Raucher noch für Nichtraucher ein erhöhtes Risiko. Bei 37,8 % der Raucher (n = 236 von 625 Patienten) bzw. bei 38,9 % der Nichtraucher (n = 1.078 von 1.694 Patienten) waren eine oder mehrere PONV-Episoden in der Vorgeschichte bekannt, jedoch waren die Häufigkeiten nicht signifikant verschieden (p = 0,6000).

Die Intensität bzw. Episodenhäufigkeit von PONV war vom Nikotinkonsum abhängig. Bei den Patienten mit einer oder mehreren PONV-Episoden in der Vorgeschichte wiesen Nichtraucher mit durchschnittlich  $1,9 \pm 1,8$  (Median 1, Range 1 - 16 PONV) häufiger PONV-Episoden auf als Raucher ( $1,7 \pm 1,7$ , Median 1, Range 1 - 15 PONV). Die Differenz war statistisch signifikant (p = 0,0257).

#### 4.1.5. Risikoprofil für PONV (Risiko-Score nach Apfel)

Gemäß den Einschlusskriterien waren nur Patienten in die Studie aufgenommen worden, die einen Score nach Apfel von  $\geq 20$  % aufwiesen.

Der Apfel-Score unterschied sich zwischen den sieben Operationsgruppen (vgl. Tabelle 5) statistisch signifikant (p < 0,001). Er war bei den Patienten der Gruppe A am niedrigsten und jenen der Gruppe G am höchsten. Innerhalb des männlichen Patientenkollektivs fand sich solch ein Gruppenunterschied allerdings nicht (p = 0,1994), sondern nur innerhalb des weiblichen Patientenkollektivs (p < 0,001) (s. Tab.10).

Tab.10: Risiko-Score für PONV nach Apfel (%) im Gesamtkollektiv und den sieben Untergruppen, bezogen auf die Eingriffsart (s. Tabelle 5)

G	Alle Patienten (n = 3.397)			Männer (n = 319)			Frauen (n = 3.078)		
	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max
A	39,9 ± 13,4	36,1	20,0 - 82,4	31,9 ± 10,2	27,7	20,0 - 68,0	40,9 ± 13,5	37,9	20,0 - 82,4
B	40,6 ± 14,4	39,3	20,1 - 84,7	30,4 ± 9,9	27,6	20,1 - 68,4	45,1 ± 13,9	45,2	21,6 - 84,7
C	42,9 ± 13,1	42,6	20,0 - 76,6	33,9 ± 11,2	34,1	20,7 - 58,1	43,5 ± 13,0	43,2	20,0 - 76,6
D	40,8 ± 14,0	38,7	20,1 - 81,2	30,2 ± 8,2	29,4	20,1 - 58,7	43,7 ± 13,9	42,6	20,1 - 81,1
E	40,6 ± 11,7	40,5	20,3 - 73,8	-	-	-	40,6 ± 11,7	40,5	20,3 - 73,8
F	42,8 ± 12,9	41,4	20,0 - 85,6	30,0 ± 7,7	28,6	20,2 - 47,2	43,3 ± 12,8	42,2	20,0 - 85,6
G	45,2 ± 12,6	44,5	20,1 - 83,3	24,2 ± 4,6	22,1	20,1 - 33,6	45,4 ± 12,5	44,8	20,2 - 83,3
Alle	42,2 ± 13,2	41,2	20,0 - 85,6	30,9 ± 9,4	28,1	20,0 - 68,4	43,4 ± 13,0	42,6	20,0 - 85,6

Gruppeneinteilung: A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoskopien

Im Gesamtkollektiv fand sich bei den Männern ein statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) niedrigerer Apfel-Score im Vergleich zu den Frauen. Diese Diskrepanz war in jeder der sieben Operationsgruppen signifikant (jeweils  $p < 0,01$ ), mit Ausnahme der Gruppe E, die nur aus Frauen bestand.

Mit zunehmendem Alter reduzierte sich der Apfelscore sowohl in der Gesamtgruppe ( $p < 0,001$ ) als auch innerhalb der männlichen ( $p < 0,001$ ) und weiblichen ( $p < 0,001$ ) Patientengruppe.

In den Altersgruppen, die von den bis zu 20jährigen Patienten bis zu den 71-80jährigen Patienten reichten, war das PONV-Risiko nach Apfel für die Männer signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als jenes der Frauen.

Tab.11: Risiko-Score für PONV nach Apfel (%) im Gesamtkollektiv, geordnet nach Altersklassen und Geschlecht

Alter (Jahre)	alle Patienten (n = 3.397)			Männer (n = 319)			Frauen (n=3.078)		
	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max
bis 20 J	50,2 ± 15,4	51,7	20,5 - 80,4	37,2 ± 11,0	36,3	20,5 - 68,4	58,0 ± 12,1	57,9	33,1 - 80,4
21-30 J	49,2 ± 15,4	49,0	20,2 - 82,8	32,4 ± 9,4	31,4	20,2 - 55,6	54,7 ± 12,8	54,1	28,2 - 82,8
31-40 J	46,9 ± 13,4	45,3	20,0 - 84,7	30,6 ± 8,5	28,2	20,0 - 58,8	48,7 ± 12,6	47,7	21,7 - 84,7
41-50 J	42,2 ± 11,8	41,1	20,0 - 85,6	27,9 ± 8,2	25,0	20,1 - 58,6	43,2 ± 11,4	42,5	20,0 - 85,6
51-60 J	39,9 ± 10,8	41,2	20,0 - 78,0	27,1 ± 8,3	23,9	20,1 - 56,4	40,5 ± 10,5	41,8	20,0 - 78,0
61-70 J	34,8 ± 9,4	35,2	20,0 - 65,2	25,3 ± 3,8	23,4	20,9 - 32,2	35,1 ± 9,4	35,4	20,0 - 65,2
71-80 J	30,4 ± 6,7	30,3	20,1 - 52,3	23,0 ± 0,9	23,1	22,0 - 23,8	30,4 ± 6,7	30,3	20,0 - 52,3
≥ 81 J	26,5 ± 3,9	27,0	20,0 - 32,3	-	-	-	26,5 ± 3,9	27,0	20,0 - 32,3
Alle	42,2 ± 13,2	41,2	20,0 - 85,6	30,9 ± 9,4	28,1	20,0 - 68,4	43,4 ± 13,0	42,6	20,0 - 85,6

Der Body-Mass-Index hatte im Gesamtkollektiv einen Einfluss auf den Apfel-Score. Untergewichtige Patienten ( $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) hatten das höchste Risiko, während übergewichtige Patienten ( $BMI 25,0 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) und Patienten mit Adipositas Grad I ( $BMI 30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$ ) die niedrigsten Apfel-Score-Werte zeigten. Ein analoges signifikantes Resultat fand sich auch im Unterkollektiv der männlichen ( $p = 0,0292$ ) und weiblichen Patienten ( $p < 0,001$ ).

Innerhalb der jeweiligen BMI-Klassen wiesen jeweils die Männer signifikant niedrigere Apfel-Score-Werte auf als Frauen (jeweils  $p < 0,001$ ) (siehe Tab.12).

**Tab.12:** Risiko-Score für PONV nach Apfel (%) im Gesamtkollektiv, geordnet nach BMI-Klassen und Geschlechterzugehörigkeit

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	alle Patienten (n = 3.397)			Männer (n = 319)			Frauen (n = 3.078)		
	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max
< 18,5	45,5 ± 15,6	43,9	20,6 - 82,4	31,8 ± 11,1	27,6	20,5 - 58,6	48,1 ± 15,0	45,8	23,0 - 82,4
18,5-24,9	43,8 ± 13,6	42,9	20,0 - 84,7	32,5 ± 10,1	31,0	20,0 - 68,4	45,0 ± 13,4	44,4	20,0 - 84,7
25,0-29,9	40,3 ± 12,3	39,1	20,0 - 82,8	29,2 ± 8,2	26,9	20,0 - 58,8	41,7 ± 12,0	40,8	20,0 - 82,8
30,0-34,9	40,3 ± 12,7	38,9	20,0 - 85,6	28,6 ± 8,1	26,1	20,2 - 58,1	41,3 ± 12,5	40,4	20,0 - 85,6
35,0-39,9	43,0 ± 13,3	42,8	20,2 - 79,4	45,9	-	-	43,1 ± 13,3	42,6	20,2 - 79,4
≥ 40,0	42,1 ± 14,3	39,1	20,0 - 69,0	50,0	-	-	41,9 ± 14,5	37,6	20,0 - 69,0
Alle	42,2 ± 13,2	41,2	20,0 - 85,6	30,9 ± 9,4	28,1	20,0 - 68,4	43,4 ± 13,0	42,6	20,0 - 85,6

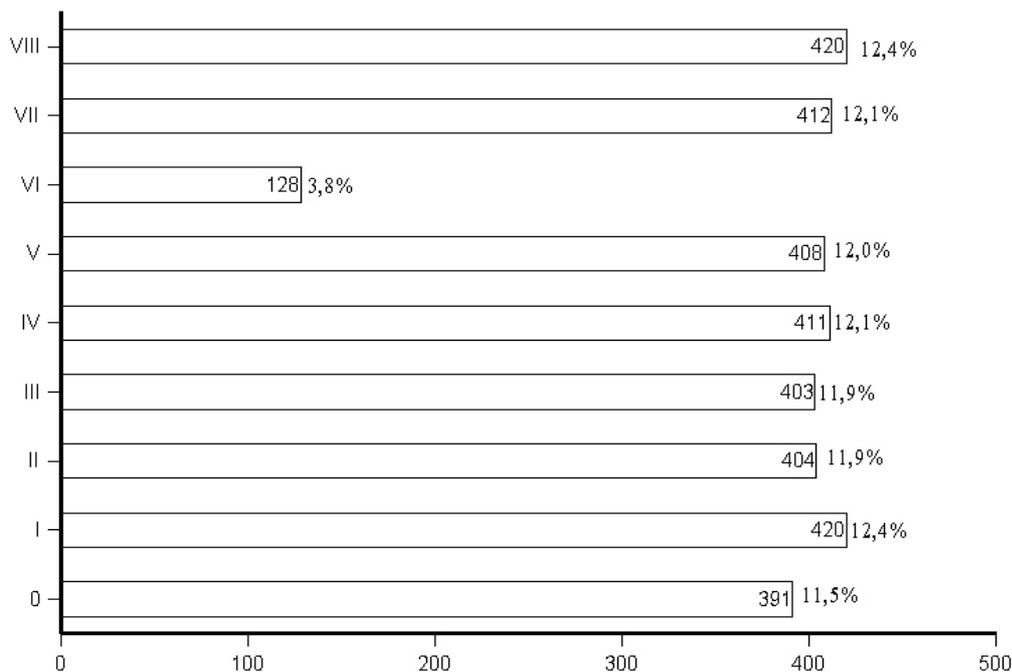
Im Gesamtkollektiv wiesen Raucher einen signifikant niedrigeren Apfel-Score auf als Nichtraucher ( $p < 0,001$ ). Männliche Raucher hatten einen signifikant niedrigeren Apfel-Score als männliche Nichtraucher ( $p < 0,003$ ). Bei Frauen fand sich ein identisches Resultat ( $p < 0,001$ ), wie Tabelle 13 zeigt.

**Tab.13:** Risiko-Score für PONV nach Apfel (%) im Gesamtkollektiv, geordnet nach Raucher- und Nichtraucher-Zugehörigkeit und der Geschlechterzugehörigkeit

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Alle Patienten (n = 3.397)			Männer (n = 319)			Frauen (n = 3.078)		
	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max	MW ± SD	Med	Min-Max
Raucher	34,6 ± 9,9	33,4	20,0 - 85,6	26,3 ± 5,9	24,5	20,2 - 47,2	35,2 ± 9,9	34,0	20,0 - 85,6
Nichtraucher	44,0 ± 13,3	43,2	20,0 - 84,7	31,6 ± 9,7	28,8	20,0 - 68,4	45,3 ± 12,9	44,6	20,0 - 84,7
Alle	42,2 ± 13,2	41,2	20,0 - 85,6	30,9 ± 9,4	28,1	20,0 - 68,4	43,4 ± 13,0	42,6	20,0 - 85,6

## 4.2. Eingesetzte Prüfmedikation in den Operationsgruppen

Die intraoperative präventive Medikation (vgl. Tabelle 4) bestand entweder aus Placebo (11,5 % aller Patienten), der ausschließlichen Gabe von 4 mg Ondansetron (12,4 %), 4 mg Dexamethason (11,9 %) oder 1,25 mg Droperidol (11,9 %) oder einer Kombination von 1 mg Ondansetron und den beiden anderen Arzneimitteln. Es wurden in 12,1 % der Fälle 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason, in 12 % der Fälle 4 mg Ondansetron + 1,25 mg Droperidol, in 3,8% der Fälle 1 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason, in 12,1 % der Fälle 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol sowie in 12,4 % der Fälle eine Kombination aus 4 mg Ondansetron, 4 mg Dexamethason und 1,25 mg Droperidol verabreicht (s. Abb.9).



**Abbildung 9:** Art und Dosierung der antiemetischen Medikation im Gesamtkollektiv (Anzahl und Prozentanteil der Patienten); Gruppenverschlüsselung siehe Tabelle 4 auf Seite 22

Die Häufigkeit der verwendeten Prüfmedikation (s. Tabelle 4) war in den definierten sieben Operationsgruppen A - G (s. Tabelle 5) signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). So wurde die Prüfmedikation VI (1 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason) nahezu ausschließlich bei Patienten der Gruppe A eingesetzt, während Prüfmedikation I (nur 4 mg Ondansetron) am häufigsten in Operationsgruppe E verwendet wurde (s. Tab.

14). Auch die nur mit Placebo behandelten Kontrollpatienten verteilten sich nicht gleichmäßig auf alle Operationsgruppen (s. Tab.14).

Tab.14: Medikationsweise der Prüfmedikation (s. Tabe. 4) in den einzelnen Operationsgruppen (s. Tab. 5)

G	Medikation																	
	0		I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	57	9,6	61	10,3	64	10,8	54	9,1	60	10,1	51	8,6	125	21,1	68	11,5	53	8,9
B	22	11,5	21	11,0	28	14,7	27	14,1	27	14,1	21	11,0	-	-	19	9,9	26	13,6
C	29	13,0	26	11,7	25	11,2	35	15,7	32	14,3	24	10,8	-	-	27	12,1	25	11,2
D	42	11,8	49	13,7	35	9,8	53	14,8	46	12,9	49	13,7	-	-	39	10,9	44	12,3
E	25	11,1	32	14,2	28	12,4	25	11,1	32	14,2	27	12,0	-	-	22	9,8	34	15,1
F	116	11,9	130	13,3	118	12,1	110	11,3	111	11,4	129	13,2	-	-	136	13,9	125	12,8
G	100	12,0	101	12,1	106	12,7	99	11,9	103	12,4	107	12,8	3	0,4	101	12,1	113	13,6

Gruppeneinteilung (siehe Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoskopien

Medikationseinteilungen (siehe Tabelle 4):

0 = Placebo; I = 4 mg Ondansetron; II = 4 mg Dexamethason, III = 1,25 mg Droperidol; IV = 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason; V = 4 mg Ondansetron + 1,25 mg Droperidol; VI = 1 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason; VII = 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol; VIII = 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol

### 4.3. Anästhesiedauer in den Operations- und Medikationsgruppen

Die Anästhesiedauer unterschied sich im Gesamtkollektiv signifikant zwischen den sieben Operationsgruppen ( $p < 0,001$ ), wobei die Anästhesiezeit in den Gruppen E und G (vgl. Tabelle 5) am geringsten ausfiel. Bei den Männern war die Anästhesiezeit ebenfalls zwischen den Gruppen signifikant verschieden ( $p < 0,001$ ), wobei die kürzeste Zeitspanne in Gruppe D registriert wurde. Bei den Frauen fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Anästhesiedauer zwischen den sieben OP-Gruppen ( $p < 0,001$ ), aber hier waren es wiederum die Operationsgruppen E und G, die die niedrigste Anästhesiezeit aufwiesen (s. Tab. 15).

**Tab.15:** Anästhesiedauer (min) im Gesamtkollektiv und den Operationsgruppen, geordnet nach der Geschlechtszugehörigkeit

G	alle Patienten (n = 3.397)			Männer (n = 319)			Frauen (n = 3.078)		
	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max
A	140 $\pm$ 75	120	60 - 485	177 $\pm$ 87	160	60 - 455	131 $\pm$ 69	110	60 - 485
B	133 $\pm$ 86	105	60 - 495	159 $\pm$ 107	115	60 - 495	121 $\pm$ 71	98	60 - 415
C	140 $\pm$ 63	125	60 - 390	221 $\pm$ 95	197	70 - 390	134 $\pm$ 57	120	60 - 380
D	128 $\pm$ 66	108	60 - 425	124 $\pm$ 68	100	60 - 410	129 $\pm$ 66	110	60 - 425
E	106 $\pm$ 40	93	60 - 272	-	-	-	105 $\pm$ 40	93	60 - 272
F	127 $\pm$ 64	110	60 - 675	178 $\pm$ 90	165	60 - 480	125 $\pm$ 62	110	60 - 675
G	104 $\pm$ 44	92	60 - 405	164 $\pm$ 65	125	117 - 270	103 $\pm$ 44	92	60 - 405
Alle	123 $\pm$ 64	105	60 - 675	163 $\pm$ 90	140	60 - 495	119 $\pm$ 59	104	60 - 675

Gruppeneinteilung (vgl. Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoskopien

Die Anästhesiedauer unterschied sich im Gesamtkollektiv signifikant bezogen auf die verschiedenen Formen der antiemetischen Prophylaxe (siehe Tabelle 4). Am längsten war sie  $169 \pm 77$  Minuten bei Medikation VI (1 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason) und mit  $119 \pm 57$  Minuten am kürzesten unter Placebo (Medikation 0). Bei den männlichen Patienten fand sich solch ein Unterschied jedoch nicht ( $p = 0,2864$ ), sondern lediglich im Kollektiv der weiblichen Patienten ( $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 16).

Die Anästhesiedauer im Gesamtkollektiv war bei Männern mit  $163 \pm 90$  Minuten signifikant ( $p < 0,001$ ) länger als bei Frauen mit  $119 \pm 59$  Minuten. Mit Ausnahme der Patienten unter Dreifach-Medikation (VIII: 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol), bei der kein signifikanter Unterschied zwischen der Anästhesiedauer von Männern und Frauen nachweisbar war ( $p =$

0,1127), war in allen anderen Medikationsgruppen sowie auch in der Placebogruppe die Anästhesiedauer der männlichen Patienten signifikant ( $p < 0,05$ ) länger als jene der Frauen (s. Tab.16).

**Tab.16:** Anästhesiedauer (min) im Gesamtkollektiv, bezogen auf die antiemetische Prophylaxe, geordnet nach Geschlechtszugehörigkeit

M	Alle Patienten (n = 3.397)			Männer (n = 319)			Frauen (n = 3.078)		
	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max
0	119 $\pm$ 57	103	60 - 370	160 $\pm$ 76	155	60 - 315	115 $\pm$ 54	100	60 - 370
I	122 $\pm$ 64	105	60 - 458	152 $\pm$ 87	110	60 - 410	119 $\pm$ 60	105	60 - 458
II	121 $\pm$ 61	105	60 - 455	165 $\pm$ 100	142	60 - 455	116 $\pm$ 54	104	60 - 425
III	123 $\pm$ 63	104	60 - 480	159 $\pm$ 95	130	60 - 480	118 $\pm$ 56	101	60 - 360
IV	122 $\pm$ 59	107	60 - 380	167 $\pm$ 79	145	60 - 360	117 $\pm$ 54	105	60 - 380
V	123 $\pm$ 61	105	60 - 485	155 $\pm$ 77	138	60 - 387	119 $\pm$ 58	101	60 - 485
VI	169 $\pm$ 77	154	68 - 420	219 $\pm$ 106	191	70 - 420	160 $\pm$ 67	150	68 - 390
VII	121 $\pm$ 71	100	60 - 675	175 $\pm$ 119	130	60 - 495	116 $\pm$ 62	98	60 - 675
VIII	124 $\pm$ 62	106	60 - 440	134 $\pm$ 53	127	66 - 275	123 $\pm$ 63	105	60 - 440
Alle	123 $\pm$ 64	105	60 - 675	163 $\pm$ 90	140	60 - 495	119 $\pm$ 59	104	60 - 675

Medikationseinteilungen (siehe Tabelle 4):

0 = Placebo; I = 4 mg Ondansetron; II = 4 mg Dexamethason, III = 1,25 mg Droperidol; IV = 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason; V = 4 mg Ondansetron + 1,25 mg Droperidol; VI = 1 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason; VII = 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol; VIII = 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol

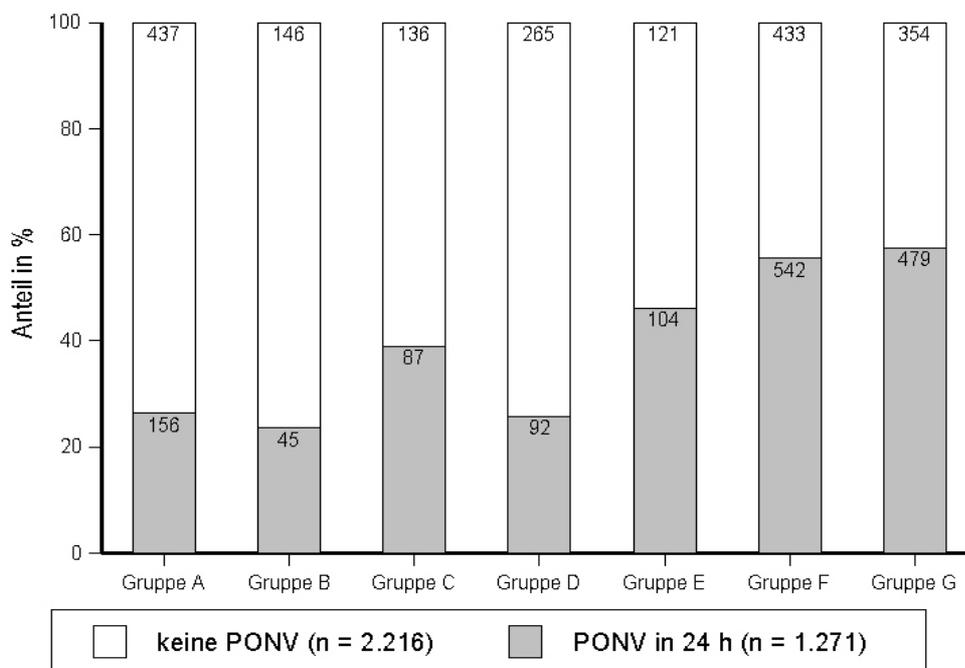
#### **4.4. Häufigkeit von PONV (Übelkeit, Würgen, Erbrechen) innerhalb von 24 Stunden nach dem operativen Eingriff in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren**

Innerhalb von 24 Stunden entwickelten im Gesamtkollektiv 1.271 Patienten (37,4 %) PONV. Die Häufigkeit war dabei unterschiedlich, bezogen auf die Kriterien Lebensalter, Geschlechtszugehörigkeit, PONV-Anamnese, Körpergewicht, Rauchverhalten, Operationsart und Prüfmedikation zur PONV-Prophylaxe.

##### **4.4.1. Operationsart**

Die Häufigkeit der Entwicklung von PONV innerhalb von 24 Stunden nach dem aktuellen operativen Eingriff war in den jeweiligen Operationsgruppen (s. Tab. 5) statistisch signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). Am häufigsten wurde PONV bei Patienten mit Thyreoidektomien (Gruppe C; 39 %), vaginalen Operationen (Gruppe E;

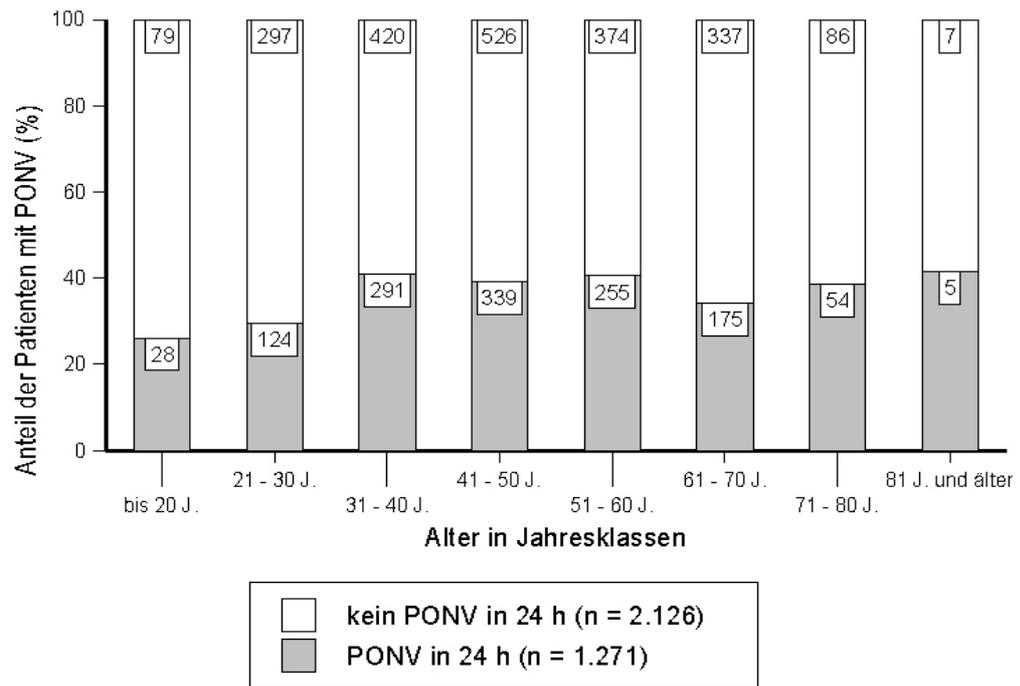
46,2 %), Laparotomien (Gruppe F; 44,4 %) sowie Laparoskopien (Gruppe G; 42,5 %) festgestellt. Patienten mit Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien und sonstigen Knochenoperationen (Gruppe A; 26,3 %), mit HNO- und Augenoperationen (Gruppe B; 23,6 %) oder mit Mammaoperationen sowie Operationen an der Körperoberfläche (Gruppe D; 25,8 %) hatten am seltensten PONV.



**Abbildung 10:** Häufigkeit von PONV innerhalb 24 Stunden nach dem operativen Eingriff in den jeweiligen OP-Gruppen (A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augenoperationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoskopien)

#### 4.4.2. Alter

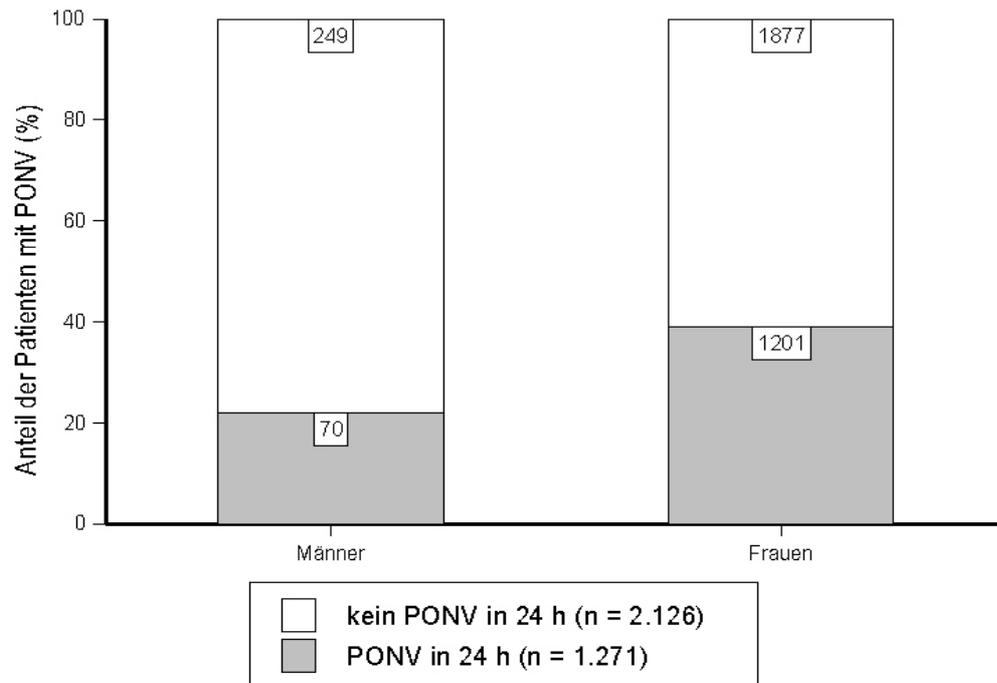
Die Häufigkeit von PONV nahm mit steigendem Alter der Patienten zu. Am seltensten waren bis zu 20Jährige betroffen (26,2 %), am häufigsten 31 – 40Jährige (40,9 %). Ab der Altersgruppe der 31 – 40Jährigen ergab sich eine Konstanz der PONV-Häufigkeit, die in der Gruppe der 51 – 60Jährigen (40,5 %) und 71 – 80Jährigen (38,6 %) ähnlich hoch war. Die prozentualen Unterschiede von PONV zwischen den Altersklassen waren statistisch signifikant ( $p = 0,0003$ ).



**Abbildung 11:** Auftreten von PONV innerhalb von 24 Stunden nach dem operativen Eingriff im Gesamtkollektiv

#### 4.4.3. Geschlechtszugehörigkeit

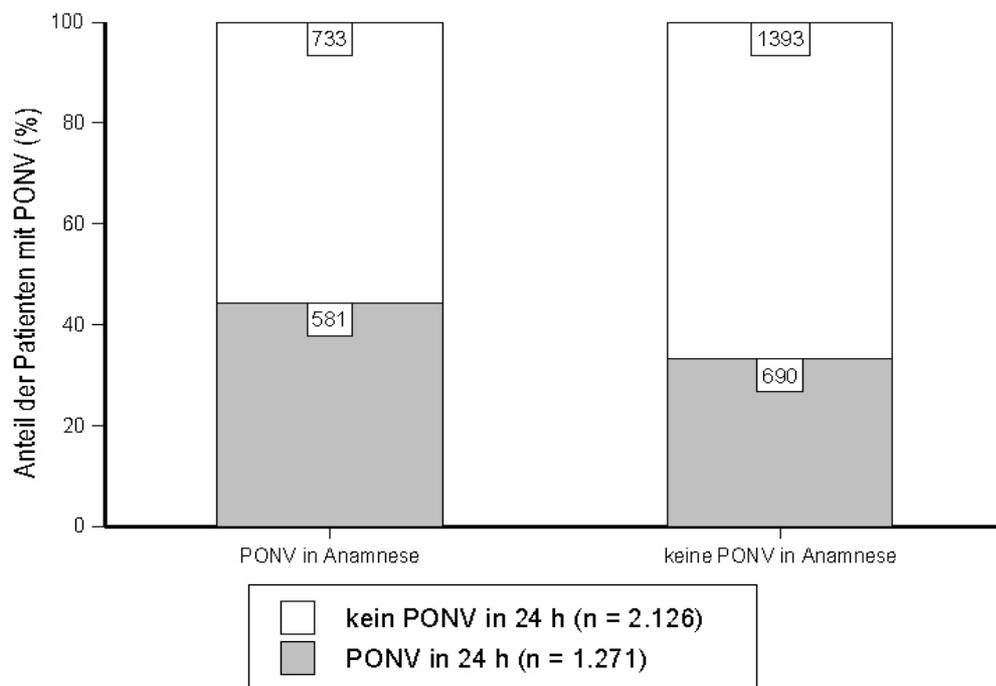
Innerhalb von 24 Stunden nach dem operativen Eingriff erlitten Frauen deutlich häufiger PONV als Männer (39,0 % vs. 21,9 %). Der prozentuale Unterschied zwischen beiden Geschlechtergruppen war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 12:** Häufigkeit von PONV innerhalb 24 h nach dem operativen Eingriff in Abhängigkeit von der Geschlechterzugehörigkeit

#### 4.4.4. PONV-Anamnese

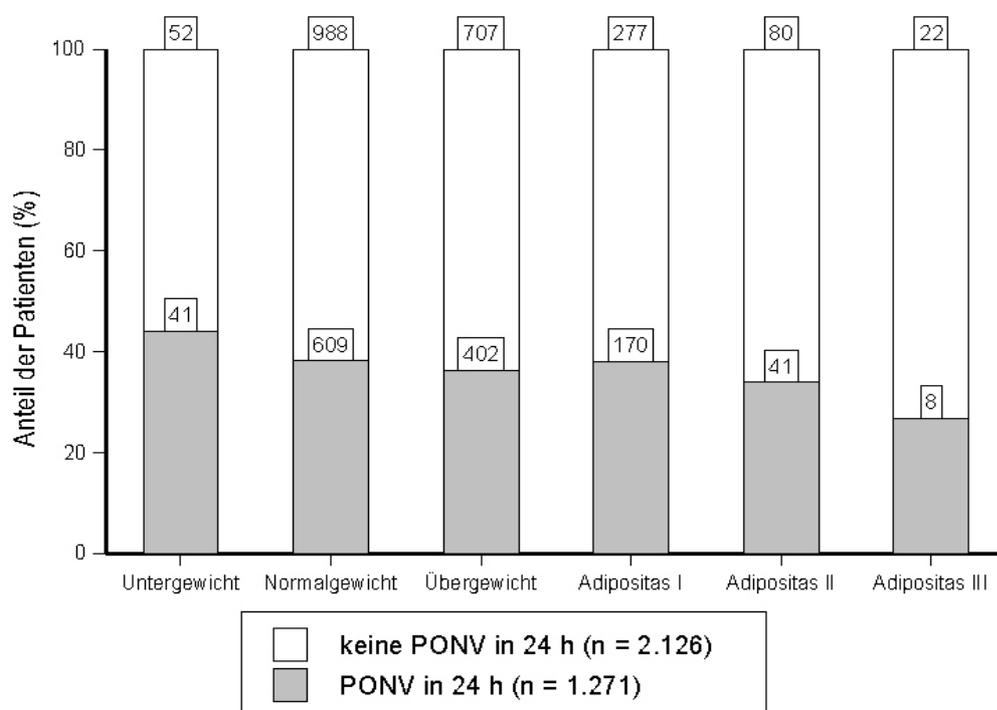
PONV in der Vorgeschichte des aktuell operierten Patienten, also das Vorliegen einer oder mehrerer PONV-Episoden im Rahmen bereits zurückliegender Eingriffe in Allgemeinanästhesie, prädestinierte für das Auftreten neuerlicher PONV innerhalb 24 Stunden nach Beendigung des aktuellen Eingriffes. Wie die Abbildung 12 demonstriert, wiesen von den 2.083 Patienten ohne PONV in der Anamnese 33,1 % eine PONV-Episode beim aktuellen Eingriff auf, während dieser Prozentsatz in der Gruppe der 1.314 Patienten mit PONV in der Vorgeschichte mit 44,2 % deutlich höher lag.



**Abbildung 13:** Häufigkeit von PONV innerhalb 24 h nach aktuellem operativem Eingriff in Abhängigkeit einer positiven PONV-Vorgeschichte

#### 4.4.5. Körpergewicht

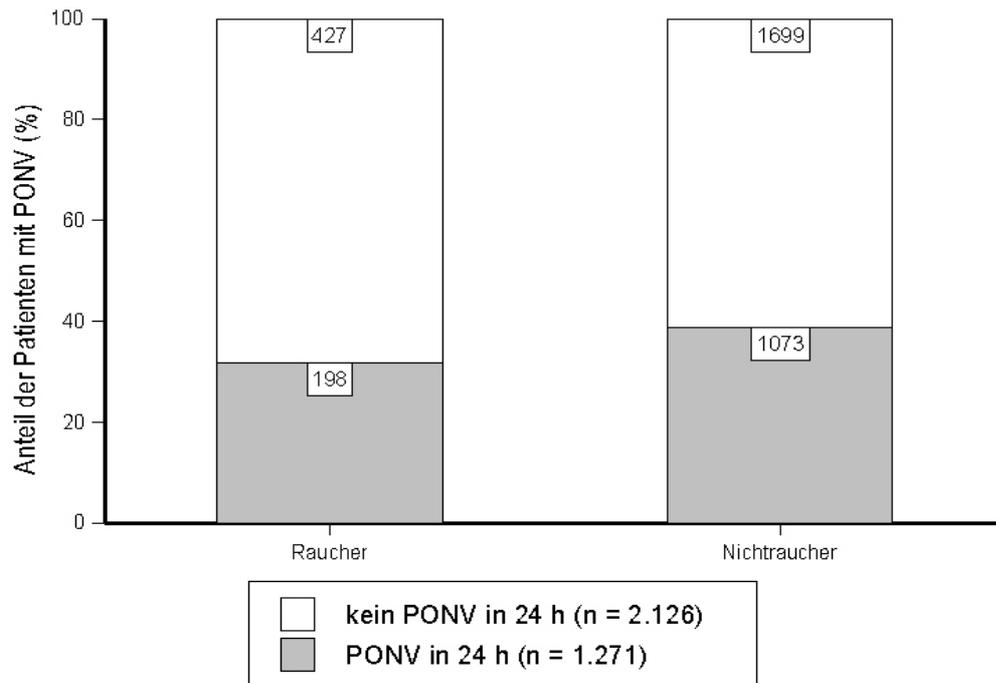
Für das Körpergewicht der Patienten fand sich kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten einer PONV innerhalb von 24 Stunden nach dem aktuellen operativen Eingriff ( $p = 0,4206$ ). Zwar war die PONV-Häufigkeit bei untergewichtigen Patienten (44,1 %) im Vergleich zu normalgewichtigen (38,1 %), übergewichtigen (36,2 %), Grad I-adipösen (38 %) oder Grad II-adipösen (33,9 %) deutlich höher, aber die prozentualen Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz (s. Abbildung 13).



**Abbildung 14:** Häufigkeit von PONV innerhalb 24 h nach dem Eingriff in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Patienten

#### 4.4.6. Rauchverhalten

Raucher wiesen im Vergleich zu Nichtrauchern signifikant seltener eine PONV innerhalb von 24 Stunden nach dem aktuellen operativen Eingriff auf (31,7 % vs. 38,7 %), und diese Diskrepanz war statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ) (s. Abbildung 14).



**Abbildung 15:** Häufigkeit von PONV innerhalb 24 h nach dem Eingriff in Abhängigkeit vom Raucherstatus der Patienten

Die PONV-Häufigkeit nach dem aktuellen Eingriff fiel mit steigendem Nikotinabusus signifikant ab ( $p = 0,0004$ ). Starke Raucher litten am seltensten an PONV im Vergleich zu mäßig oder wenig rauchenden Patienten bzw. auch im Vergleich zu Nichtrauchern, wie Tab. 17 zeigt.

**Tab.17:** Häufigkeit einer PONV innerhalb von 24 Stunden nach dem aktuellen operativen Eingriff in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum der Patienten

PONV in 24 h nach OP	Raucherstatus							
	Nichtraucher		bis 10 Z./d		11 - 19 Z./d		> 20 Z./d	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ja	1.073	38,7	90	38,0	72	29,4	36	25,2
nein	1.699	61,3	147	62,0	173	70,6	107	74,8

#### 4.4.7. Anästhesiedauer

Die Anästhesiedauer für den aktuellen operativen Eingriff war bei Patienten mit PONV innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden signifikant ( $p = 0,0035$ ) länger ( $127 \pm 64$  Min., Median 110 Min., 60 - 485 Min.) als bei Patienten, die postoperativ keine PONV-Symptome entwickelten ( $122 \pm 63$  Min., Median 104 Min., 60 - 675 Min.).

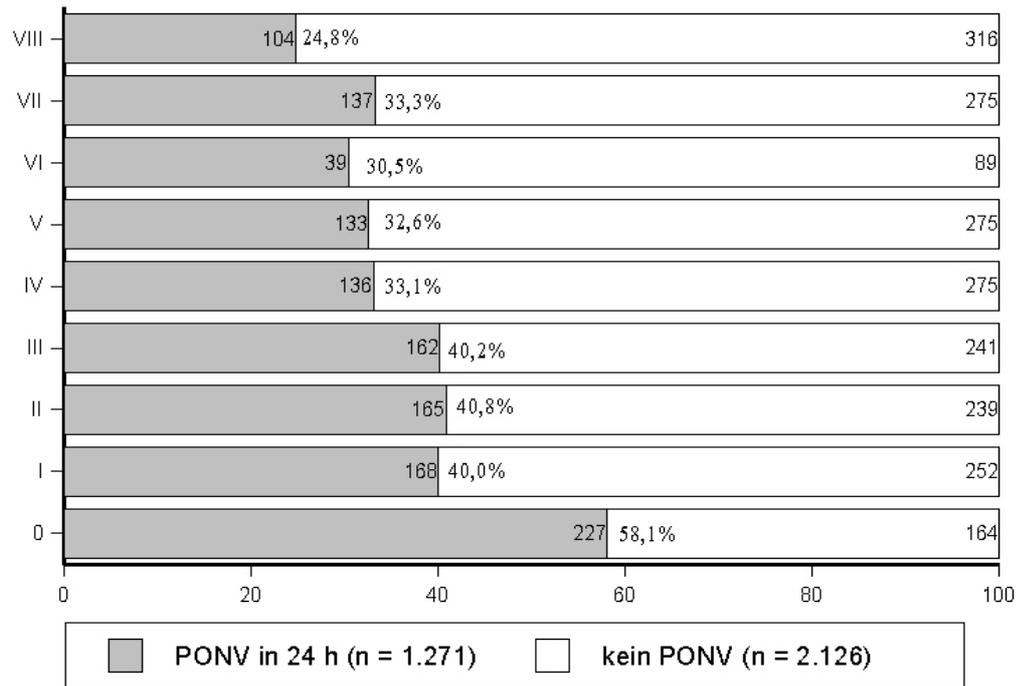
#### 4.4.8. Antiemetische Prophylaxe

Die antiemetische Prophylaxe führte zu einer statistisch signifikant unterschiedlichen Auftretenshäufigkeit von PONV ( $p < 0,001$ ).

Die PONV-Häufigkeit unter Placebo (58,1 %) war am höchsten. Sie sank bei alleiniger Gabe von 4 mg Ondansetron (40 %), 4 mg Dexamethason (40,8 %) oder 1.25 mg Droperidol (40,2 %) deutlich ab.

Die kombinierte Gabe von 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason (33,1 %), 4 mg Ondansetron + 1.25 mg Droperidol (32,6 %) sowie 4 mg Dexamethason + 1.25 mg Droperidol (33,3 %) reduzierte die PONV-Häufigkeit nochmals deutlich.

Die Dreierkombination (4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol) senkte die PONV-Häufigkeit (24,8 %) am stärksten. Nur minimal häufiger als unter der Dreierkombination jedoch trat PONV nach kombinierter Gabe von nur 1 mg Ondansetron + 1,25 mg Droperidol (30,5 %) auf (s. Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Häufigkeit von PONV innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden in Abhängigkeit von der antiemetischen Prophylaxe (Gruppeneinteilung siehe Tabelle 4 auf Seite 22)

#### 4.5. Charakterisierung von Unterschieden zwischen nur mit Placebo behandelten Patienten mit und ohne PONV innerhalb von 24 postoperativen Stunden

Von den 3.397 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 391 selektiert, die keine antiemetische Prophylaxe, sondern Placebo erhalten hatten.

Es handelte sich bei diesen 391 Patienten um 37 Männer (9,5 %) und 354 Frauen (90,5 %) mit einem durchschnittlichen Alter von  $45,0 \pm 14,3$  Jahren (Median 44 Jahre; Minimum 16; Maximum 81 Jahre). Der BMI betrug im Mittel  $25,9 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> (Median 25,3 kg/m<sup>2</sup>; Minimum 14,6 kg/m<sup>2</sup>; Maximum 44,9 kg/m<sup>2</sup>), die Anästhesiedauer während des aktuellen chirurgischen Eingriffs lag bei  $119 \pm 58$  Min. (Median 103 Min.; Minimum 60 Min.; Maximum 370 Min.) und der Risiko-Score nach Apfel bei durchschnittlich  $41,7 \pm 13,8$  % (Median 40,4 %; Minimum 20,0 %; Maximum 82,9 %).

Männer waren signifikant jünger ( $p < 0,001$ ), hatten eine längere Anästhesiedauer ( $p = 0,0003$ ) und einen geringeren Risiko-Score nach Apfel ( $p < 0,001$ ) als Frauen.

Ein signifikanter Unterschied des BMI ( $p = 0,7703$ ) zwischen den Geschlechtern fand sich nicht (s. Tab.18).

Tab. 18: Charakterisierung der Placebo-Patienten hinsichtlich Alter (Jahre), BMI (kg/m<sup>2</sup>), Anästhesiedauer (Min.) und Risiko-Score nach Apfel (%) bezüglich der Geschlechtszugehörigkeit

Parameter	Männer (n = 37)			Frauen (n = 146)		
	MW $\pm$ SD	Median	Min-Max	MW $\pm$ SD	Median	Min-Max
Alter	$34,0 \pm 13,2$	30,0	18 - 69	$46,1 \pm 14,0$	45,5	16 - 81
BMI	$25,4 \pm 3,7$	25,6	17,2 - 34,6	$25,9 \pm 4,8$	25,3	14,6 - 44,9
Anästhesiedauer	$159 \pm 76$	155	60 - 315	$115 \pm 53$	100	60 - 370
Apfel-Score	$30,0 \pm 8,0$	28,8	20,2 - 54,3	$43,0 \pm 13,7$	41,6	20,0 - 82,8

Die Häufigkeit von PONV (kein Auftreten im Vergleich zu ein- oder mehrmaligem Auftreten) in der Vorgeschichte der Patienten war zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,9348$ ).

Auch Nikotinabusus war weder bei männlichen noch bei weiblichen Patienten signifikant unterschiedlich häufig ( $p = 0,2559$ ), obwohl der prozentuale Anteil von Rauchern bei den Frauen höher als bei den Männern war. Die Verteilung der Geschlechter in den Operationsgruppen war auch aufgrund der Operationsart (z.B. vaginale Eingriffe) naturgemäß unterschiedlich (s. Tab.21).

**Tab.21:** Charakterisierung der Patienten der Placebogruppe hinsichtlich PONV in der Anamnese, Nikotinkonsum und Zugehörigkeit zur Operationsgruppe; geordnet nach der Geschlechtszugehörigkeit

Parameter	Männer (n = 37)		Frauen (n = 282)	
	n	%	n	%
PONV in Anamnese	13	35,1	122	34,5
Raucher	5	13,5	76	21,5
Operationsgruppe				
- Gruppe A	16	43,2	41	11,6
- Gruppe B	4	10,8	18	5,1
- Gruppe C	2	5,4	27	7,6
- Gruppe D	10	27,0	32	9,0
- Gruppe E	-	-	25	7,1
- Gruppe F	5	13,5	111	31,4
- Gruppe G	-	-	100	28,2

Gruppeneinteilung (siehe Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroscopien, sonstige Knochenoperationen; B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien; G = Laparoscopien

Verschiedene Einflussfaktoren hatten eine signifikante Bedeutung für die Entwicklung von PONV innerhalb von 24 Stunden nach dem operativen Eingriff. Frauen wiesen PONV etwa doppelt so häufig auf wie Männer, Raucher entwickelten etwas seltener PONV als Nichtraucher, eine postoperative Opioidgabe führte etwa doppelt so häufig zu postoperativen PONV, während eine bereits in der Anamnese erhobene ein- oder mehrmalige PONV für das PONV-Risiko des aktuellen Eingriffs keine signifikante Rolle spielte.

Die Operationsart selbst spielte eine signifikante Rolle bei der Entwicklung einer postoperativen PONV. So hatten Patienten mit Thyreoidektomien und vaginalen Operationen am häufigsten postoperativ PONV, während Patienten mit Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien oder sonstigen Knochenoperationen am seltensten eine PONV entwickelten. Die Unterschiede der PONV-Häufigkeit zwischen den sieben Operationsgruppen war statistisch signifikant (s. Tab.20).

Tab.20: Häufigkeit von PONV innerhalb von 24 h postoperativ in Abhängigkeit von Geschlecht, PONV in der Anamnese, Nikotinkonsum, postop. Opioidgabe und Operationsart

Einflussfaktor	kein PONV		PONV		p-Wert
	n	%	n	%	
Geschlecht:					0,0090
- männlich	25	67,6	12	32,4	
- weiblich	139	39,3	215	60,7	
PONV in Anamnese:					0,1275
- ja	44	32,6	91	67,4	
- nein	120	46,9	136	53,1	
Nikotinkonsum:					0,0065
- ja	40	49,4	41	50,6	
- nein	124	40,0	186	60,0	
postop. Opioidgabe					< 0,001
- ja	111	36,6	192	63,4	
- nein	53	60,2	35	39,8	
Operationsart					0,0001
- Gruppe A	38	66,7	19	33,3	
- Gruppe B	11	50,0	11	50,0	
- Gruppe C	6	20,7	23	79,3	
- Gruppe D	21	50,0	21	50,0	
- Gruppe E	6	24,0	19	76,0	
- Gruppe F	48	41,4	68	58,6	
- Gruppe G	34	34,0	66	66,0	

Gruppeneinteilung/Operationsart (siehe Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen;

B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F =

Laparotomien; G = Laparoskopien

Das Alter der Patienten mit und ohne postoperative PONV innerhalb von 24 Stunden war noch nicht signifikant unterschiedlich. Patienten mit PONV waren im Mittel 3 Jahre älter. Allerdings unterschied sich weder der Body-Mass-Index noch die Anästhesiedauer zwischen Patienten mit und ohne PONV signifikant. Der Apfel-Score war bei Patienten mit PONV signifikant höher (s. Tab. 21).

**Tab.21:** Unterschiede von Alter (Jahre), BMI (kg/m<sup>2</sup>), Anästhesiedauer (Min.) und Risiko-Score nach Apfel (%) zwischen Patienten mit und ohne PONV innerhalb von 24 h postoperativ

Parameter	keine PONV (n = 164)			PONV (n = 227)			p-Wert
	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	
Alter	43,3 $\pm$ 14,5	43,0	16 - 73	46,2 $\pm$ 14,1	46,0	18 - 81	0,0586
BMI	25,8 $\pm$ 4,4	25,3	17,4 - 44,9	26,0 $\pm$ 4,9	25,3	14,6 - 44,0	0,7758
Anästhesiedauer	119 $\pm$ 57	100	60 - 315	120 $\pm$ 58	104	60 - 370	0,7059
Apfel-Score	39,3 $\pm$ 13,9	36,3	20,0 - 82,8	43,5 $\pm$ 13,4	43,7	20,2 - 80,4	0,0014

#### 4.6. Häufigkeit von PONV innerhalb von 24 postoperativen Stunden bei nur mit Placebo behandelten Patienten unter Berücksichtigung einer postoperativen Opioidgabe

Patienten, die postoperativ Opiode erhalten hatten, zeigten keine signifikant unterschiedliche Verteilung der Geschlechtszugehörigkeit, der Häufigkeit von PONV in der Anamnese oder des Nikotinkonsums, waren nicht unterschiedlich alt und hatten auch keinen unterschiedlichen Risiko-Score nach Apfel, wenn man den direkten Vergleich mit Patienten vornahm, die keine Opiode postoperativ erhalten hatten (s. Tab. 22 und 23).

Tab.22: Häufigkeit von postoperativer Opioidgabe in der nur mit Placebo als Prüfmedikation vorbehandelten Patientengruppe in Abhängigkeit von Geschlecht, PONV in Anamnese, Nikotinkonsum und Operationsart

Einflussfaktor	keine postop. Opioidgabe (n=88)		postoperative Opioidgabe (n=303)		p-Wert
	n	%	n	%	
Geschlecht:					0,5829
- männlich	7	18,9	30	81,1	
- weiblich	81	22,9	273	77,1	
PONV in Anamnese:					0,3888
- ja	27	20,0	108	80,0	
- nein	61	23,8	195	76,2	
Nicotinkonsum:					0,25999
- ja	22	27,2	59	72,8	
- nein	66	21,3	244	78,7	
Operationsart					0,0030
- Gruppe A	14	24,6	43	75,4	
- Gruppe B	13	59,1	9	40,9	
- Gruppe C	6	20,7	23	79,3	
- Gruppe D	12	28,6	30	71,4	
- Gruppe E	1	4,0	24	96,0	
- Gruppe F	26	22,4	90	77,6	
- Gruppe G	16	16,0	84	84,0	

Gruppeneinteilung/Operationsart (siehe Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen;  
 B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien;  
 G = Laparoskopien

Tab.23: Unterschiede bzgl. Alter (Jahre), BMI (kg/m<sup>2</sup>), Anästhesiedauer (Min.) und Risiko-Score nach Apfel (%) zwischen Patienten mit und ohne postoperativer Opioidgabe in der nur mit Placebo als Prüfmedikation behandelten Patientengruppe

Parameter	postop. Opioidgabe (n = 88)			keine Opioidgabe (n = 303)			p-Wert
	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	MW $\pm$ SD	Med	Min-Max	
Alter	43,4 $\pm$ 16,0	42,5	16 - 81	45,4 $\pm$ 13,8	44,0	18 - 80	0,2342
BMI	25,2 $\pm$ 4,6	24,2	14,6 - 43,2	26,1 $\pm$ 4,7	25,5	17,2 - 44,9	0,0847
Anästhesiedauer	112 $\pm$ 56	95	60 - 370	121 $\pm$ 58	105	60 - 355	0,0519
Apfel-Score	42,1 $\pm$ 14,1	40,7	20,0 - 80,4	41,6 $\pm$ 13,7	40,4	20,0 - 82,8	0,7843

Aus beiden Tabellen geht hervor, dass die Häufigkeit einer postoperativen Opioidgabe in den sieben Operationsgruppen (s. Tab. 5) signifikant verschieden war. Patienten mit HNO- und Augen-Operationen (Gruppe B) erhielten nur in 40 % der Fälle postoperativ Opiode, während Patientinnen mit vaginalen Operationen in 96 % postoperativ Opiode erhielten.

Wenn Patienten unter antiemetischer Placebothherapie postoperativ Opiode verabreicht wurden, trat PONV innerhalb von 24 Stunden signifikant unterschiedlich häufig in den sieben Operationsgruppen auf ( $p = 0,0007$ ). Am häufigsten litten Patienten mit vaginalen Operationen (Gruppe E, 79,2 %), HNO-/Augen-OPs (Gruppe B, 77,8 %) und Thyreoidektomien (Gruppe C, 78,3 %) an PONV, während Patienten nach Knochen-OPs (Gruppe A, 34,9 %) am seltensten betroffen waren. Generell lag die PONV-Häufigkeit beim gesamten Patientenkollektiv mit postoperativer Opioidgabe mit 63,4 % (192 von 303 Fällen) hoch.

Wenn den Patienten postoperativ keine Opiode verabreicht wurden, kam es insgesamt deutlich seltener zu PONV (35 von 88 Fällen; 39,8 %).

Allerdings waren die resultierenden Fallzahlen für eine diesbezüglich statistische Prüfung zu gering und zu ungleich zwischen den Operationsgruppen verteilt, aber wenn eine PONV auftrat, kam sie bei Patienten nach Thyreoidektomien (Gruppe C) mit Abstand am häufigsten vor (83,3 %), während Patienten nach Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien oder sonstigen Knochenoperationen (Gruppe A) am seltensten von PONV betroffen waren (s. Tab.24).

Tab.24: Häufigkeit von PONV innerhalb von 24 postoperativen Stunden in der Gruppe der nur mit Placebo als Prüfmedikation behandelten Patienten in Abhängigkeit von der postoperativen Opioidgabe und der Operation

OP-Gruppe	postop. Opioide (n = 303)				keine Opioide (n = 88)			
	postop. PONV (n=192)		keine PONV (n=111)		postop. PONV (n=35)		keine PONV (n=53)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
- Gruppe A	15	34,9	28	65,1	4	28,6	10	71,4
- Gruppe B	7	77,8	2	22,2	4	30,8	9	69,2
- Gruppe C	18	78,3	5	21,7	5	83,3	1	16,7
- Gruppe D	16	53,3	14	46,7	5	41,7	7	58,3
- Gruppe E	19	79,2	5	20,8	-	-	1	100
- Gruppe F	59	65,6	31	34,4	9	34,6	17	65,4
- Gruppe G	58	69,0	26	31,0	8	50,0	8	50,0

Gruppeneinteilung (siehe Tabelle 5):

A = Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien, sonstige Knochenoperationen;  
 B = HNO- und Augen-Operationen; C = Thyreoidektomien; D = Mammaoperationen und Operationen an der Körperoberfläche; E = vaginale Operationen; F = Laparotomien;  
 G = Laparoskopien

## 5. Diskussion

### 5.1. Methodik

Das Design der vorliegenden Untersuchung kann aufgrund der positiven fachgutachterlichen Vor-Evaluierung als geeignet angesehen werden [Apfel et al. 2004, Apfel et al. 2005]. Ein Problem der vorliegenden Studie stellt jedoch die in einigen Untergruppen sehr geringe Patientenzahl dar. Beispielsweise konnten im gesamten Untersuchungskollektiv lediglich 12 Patienten älter als 80 Jahre ausgewertet werden und dabei handelte es sich ausschließlich um Frauen. Auch die sieben verschiedenen Gruppen von Operationsarten (siehe Tabelle 5) waren bezüglich Geschlechtszugehörigkeit und Altersverteilung ungleich besetzt (Gruppenstärke zwischen 7 - 937 Personen). Diese Inhomogenität der Untersuchungsgruppen erschwert die Interpretation der Ergebnisse zu den genannten Einflussfaktoren, erlaubt aber sehr wohl eine tendenzielle Einordnung.

Es wurden ferner unterschiedliche Parameter erfasst, die möglicherweise einen Einfluss auf das Auftreten von PONV haben könnten, ohne dass hierdurch eine Trennung möglich war.

Zusätzlich wurde untersucht, ob die erfassten Parameter den Apfel-Score beeinflussten haben könnten. Dies muss methodisch als fraglich bewertet werden, da sich der Apfel-Score aus fixen, bekannten Risikofaktoren generiert und es sich somit bei den entsprechenden Ergebnissen um Doppelnennungen des gleichen Ergebnisses bzw. um "sich selbst erfüllende Prophezeiungen" handelt. Trotzdem sollte versucht werden, sowohl den Apfel-Score als auch die einzelnen Parameter, aus denen er sich zusammensetzt, einzeln zu betrachten und auszuwerten.

Bezogen auf die Prüfmedikation und der Frage nach dem möglichen Einfluss der Operationsart auf das Auftreten von PONV haben die Resultate der vorliegenden Studie aber gezeigt, dass die Patientenzahl, die hierfür ausgewertet werden konnte, groß genug war, um schlüssige Ergebnisse bezüglich der Fragestellung zu erzielen.

## **5.2. Einflussfaktoren für das Auftreten von PONV**

### **5.2.1. Epidemiologische Aspekte und deren Einfluss auf das Auftreten von PONV**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden insgesamt 3.399 Patienten untersucht, wobei Frauen mit 90,6 % dominierten. Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt betrug im Gesamtkollektiv 46,2 Jahre und unterschied sich zwischen Männern und Frauen signifikant. Bei den Männern dominierten die 31 - 40jährigen, bei den Frauen die 41 - 50jährigen. Die Frauen waren im Mittel um 12,5 Jahre älter als die Männer. Dies bedeutet, dass eventuelle Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit von PONV zwischen Männern und Frauen nicht nur auf der Geschlechtszugehörigkeit beruhen müssen, sondern auch vom stark unterschiedlichen Patientenalter beeinflusst sein könnten.

Die vorliegend vorgenommene Unterteilung der Operationen in sieben verschiedene Gruppen mit unterschiedlichen Operationsarten (vgl. Tabelle 5) war bezüglich der Geschlechtszugehörigkeit und der Altersverteilung nicht in allen Gruppen ausgeglichen. Diese Inhomogenität der Gruppen muss also bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. In der Gruppe der HNO- und Augenoperationen war das Durchschnittsalter mit 36,4 Jahren am niedrigsten, in der Gruppe mit Operationen am Skelettsystem am höchsten. Der Anteil der weiblichen Patienten betrug in der Gruppe mit vaginalen Operationen naturgemäß 100 %, sie überwogen aber auch in den Gruppen der Laparoskopien, Laparotomien und Thyreoidektomien.

Auch der Anteil der Patienten, die bereits in der Vorgeschichte an PONV gelitten hatten, war in den unterschiedlichen Operationsgruppen unterschiedlich verteilt. Am häufigsten (2,4 Episoden) wurde PONV bei Patienten mit Knochenoperationen festgestellt, besonders selten (1,8 Episoden) in den Gruppen mit HNO- und Augenoperationen, der Thyreoidektomien (1,8 Episoden) und der Mamma-Operationen (1,8 Episoden) bzw. Operationen an der Körperoberfläche. Diese Ungleichverteilung könnte zum einen darin begründet sein, dass die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen ebenfalls signifikant unterschiedlich war. Zum anderen

könnte aber auch die Operationsart zum damaligen Zeitpunkt das Auftreten von PONV begünstigt haben.

Ferner zeigten die Daten der vorliegenden Studie eine statistisch signifikante Häufung von PONV bei älteren Patienten. Das Alter korrelierte signifikant mit der PONV-Intensität ( $r = 0,071$ ). Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Gruppe der über 80jährigen Patienten sehr klein war und Schlussfolgerungen daher lediglich tendenzieller Natur sind. Valide Aussagen zu PONV bei über 80jährigen Patienten würden eine weitere Studie zu speziell dieser Fragestellung erfordern.

Die vorliegend untersuchten Patienten entwickelten zu 37,4 % ( $n = 1.271$ ) innerhalb von 24 Stunden PONV. Auch nahm die PONV-Häufigkeit mit steigendem Patientenalter zu. Frauen erlitten PONV deutlich häufiger als Männer (38,0 % vs. 21,9 %), wobei der Unterschied signifikant ausfiel. Auch Holst et al. [2001] beobachteten im Rahmen einer Studie an 738 Patienten mit unterschiedlichen Operationen eine generell höhere Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei den Frauen (33,6 %) mit einem Gipfel im 7. Lebensjahrzehnt. Bei den Männern hingegen lag die vergleichbare Inzidenz bei 10,9 % mit einer Häufung zwischen dem 20. bis 30. Lebensjahr. Nach Apfel et al. [1998b] war die tatsächliche PONV-Inzidenz in einer Studie an 2.220 Patienten bei den weiblichen Patienten (36,4 %) fast dreimal so hoch wie bei den männlichen (13,7 %). Durch die zusätzliche Aufteilung in Altersgruppen wurde deutlich, dass die Inzidenz bei Männern bereits ab dem 30. Lebensjahr abfiel, bei Frauen blieb sie bis zum 60. Lebensjahr über 40 % und ging erst dann zurück. Auch nach der Menopause erbrachen die Frauen noch dreimal häufiger als die Männer [Apfel et al. 1998b]. Apfel et al. [1999b] ermittelten, dass Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, Übelkeit und Erbrechen oder Kinetose in der Anamnese, Nichtraucherstatus sowie postoperative Opioidgabe die zentralen Risikofaktoren für das Auftreten von PONV darstellten. Von 2.083 Patienten der vorliegenden Studie ohne PONV in der Anamnese entwickelten beim aktuellen Eingriff nur 33,1 % PONV, während dieser Prozentsatz bei den 1.314 Patienten mit PONV in der Vorgeschichte mit 44,2 % deutlich höher lag.

### 5.2.2. Weitere Einflussfaktoren für die Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV einschließlich Narkose

Die vorliegenden Daten legen den Schluss nahe, dass verschiedene Parameter einen deutlichen Einfluss auf das Auftreten von PONV hatten, andere hingegen nicht: der Body-Mass-Index (BMI) beispielsweise unterschied sich zwischen den einzelnen Operationsgruppen signifikant, andererseits beeinflusste er auch die Inzidenz des Auftretens von PONV mit Blick auf das etablierte Scoring-System nach Apfel [Apfel und Roewer 2000]. Untergewichtige Patienten ( $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) hatten das höchste Risiko, während übergewichtige Patienten und Patienten mit Adipositas Grad I ( $30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$ ) die niedrigsten Apfel-Score-Werte zeigten. Auch der Anteil von Rauchern war in den sieben Operationsgruppen signifikant unterschiedlich. Am höchsten war er in den Gruppen der HNO- und Augen-Operationen (31,9%) sowie bei Thyreoidektomien (27,4%), am niedrigsten hingegen in den Gruppen mit Osteosynthesen (14,8%) und Mamma-Operationen bzw. Operationen an der Körperoberfläche (12,9%). Dieser Unterschied könnte ebenfalls auf eine Ungleichverteilung hinsichtlich Alter und Geschlechtszugehörigkeit zurückzuführen sein, da die Frauen stärker und häufiger rauchten als die Männer. Es zeigte sich zusätzlich, dass Nichtraucher häufiger PONV in der Anamnese aufwiesen als Raucher, wobei der Unterschied signifikant war. Dies legt den Schluss nahe, dass Rauchen gewissermaßen als PONV-Schutz wirken kann.

Insgesamt war der Apfel-Score zwischen den sieben Operationsgruppen signifikant verschieden. Am niedrigsten war er mit 39,9 Punkten in der Gruppe der Patienten mit Knochenoperationen und mit 45,2 Punkten am höchsten in der Gruppe der Patienten mit Laparoskopien. Dieser Unterschied basierte jedoch ausschließlich auf den bei Frauen erhobenen Ergebnissen, während bei den Männern ein solcher Unterschied nicht aufzufinden war. Generell bestand bei den 319 Männern ein signifikant niedrigerer Apfel-Score als bei den 3.078 Frauen. Dies ist auch nicht anders zu erwarten, da die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht ein PONV-Risikofaktor im Apfel-Score ist [Apfel et al. 1998c, Apfel et al. 1999b, Apfel et al. 2001, Apfel et al. 2002b, Apfel und Roewer 2000, Cohen et al. 1994, Eberhart et al. 2000b, Palazzo und Evans 1993, Pierre et al. 2002]. Mit zunehmendem Alter reduzierte sich der Apfel-Score sowohl in der Gesamtgruppe als auch innerhalb der männlichen und weiblichen

Patientengruppe. Auch Nichtrauchen ist ein PONV-Risikofaktor im Apfel-Score überein [Apfel et al. 1998c, Apfel et al. 1999b, Apfel et al. 2001, Apfel et al. 2002b, Apfel und Roewer 2000, Cohen et al. 1994, Eberhart et al. 2000b, Palazzo und Evans 1993, Pierre et al. 2002], was sich auch bei der Auswertung der vorliegenden Daten bestätigte. Insofern stimmen die vorliegend gewonnenen Daten mit der Literatur, die sich mit dem Apfel-Score befasste, überein [Apfel et al. 1998c, Apfel et al. 1999b, Apfel et al. 2001, Apfel et al. 2002b, Apfel und Roewer 2000, Cohen et al. 1994, Eberhart et al. 2000b, Palazzo und Evans 1993, Pierre et al. 2002]. In allen diesen Studien zeigte sich analog zu den vorliegend erhaltenen Ergebnissen, dass eine Vorgeschichte von PONV, Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht, Nichtrauchen und jüngeres Lebensalter mit einem erhöhten Risiko für PONV einhergeht.

Das Körpergewicht hatte vorliegend keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von PONV innerhalb von 24 Stunden nach dem aktuellen Eingriff. Es zeigte sich lediglich ein Trend dahingehend, dass untergewichtige Patienten häufiger und übergewichtige sowie adipöse Patienten seltener PONV entwickelten als normalgewichtige Patienten. Nach Möllhoff et al. [1995] hingegen nimmt die Inzidenz postoperativer Emesis-Phänomene mit zunehmendem Körpergewicht zu. Nichtrauchen war bei den Patienten der vorliegenden Studie ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten einer PONV (38,7 % bei Nichtrauchern gegenüber 31,7 % bei Rauchern). Insgesamt bestätigten die in dieser Arbeit enthaltenen Ergebnisse die Validität des Apfel-Scores zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer PONV.

### **5.2.3. Einfluss der Operationsart auf die Auftretenshäufigkeit von PONV**

Die im Rahmen der vorliegenden Studie insbesondere zu beantwortende Frage war jene nach dem Einfluss der Operationsart auf die Auftretenshäufigkeit von PONV. Es zeigte sich, dass sich die sieben verschiedenen Operationsgruppen (siehe Tabelle 5) diesbezüglich signifikant unterschieden. Am häufigsten trat PONV bei Patientinnen mit vaginalen Operationen auf (46,2 %), gefolgt von Laparotomien (44,4 %), den Laparoskopien (42,5 %) und den Thyreoidektomien (39 %). Deutlich seltener (23,6%) war PONV bei Patienten mit Osteosynthesen, Endoprothesen, Arthroskopien und sonstigen Knochenoperationen. Der entsprechende Prozentsatz bei den HNO- und

Augenoperationen betrug 23,6 %, bei den Mamma-Operationen sowie den Operationen an der Körperoberfläche lag er bei 25,8 %. Die Unterschiede waren signifikant ( $p = 0,0003$ ). Diese signifikanten Unterschiede könnten unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass sich eventuell die Art der Narkose und auch die Anästhesiedauer in den Gruppen unterschied.

Die Anästhesiedauer hatte nämlich ebenfalls einen signifikanten ( $p = 0,0035$ ) Einfluss auf die Auftretenshäufigkeit von PONV. Bei Patienten mit PONV betrug die mittlere Anästhesiedauer  $127 \pm 64$  Minuten, bei Patienten ohne PONV nur  $122 \pm 63$  Minuten. Der deutliche und starke Einfluss von Operationsart und Anästhesiedauer, der in der vorliegenden Studie nachgewiesen wurde, wird, wie nachfolgend gezeigt, von zahlreichen anderen Autoren bestätigt.

Cohen et al. [1994], die insgesamt 16.000 Patienten nach unterschiedlichen Operationen bezüglich PONV befragten, stellten fest, dass elektive Eingriffe und eine längere Anästhesiedauer einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von PONV darstellten. Ferner waren gynäkologische und ophthalmologische Operationen ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor. Die Tatsache, dass gynäkologische Operationen ein erhöhtes Risiko bedeuten, beruht wohl auch darauf, dass es sich bei diesen Patienten ausschließlich um Frauen handelt, eine Patientengruppe, die aber schon ein höheres PONV-Risiko trägt.

Die Studie von Holst et al. [2001] legte ebenso wie die vorliegenden eigenen Ergebnisse einen Einfluss der Operationsart auf die Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nahe. Die PONV-Rate lag in der Studie von Holst et al. [2001] bei chirurgischen Eingriffen am Hals bei 49,4 %, bei Operationen im Abdomen bei 46,2 % und bei Operationen am Perineum bei 42,8 %. Bei Operationen an der Schilddrüse betrug die PONV-Rate 50 %, nach Abruptiones 46,2 %, nach laparoskopischen Cholezystektomien 42,5 %, wobei die Art der Anästhesie hier keinen wesentlichen Einfluss zeigte. Insbesondere bei Eingriffen am Hals war nach Holst et al. [2001] die Rate der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens trotz prophylaktischen Einsatzes von 150 mg Dimenhydrinat bei der Prämedikation inakzeptabel hoch (49,4 %). Auch die Zunahme der Häufigkeit postoperativen Erbrechens mit längerer Operations- und Anästhesiedauer, die in der vorliegenden Studie gefunden wurde, deckt sich mit den Ergebnissen von Holst et al. [2001]. Als Ursache hierfür könnte die Applikation einer deutlich größeren Menge von emetogenen Substanzen bei längeren Eingriffen diskutiert werden. Auch Morin et al. [1999] berichteten über

eine lange Anästhesiedauer als Risikofaktor für das Auftreten von PONV. In der Studie von Koivuranta et al. [1997] an insgesamt 1.107 Patienten im Alter zwischen 4 und 86 Jahren, die unterschiedlichen Operationen unterzogen wurden, zeigte sich ebenfalls, dass eine längere Operations- und damit Anästhesiedauer ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen darstellte. Nach Lerman [1992] gehen ophthalmologische Operationen mit einer sehr hohen PONV-Inzidenz einher, wobei die PONV nicht alle Arten ophthalmologischer Operationen gleichermaßen betraf. Die Inzidenz nach intraokularen und nicht intraokularen Operationen beträgt etwa 50 % derjenigen nach Strabismusoperationen. Dies erklärt sich möglicherweise durch die Altersunterschiede der betroffenen Patienten und der weniger PONV-stimulierenden Natur der intraokularen Chirurgie. Strabismusoperationen werden zudem vorwiegend bei jüngeren Patienten durchgeführt. Die Inzidenz an PONV nach Adenotonsillektomie gab Lerman [1992] mit 36 - 76 % an. Als Ursachen für die hohe Frequenz von PONV nach Adenotonsillektomie ging Lerman [1992] von irritierenden Effekten auf Blut und ösophagogastrische Chemorezeptoren und Nozizeptoren aus, ferner von einer Irritation des N. trigeminus während der Operation sowie von der postoperativen Opioidgabe. Die hohe Inzidenz von PONV nach gynäkologischen Operationen und hier insbesondere nach Laparoskopien könnte nach Lerman [1992] auf dem negativen Effekt des N<sub>2</sub>O beruhen. Ferner ist hier auch zu bedenken, dass Frauen generell ein höheres Risiko aufweisen als Männer [Kogan et al. 2003].

Eberhart et al. [2000a] fanden in einer Studie an 148 Patienten mit Kataraktoperationen bei Placebogabe, also keiner Applikation einer PONV-verhütenden Medikation, eine PONV-Häufigkeit von 66 %. Morin et al. [1999] berichteten über 184 Patientinnen, die sich einer gynäkologischen Laparoskopie unterzogen. Ohne Medikation lag die PONV-Rate bei 58,7 %. In einer Studie von Möllhoff et al. [1995] an 150 Patientinnen mit gynäkologischen Laparoskopien trat bei 5% (Isofluran) bzw. 29% (Propofol) der Patientinnen PONV auf.

Insgesamt bestätigt die Literatur also die in der vorliegenden Studie erhaltenen Befunde, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV von der Operationsart abhängig ist. Warum dies so ist, bleibt indes unklar. Einer der Gründe liegt darin, dass manche Operationen gehäuft bei jüngeren Patienten durchgeführt werden, z.B. Adenektomien, Schieloperationen, andere hingegen gehäuft bei älteren Patienten so z.B. Operationen am knöchernen System. Da das Alter einen unabhängigen und

eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten von PONV darstellt, kann es indirekt in den unterschiedlichen Operationsgruppen Unterschiede der PONV-Häufigkeit erzeugt haben. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht. Alle Operationen, die vorwiegend Frauen betreffen, sind mit einem erhöhten PONV-Risiko assoziiert, was gemäß Datenlage am ehesten auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der PONV-Häufigkeit zurückzuführen sein dürfte. Zusätzlich hat auch die Narkosedauer einen Einfluss auf die PONV-Häufigkeit und beeinflusst damit ebenfalls das Risiko in den unterschiedlichen Operationsgruppen, da sich die Narkosedauer sich zwischen den vorliegenden Operationsgruppen unterschied (s. Tab. 15). Dennoch bleiben hier offene Fragen bezüglich der PONV-Häufung bei bestimmten Operationen, die mit den genannten Gründen nicht abschließend erklärt werden können. Die Häufung von PONV z.B. nach Thyreoidektomien oder vaginalen Operationen bleibt unklar, auch in der Literatur gibt es hierzu keine Begründungen.

### **5.3. Diskussion der PONV-Prophylaxe (Prüfmedikation)**

Ein weiteres, wesentliches Ergebnis der vorliegenden Studie war eine statistisch signifikant unterschiedliche Auftretenshäufigkeit von PONV zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher antiemetischer Prophylaxe. Wie zu erwarten gewesen war, trat PONV mit 58,1 % am häufigsten in allen Gruppen ohne Prophylaxe auf. Bei alleiniger Gabe einer der im Rahmen der vorliegenden Arbeit geprüften antiemetisch wirkenden Substanzen Ondansetron, Dexamethason und Droperidol sank die PONV-Häufigkeit auf Werte zwischen 40 - 40,8 % ab. Sie lag in der Ondansetron-Gruppe, die 4 mg erhalten hatte, bei 40 %, in der Dexamethason-Gruppe (4 mg) bei 40,8 % und in der Droperidol-Gruppe (1,25 mg) bei 40,2 %. Zahlreiche Meta-Analysen kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die prophylaktische Gabe von Ondansetron, Dexamethason oder Droperidol jeweils zu einer signifikanten Reduktion der Auftretenshäufigkeit von PONV führt [Apfel et al. 2002b, Divatia et al. 1996, Henzi et al. 2000, Sneyd et al. 1998, Tramer et al. 1997b].

### 5.3.1. Ondansetron

Biedler et al. [1998] verabreichten 387 Patienten vor Narkosebeginn randomisiert und doppelblind 8 mg Ondansetron oder Placebo i.v. Die Häufigkeit von Erbrechen in der Placebogruppe betrug 58 % und nach Ondansetronprophylaxe 35 %. Die Inzidenz von Übelkeit betrug 64 % bzw. 49 %. In der Studie von Rust [1995] war bei insgesamt 1.044 Patientinnen mit großen gynäkologischen Eingriffen in Allgemeinnarkose der Anteil der Patientinnen ohne emetische Episoden über 24 Stunden in der Ondansetrongruppe mit 44 % signifikant größer als nach Placebo (25 %). Auch Patientinnen ohne Übelkeit waren in der Ondansetrongruppe mit 32 % signifikant häufiger als in der Placebogruppe (16 %). Scuderi et al. [2000] berichteten über 42 Patienten, die 4 mg Ondansetron erhalten hatten und 37 placebobehandelten Patienten gegenübergestellt wurden, die alle einer Laparoskopie unterzogen worden waren. In der Ondansetrongruppe erbrachen 7 % der Patienten, in der Placebogruppe waren es 22 %. Yazigi et al. [2002] berichteten über 100 Patientinnen, die mittels Sectio caesarea entbunden und die entweder 8 mg Ondansetron oder Placebo erhalten hatten. In der Ondansetrongruppe kam es bei 9 Patientinnen zu Übelkeit und Erbrechen, in der Placebogruppe bei 29 Patientinnen. Karamanlioglu et al. [2003] verabreichten jeweils 50 Kindern, die unterschiedlichen Operationen unterzogen wurden, jeweils 0,15 mg/kg Körpergewicht Ondansetron oral oder ein Placebo. In einer 24 Stunden andauernden Nachbeobachtungsperiode kam es bei 26 % der mit Ondansetron behandelten Kinder und bei 40 % der mit Placebo behandelten Kinder zu Übelkeit und bei 16 % bzw. 30 % zu Erbrechen. In einer prospektiven Doppelblindstudie untersuchten Jokela et al. [2002] 197 Hochrisikopatienten, die einer Thyroid- oder Parathyroidoperation unterzogen wurden. Sie erhielten entweder 16 mg Ondansetron oder andere prophylaktisch wirksame Antiemetika oral eine Stunde vor der Operation. In der Ondansetrongruppe lag die Inzidenz an PONV bei 32 %. Quaynor und Raeder [2002] berichteten über 122 Patienten mit laparoskopischen Cholezystektomien, die im Rahmen einer Doppelblindstudie entweder Metoclopramid (20 mg) oder Ondansetron (8 mg) intravenös erhalten hatten. In der Ondansetrongruppe lag die PONV-Inzidenz bei 43 %. So et al. [2002] verglichen 36 Patienten, die 4 mg Ondansetron vor der Extubation erhalten hatten, mit 32 Patienten ohne Prophylaxe nach laparoskopischen Cholezystektomien. Diese Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied der PONV-Inzidenz zwischen beiden Gruppen nachweisen. Gan et al. [2002] werteten

die Daten von 60 ASA I und II-Patientinnen aus, die gynäkologischen Laparoskopien unterzogen wurden. Sämtliche Patientinnen erhielten eine prophylaktische Gabe von 4 mg Ondansetron intravenös. Kurz vor der Entlassung aus der Ambulanz erhielten die Patientinnen entweder 8 mg Ondansetron i.v. oder Placebo zusätzlich. Diejenigen Patientinnen, denen zweimal Ondansetron verabreicht worden war, hatten signifikant seltener PONV als jene, die nur eine Dosis erhalten hatten (Ondansetrongruppe: 30 % Übelkeit, 3 % Erbrechen; Placebogruppe: 50 % Übelkeit, 23 % Erbrechen). Die 170 ASA I- und II-Patienten von Kathirvel et al. [2001], die einer elektiven Kraniotomie unterzogen wurden, erhielten entweder Placebo oder 4 mg Ondansetron intravenös. Die Ondansetrongabe reduzierte die PONV-Häufigkeit signifikant. Die Übelkeit betrug in der Placebogruppe 39 % und in der Ondansetrongruppe 11 %. Die Erbrechenshäufigkeit lag bei 14 % bzw. 5 %. Die 150 Kinder der Studie von O'Brien et al. [2003], die plastischen Operationen unterzogen wurden, erhielten im Rahmen einer kontrollierten Doppelblindstudie entweder eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg Körpergewicht oder aber 20 mg Cyclizin oder Placebo. Die Rate an postoperativer Übelkeit war in allen drei Gruppen vergleichbar hoch, wobei die Ondansetronprophylaxe die Erbrechenshäufigkeit signifikant reduzierte. Marcus et al. [2002] untersuchten 120 Patienten mit unterschiedlichen plastischen Operationen, die entweder 4 mg Ondansetron intravenös oder Placebo erhielten. Der Prozentsatz von Patienten, die Übelkeit und Erbrechen entwickelten, betrug in der Placebogruppe 33 % und in der Ondansetrongruppe 22 %.

### **5.3.2. Ondansetron im Vergleich zu anderen Substanzen**

Es existieren einige Studien, die Ondansetron mit Dexamethason bzw. Droperidol verglichen haben, wie dies auch in der vorliegenden Studie erfolgte. Wattwil et al. [2003] berichteten über 80 ASA I-III Patientinnen nach Brustkrebsoperationen, die in zwei Gruppen eingeteilt worden waren und entweder 4 mg Dexamethason i.v. oder 4 mg Ondansetron i.v. nach Narkoseeinleitung erhalten hatten. In den ersten 24 postoperativen Stunden betrug die PONV-Inzidenz in der Dexamethasongruppe 37 % und in der Ondansetrongruppe 33 %. Bezüglich der Erbrechenshäufigkeit gab es keine signifikanten Unterschiede. Damit waren auch in der Studie von Wattwil et al. [2003]

ebenso wie in der vorliegenden Untersuchung sowohl 4 mg Ondansetron als auch 4 mg Dexamethason ähnlich wirksam in der PONV-Prävention. Nach Wattwil et al. [2003] kommt es unter Ondansetron zu einer dosisabhängigen PONV-Reduktion mit einem Plateaueffekt bei etwa 4 mg. Millo et al. [2001] verglichen Ondansetron und Droperidol bei 142 abdominalen Hysterektomien. Eine Gruppe erhielt 4 mg Ondansetron zum Zeitpunkt der Anästhesieeinleitung und weitere 0,13 mg mit jedem 1 mg-Morphin-Bolus, die andere Gruppe erhielt 0,5 mg Droperidol zu Narkosebeginn und weitere 0,05 mg pro 1 mg-Morphin-Bolus. Im Vergleich zu 36 von 71 Droperidol-Patientinnen (51 %) war diese Prophylaxe bei 26 der 66 Ondansetron-Patientinnen (39%) erfolgreich. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Möllhoff et al. [1995] berichteten über 150 Patientinnen nach gynäkologischen Laparoskopien, die 20 µg/kg Körpergewicht Droperidol zur Emesisprophylaxe intravenös appliziert erhielten. Postoperative Übelkeit und Erbrechen traten in der Isoflurangruppe bei 29 % der Patientinnen auf, in der Propofolgruppe nur bei 5 %. Da diese Prozentzahl nach Ansicht der Autoren vergleichsweise niedrig war, wurde eine deutliche Wirksamkeit der Droperidolgabe abgeleitet. Morin et al. [1999] untersuchten den Einfluss verschiedener, niedriger Droperidol-Dosierungen auf PONV und zwar an 184 ASA I- und II-Patientinnen, die sich einer gynäkologischen Laparoskopie unterzogen hatten. Die Patientinnen erhielten 10 Minuten vor Narkoseende entweder Kochsalz i.v. oder 0,625 mg bzw. 1,25 mg oder 2,5 mg Droperidol. Im Vergleich mit Placebo wurde die PONV-Häufigkeit durch Droperidol in jeder der gewählten Dosierungen gesenkt. In der Placebogruppe waren insgesamt 41,3 % der Patientinnen PONV-frei, in der ersten Droperidolgruppe 67,4 %, in der zweiten 53,2 % und in der letzten Gruppe 71,4 %. Auf der Basis dieser Ergebnisse empfahlen Morin et al. [1999] zur Prophylaxe von PONV 0,625 mg Droperidol, da es genauso antiemetisch wirksam war wie 2,5 mg. Eberhart et al. [1999b] berichteten bei 148 Patienten nach Kataraktoperation in Allgemeinanästhesie, die entweder Placebo, Droperidol (10 µg/kg Körpergewicht), Dolasetron (12,5 mg) oder eine Kombination aus beiden Substanzen erhalten hatten. Signifikant weniger Patienten aller drei Verumgruppen waren während des Untersuchungszeitraums frei von PONV. Die Rate lag für Placebo bei 66 % und unter Droperidol bei 89 %. Auch das Ausmaß der PONV-Beschwerden wurde reduziert. Droperidol und Dolasetron waren gleichermaßen wirksam. Die Kombination beider Substanzen war hingegen nicht in der Lage, die PONV-Inzidenz weiter zu senken. In einer Meta-Analyse von Domino et al. [1999], die 54 Studien beinhaltete, die sich

entweder mit Ondansetron, Droperidol und/oder Metoclopramid befassten, zeigte sich, dass Ondansetron und Droperidol bezüglich der Verhütung von PONV signifikant wirksamer waren als Metoclopramid.

### **5.3.3. Verträglichkeit von Ondansetron**

Ondansetron kann als eine relativ sichere Substanz angesehen werden, für die es bisher nur wenige Berichte über Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten gibt. So berichteten Arcioni et al. [2002] über eine Reduktion des analgetischen Effekts von Tramadol durch 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren-Blocker. Nach Yazigi et al. [2004] sinkt die Wirksamkeit des Ondansetrons, wenn hochlipophile Opiode oder große Morphindosen verabreicht werden. Ritter et al. [2003] berichteten über eine Patientin, die nach Ondansetrongabe eine transiente, multifokale Enzephalopathie mit extrapyramidalen Symptomen entwickelte. Ondansetron ist jedoch wie andere 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten eine durchaus sichere Substanz, obgleich bei etwa 3 % der Patienten Kopfschmerzen auftreten [Tramer et al. 1997b]. Olutoye et al. [2003] geben zu bedenken, dass die Wirksamkeit und Sicherheit des Ondansetrons zwar vergleichsweise hoch sei, allerdings sei es auch eines der teureren Antiemetika.

### **5.3.4. Vergleich von Droperidol gegenüber Placebo und anderen Substanzen**

Bei Droperidol handelt es sich um eine relativ preiswerte Substanz, deren Wirksamkeit in zahlreichen Studien belegt worden ist. Die eigenen Daten zeigten unter Droperidol eine PONV-Rate von 40,2% versus 58,1% unter Placebo. Rüscher et al. [2002] verabreichten 120 Patientinnen mit elektiven gynäkologischen Laparoskopien randomisiert entweder Placebo oder 2,5 mg Droperidol oder 2 mg Metoclopramid. Eine weitere Patientinnengruppe erhielt eine Kombination aus Metoclopramid, Droperidol und Dolasetron sowie Dimenhydrinat und Dexamethason. In der Placebogruppe trat in den ersten 24 postoperativen Stunden am häufigsten Erbrechen auf (44 %), in der Droperidolgruppe war dies bei lediglich 21 % der Fall.

Auch Übelkeit fand sich in der Placebogruppe mit 61 % häufiger als in der Droperidolgruppe (24 %). Die Intensität der Übelkeit war in der Droperidolgruppe herabgesetzt. Eberhart et al. [1999d] berichteten im Rahmen einer Meta-Analyse zum Droperidoleinsatz auf der Basis von 69 Studien und 5.370 Patienten über eine PONV-Inzidenz für frühes PONV (0 - 6 Stunden postoperativ) von 23,4 % und für spätes PONV (0 - 48 Stunden postoperativ) von 38,2 %. Die 3.954 Kontrollpatienten hatten eine frühe PONV-Inzidenz von 40,7 % und eine späte von 53,9 %. Es konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die untersuchten Droperidoldosen zwischen 0,5 - 300 µg/kg Körpergewicht nachgewiesen werden. Darkow et al. [2001] verglichen den antiemetischen Effekt von Droperidol mit jenem von Dexamethason. Insgesamt fanden diese Autoren keinen signifikanten Unterschied der Wirksamkeit beider Substanzen. In einer Studie von Song et al. [2002] erhielten 120 Frauen mit gynäkologischen Dilatations- und Kürettagenoperationen entweder Placebo oder 0,625 mg Droperidol. Es zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit von Übelkeit und Erbrechen zwischen beiden Gruppen. In einer Studie von Rothenberg et al. [1998] erhielten 95 Patienten, die einer Laparoskopie unterzogen wurden, entweder 0,17 mg/kg Körpergewicht Dexamethason oder 0,02 mg/kg Körpergewicht Droperidol. Im Aufwachraum betrugen die PONV-Raten für Dexamethason 14,6 % und für Droperidol 14,9 %. Auf Station wurden die entsprechenden PONV-Raten mit 8,3 % bzw. 14,9 % ermittelt. Nach der Entlassung aus der Ambulanz hatten noch 4,2 % bzw. 17 % der Patienten über PONV geklagt. Hechler et al. [2001] behandelten 1.334 Patienten entweder mit Droperidol oder Placebo. Es zeigte sich, dass Droperidol die PONV-Inzidenz substantiell und signifikant von 30 % auf 20 % senkte. Insbesondere die Frauen profitierten deutlich von der Droperidolgabe. Hier hatten 10,5 % unter Droperidol noch PONV, während es 30 % unter Placebo waren. Bei den Männern hingegen war unter Droperidol keine signifikante PONV-Reduktion nachweisbar (8,2 % vs. 13,1 %). Loewen et al. [2003] hatten bei 71 Patientinnen, die einer Brustrekonstruktionsoperation unterzogen wurden, in einer Gruppe 1 mg Droperidol und in einer zweiten Gruppe 50 mg Dolasetron verabreicht. Die PONV-Inzidenz 24 Stunden postoperativ betrug 81,8 % bzw. 78,9 %. Trotz Prophylaxe war die Inzidenz also bei diesen Patientinnen extrem hoch. Fujii et al. [2003] nahmen in ihre Studie 75 Patientinnen auf, die einer brustchirurgischen Operation unterzogen worden waren. Die Patientinnen, die Droperidol erhielten, waren zu 64 % emesisfrei (Droperidol 20 µg/kg Körpergewicht). Numazaki und Fujii

[2003] berichteten über 100 Patientinnen nach Sectio caesarea. Im Vergleich zu Placebo, bei der die Rate der emesisfreien Patientinnen 40 % betrug, lag die Rate nach 1,25 mg Droperidol jedoch mit 80 % vergleichsweise hoch.

Ein Problem des Droperidols in der PONV-Prophylaxe ist die Tatsache, dass die verschiedenen Studien zu völlig unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der optimalen Dosierung kommen. Zu diesem Thema sind offensichtlich noch weitere Studien erforderlich, um eine abschließende Bewertung zu erreichen. Ferner scheint Droperidol vorwiegend bei Frauen als Antiemetikum bewährt zu sein, bei Männern jedoch nicht.

### **5.3.5. Verträglichkeit von Droperidol**

Bei Droperidol existieren einige Studien, die über Probleme bzw. Nebenwirkungen berichten. Mullins et al. [2004] werteten medizinische Berichte über Nebenwirkungen und Todesfälle von 270 Patienten aus und stellten fest, dass unter Droperidol insgesamt 89 Patienten verstorben waren, wobei nicht angegeben wurde, ob die Droperidolmedikation diese Todesfälle beeinflusst hatte oder nicht. Insgesamt waren kardiovaskuläre Todesfälle nach therapeutischen Dosen ( $\leq 2,5$  mg Droperidol) selten [Mullins et al. 2004]. Allerdings gab es im Dezember 2001 eine sog. „Black-Box“-Warnung der US-amerikanischen FDA bezüglich Droperidol in allen Dosierungen, selbst in der geringen Dosierung, die üblicherweise in der Verhütung von PONV angewendet wird. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in 19 berichteten Fällen, bei denen Droperidol in einer Dosis von weniger als 10 mg gegeben wurde und bei denen es zu Dysrhythmien gekommen war [Dershwitz 2002]. Dem steht gegenüber, dass Droperidol wesentlich preiswerter als die 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten ist, andererseits kann niedrig dosiertes Droperidol Dysphorien und größere Dosen können dosisabhängige QTC-Verlängerungen hervorrufen [Foster et al. 1996, Lim et al. 1999, Lischke et al. 1994, Melnick et al. 1989]. Es wurde ferner mit „Torsades de Pointes“-Attacken in Zusammenhang gebracht [Gan et al. 2002, Habib und Gan 2003, White 2002].

### 5.3.6. Dexamethason im Vergleich zu Placebo und als Kombinationsmedikation

Dexamethason ist ebenfalls eine preiswerte Substanz. Die Substanz hat sich in zahlreichen Studien als Antiemetikum bewährt, auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchung. Vorliegend betrug die PONV-Inzidenz unter Dexamethason 37 % versus 58,1 % unter Placebo. Wang et al. [2000b] berichteten über 120 Frauen mit abdominellen Hysterektomien, die in drei Gruppen eingeteilt wurden. Die erste Gruppe erhielt Dexamethason vor der Anästhesieeinleitung, die zweite Gruppe erhielt Dexamethason zum Ende der Anästhesie und die dritte Gruppe bekam Placebo. In der frühen postoperativen Phase bis zu zwei Stunden nach Operation hatten die Patienten der ersten Gruppe zu 15 % über PONV geklagt, die Patientinnen der zweiten und dritten Gruppe jeweils zu 45 % bzw. 53 %. In den ersten 24 postoperativen Stunden kam es sowohl in der ersten als auch in der zweiten Gruppe zu einer niedrigeren PONV-Inzidenz von 25 % bzw. 28 % im Vergleich zu Placebo (55 %). Daraus schlossen Wang et al. [2000b], dass es sinnvoll sei, Dexamethason unmittelbar vor der Narkoseeinleitung zu geben, um die maximale Wirksamkeit zu erzielen. Aouad et al. [2001] untersuchten den Effekt von Dexamethason nach Tonsillektomien. Bei insgesamt 110 Kindern lag die PONV-Inzidenz in der Placebogruppe bei 51 % und in der Verumgruppe bei 23 %. Lee et al. [2002] berichteten über eine placebokontrollierte Doppelblindstudie an 90 Frauen, die größeren orthopädischen Operationen unterzogen wurden. Sie verglichen 8 mg Dexamethason mit Kochsalzlösung. Diese Studie war mit der vorliegenden Untersuchung methodisch vergleichbar. Insgesamt litten in der Dexamethasongruppe drei Patientinnen (19 %) unter Übelkeit und Erbrechen, in der Kontrollgruppe 27 Patientinnen (61 %). Eberhart et al. [2000a] publizierten eine Meta-Analyse aus 26 Studien mit insgesamt 2.561 Patienten, bei der sich zeigte, dass Dexamethason als Einzelsubstanz zur Prophylaxe von PONV einer Placebobehandlung deutlich überlegen war. Daher stellt sich für Eberhart et al. [2000a] die Frage, warum Kortikosteroide so selten für die Indikation PONV eingesetzt werden. Als mögliche Begründung dafür führten sie an, dass das Wissen um die antiemetischen Effekte von Kortikosteroiden noch nicht weit genug verbreitet sei. Immerhin wurde erstmalig 1980 über die Ergebnisse einer Pilotstudie mit Methylprednisolon bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen berichtet [Rich et al. 1980]. Es fehlen in zahlreichen, gängigen Pharmakologie-Lehrbüchern ausführliche Hinweise auf den antiemetischen Effekt der Kortikosteroide [Eberhart et al. 2000a].

Weiterhin ist auch der Mechanismus, wie die Kortikosteroide ihren antiemetischen Effekt entfalten, noch nicht aufgeklärt. Es wurde spekuliert, dass eine periphere und zerebrale Reduktion der Prostaglandin-Biosynthese sowie ein reduzierter Serotonin-Turnover für diese Effekte verantwortlich sein könnten [Aapro et al. 1994, Frederikson et al. 1992]. Es besteht wohl auch die Sorge bei den Patienten, durch den Kortikosteroideinsatz die Infektionsanfälligkeit zu erhöhen. Allerdings fanden Eberhart et al. [2000a] in keiner ihrer bewerteten Studien einen Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz unerwünschter Wirkungen der Steroidmedikation.

Fujii et al. [1997] berichteten bei 270 Patienten, die gynäkologischen Operationen unterzogen wurden, über eine gute Wirksamkeit des Droperidols bezüglich der Auftretenshäufigkeit von PONV. Die Patienten erhielten entweder 1,25 mg Droperidol oder 1,25 mg Droperidol und 8 mg Dexamethason oder 10 mg Metoclopramid oder 10 mg Metoclopramid und 8 mg Dexamethason. Eine weitere Gruppe bekam 40 µg/kg Körpergewicht Granisetron oder Granisetron plus Dexamethason vor der Anästhesieeinleitung. Ein komplettes Ansprechen, also keinerlei PONV, innerhalb 24 Stunden nach der Anästhesie wurde bei 49 % der Droperidol-Patienten erreicht und bei 60 % der mit Droperidol/Dexamethason-behandelten Patienten, in 51 % der Metoclopramid-Gruppe, in 62 % der Metoclopramid/Dexamethason-Gruppe, in 80 % der Granisetron-Gruppe und in 96 % der Granisetron/Dexamethason-Gruppe. Diese Studie zeigte deutlich eine positive gegenseitige Wirkungsverstärkung bei den Kombinationsmedikationen. Wang et al. [2000a] behandelten 225 Frauen, die einer Thyreoidektomie unterzogen wurden, mit unterschiedlichen Dexamethasondosen. Eine Gruppe erhielt 10 mg Dexamethason, eine zweite 5 mg, eine dritte 2,5 mg, eine vierte 1,25 mg und die fünfte Gruppe bekam Placebo. Die beiden Gruppen die 10 mg bzw. 5 mg Dexamethason erhalten hatten, unterschieden sich signifikant von der Placebogruppe, wobei der Unterschied zwischen 10 mg und 5 mg Dexamethason nicht signifikant war. Auch 2,5 mg Dexamethason führten noch zu einer deutlichen Senkung der PONV-Inzidenz. Die Gabe von 1,25 mg Dexamethason reichte hingegen nicht mehr für eine prophylaktische Wirkung aus. Insgesamt waren die PONV-Häufigkeiten in der 10 mg-Dexamethason-Gruppe 20 %, in der 5 mg-Dexamethason-Gruppe 43 %, in der 2,5 mg-Gruppe 26 %, in der 1,25 mg-Gruppe 41 % und in der Placebogruppe 51 %. In einer Studie von Tzeng et al. [2000b] wurden 160 Frauen, die einer Dilatations- und Kürettageoperation unterzogen wurden, im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie beobachtet. Die Patientinnen erhielten entweder 8 mg Dexa-

methason oder 1,25 mg Droperidol oder eine Kombination aus 1,25 mg Droperidol und 8 mg Dexamethason. Eine vierte Gruppe diente als unbehandelte Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass Dexamethason die PONV-Inzidenz innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden nicht signifikant reduzierte (37 % PONV). Droperidol reduzierte die PONV-Häufigkeit auf 25 % und eine Kombination aus beiden Substanzen war die wirksamste Alternative (nur 14 % PONV). Die PONV-Häufigkeit lag in der Placebogruppe bei 40 %. Lee et al. [2001] zeigten in einer Studie an 135 Patientinnen nach Thyreoidektomie, dass Dexamethason in einer Dosierung von 8 mg und in einer Dosierung von 5 mg im Gegensatz zu Placebo die PONV-Inzidenz signifikant senken kann. Die Wirkung von 8 mg Dexamethason war aber deutlich besser, die Rate an kompletten Respondern (weder Übelkeit noch Erbrechen während der ersten 24 postoperativen Stunden) betrug in der 8 mg-Gruppe 86 %, in der 5 mg-Gruppe 67 % und in der Placebogruppe nur 36 %. Tzeng et al. [2000a] berichteten über 120 Patientinnen, die einer Sectio caesarea unterzogen wurden und die entweder 8 mg Dexamethason oder 1,25 mg Droperidol oder Placebo erhielten. Sowohl Dexamethason als auch Droperidol konnten die PONV-Inzidenz signifikant senken. Die PONV-Inzidenzen betragen unter Dexamethason 18 %, unter Droperidol 21 % und für Placebo 51 %. Goldman et al. [2000] berichteten im Rahmen einer Meta-Analyse über eine PONV-Senkung von 27 % mit Dexamethason bei Tonsillektomien. Dexamethason reduzierte in der Studie von Liu et al. [2001] an 80 Patienten nach Tympanomastoid-Operationen die PONV-Inzidenz um 45 % im Vergleich zu Placebo, wenn es in einer Dosis von 10 mg intravenös appliziert wurde. Fujii und Uemura [2002] berichteten über 120 Frauen nach Dilatations- und Kürettageoperationen, die entweder Placebo oder Dexamethason in einer Dosierung von 4, 8 oder 16 mg vor Anästhesiebeginn erhalten hatten. Die Rate emesisfreier Patientinnen innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden betrug bei 4 mg Dexamethason 54 %, sowie bei 8 mg und 16 mg jeweils 87 %, während sie unter Placebo 50 % betrug. Interessanterweise gibt es keine Studie, die die minimale, gerade noch effektive Dosis von Dexamethason zur Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen speziell bei diesen Patientinnen ermittelt hätte. Fujii und Uemura [2002] stellten in ihrer Studie fest, dass 8 mg und 16 mg Dexamethason ähnlich effizient waren, andererseits aber 4 mg Dexamethason sich in der Wirkung gegenüber Placebo nicht signifikant unterschied. Daher halten die Autoren Dexamethason in einer Dosierung von 8 mg für die minimale antiemetisch wirkende Dosis. Wang et al. [2002b] stellten in einer Studie an 120

Patientinnen mit Tympanomastoidoperationen fest, dass 5 mg Dexamethason in der Lage waren, die PONV-Inzidenz um 40 % im Vergleich zu Placebo zu senken. Obgleich der genaue Wirkungsmechanismus des Dexamethasons hinsichtlich seiner antiemetischen Wirkung noch nicht vollständig verstanden ist, dürfte die antiemetische Wirkung wohl auf einer Blockade der Kortikorezeptoren im Nucleus tractus solitarius des Zentralnervensystems begründet sein [Wang et al. 2002b]. Auch periphere Mechanismen kommen für den antiemetischen Effekt in Frage. Ferner hat Dexamethason starke antiinflammatorische Wirksamkeit und könnte durch die signifikante Verminderung der Entzündung im Bereich der Operationswunde die aufsteigenden parasymphathischen Impulse zum Brechzentrum reduzieren und auf diese Weise gegen PONV wirksam sein [Wang et al. 2002b].

### **5.3.7. Verträglichkeit von Dexamethason**

Zwar gibt es keine Studien, die Komplikationen mit antiemetischen Dosen von Dexamethason beschrieben haben, allerdings sind sogar Meta-Analysen bezüglich ihrer statistischen Power zu schwach, um sehr seltene, aber dennoch potentiell schwerwiegende Komplikationen aufzudecken [Henzi et al. 2000].

Auch die Kosten sind im heutigen Gesundheitssystem von immer größerer Bedeutung. Dexamethason ist relativ preiswert (ca. 1,60 €/4 mg Injektionslösung). Mit Dexamethason steht somit ein Antiemetikum zur Verfügung, das sehr günstig ist und zudem PONV mit niedrigen Nebenwirkungsraten verhüten kann [Wang et al. 2002a/b].

### **5.3.8 Diskussion des Effektes einer Kombination verschiedener Substanzen**

Obgleich die Antiemetika Ondansetron, Droperidol und Dexamethason, die in der vorliegenden Studie geprüft wurden, unterschiedliche Wirkungsmechanismen aufweisen, reduzierte jede einzelne Substanz für sich die Häufigkeit von PONV um etwa ein Drittel. Aus diesem Grunde ist auch der Kostenfaktor und die möglichen

Nebenwirkungen der betreffenden Substanzen interessant, wenn zwischen den einzelnen Substanzen gewählt werden soll.

Besonders interessant ist es, die Kombination verschiedener Antiemetika bezüglich ihrer PONV-Wirksamkeit zu testen. Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die verschiedenen Kombinationen der geprüften Substanzen (siehe Tabelle 5) zu einer deutlichen Verstärkung ihrer Wirksamkeit führte. Lag die PONV-Häufigkeit unter Placebo noch bei 58,1 % und bei alleiniger Gabe von Ondansetron, Dexamethason oder Droperidol zwischen 40 und 40,8 %, so erreichte eine kombinierte Gabe von 4 mg Ondansetron und 4 mg Dexamethason eine PONV-Rate von nur noch 33,1 %. 4 mg Ondansetron und 1,25 mg Droperidol führten zu einer PONV-Häufigkeit von 32,6 %, 4 mg Dexamethason und 1,25 mg Droperidol zu einer PONV-Häufigkeit von 33,3 %. Damit konnten alle geprüften Zweifachkombinationen die PONV-Inzidenz im Vergleich zu Placebo fast halbieren. Die Dreierkombination aus 4 mg Ondansetron, 4 mg Dexamethason und 1,25 mg Droperidol senkte die PONV-Häufigkeit auf 24,8 % und damit am stärksten. Nur minimal häufiger war die PONV-Häufigkeit nach kombinierter Gabe von nur 1 mg Ondansetron und 1,25 mg Droperidol (30,5 %).

Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass die letztere Kombination ausschließlich bei Patienten mit Knochenoperationen zum Einsatz kam, die ohnehin eine niedrige PONV-Häufigkeit aufwiesen.

Auch die Literatur kam zu dem Ergebnis, dass die Kombination unterschiedlicher Antiemetika zu einer Verstärkung ihrer Wirkung hinsichtlich der Reduzierung des Auftretens von PONV führt. In einer Meta-Analyse von Eberhart et al. [2000a] zeigte sich auch, dass Dexamethason in Kombination mit einem anderen Antiemetikum (z.B. einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten) einer Dexamethason-Gabe als Einzelsubstanz überlegen war. Insgesamt zeigte sich in dieser Analyse, dass Dexamethason besonders effektiv war, wenn es in Kombination mit anderen Antiemetika gegeben wurde. In diesem Fall verstärkte es signifikant die antiemetische Wirkung der jeweiligen Partnersubstanz. Maddali et al. [2003] kombinierten 8 mg Dexamethason mit 4 mg Ondansetron und verglichen diese Kombination u.a. mit Placebo. Die PONV-Häufigkeit war in der Kombinationsgruppe mit 17,5 % signifikant niedriger als unter Placebo (45 %). Auch Splinter und Rhine [1998] kombinierten Ondansetron mit Dexamethason bei Kindern nach Strabismusoperationen. Insgesamt verabreichten sie 150 µg/kg Körpergewicht Ondansetron im Vergleich zu 50 µg/kg Körpergewicht Ondansetron plus 150 µg/kg

Körpergewicht Dexamethason. Bei den 200 nach diesem Regime behandelten Kindern zeigte sich, dass im Vergleich zu Placebo (28 %) die Kombinationsgruppe eine Häufigkeit an Erbrechen von nur noch 9 % aufwies. Thomas und Jones [2001] verglichen die Wirksamkeit von Dexamethason (8 mg), Ondansetron (4 mg) und einer Kombination aus beiden bei 177 Patientinnen mit gynäkologischen Operationen. Die einzigen signifikanten Unterschiede zeigten sich in den ersten drei postoperativen Stunden, wobei diejenigen Patientinnen, die nur Dexamethason erhalten hatten, am schlechtesten abschnitten. Übelkeit und Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden traten in der Dexamethasongruppe bei 15 % auf, in der Ondansetrongruppe bei 13,5 % und in der Kombinationsgruppe bei 15,5 %. Lopez-Olaondo et al. [1996] untersuchten 100 Frauen nach gynäkologischen Operationen bezüglich der PONV-Häufigkeit. Die Patientinnen erhielten entweder Ondansetron (4 mg) oder Dexamethason (8 mg) oder eine Kombination aus beiden (4 mg Ondansetron plus 8 mg Dexamethason) oder Placebo. In der Kombinationsgruppe war die PONV-Häufigkeit niedriger als in der Placebo-, der Ondansetron- oder der Dexamethasongruppe alleine. Die Unterschiede waren signifikant. Zwischen Ondansetron und Dexamethason zeigte sich in Analogie zu den vorliegend erhaltenen Ergebnissen kein signifikanter Unterschied, allerdings waren auch hier beide Substanzen effektiver als Placebo. Nach 48 Stunden lag die PONV-Häufigkeit in der Placebogruppe bei 48 %, in der Ondansetrongruppe bei 24 %, in der Dexamethasongruppe bei 32 % und in der Kombinationsgruppe bei 4 %. McKenzie et al. [1996] testeten eine Droperidol-Ondansetron-Kombination nach Tubensterilisation. Jeweils 60 Patientinnen erhielten entweder Droperidol (1,25 mg) und Ondansetron (4 mg) oder Droperidol (1,25 mg) plus Placebo. In der ersten Gruppe war die Responderrate 91,6 % und in der zweiten Gruppe 78,3 %. Es zeigte sich also eine signifikante Überlegenheit der Droperidol/Ondansetron-Kombination. Awad et al. [2002] beschrieben 64 Patienten mit elektiver laparoskopischer Cholezystektomie, die entweder 1,25 mg Droperidol oder 1,25 mg Droperidol plus 4 mg Ondansetron erhalten hatten. Es zeigte sich, dass es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede gab. Allerdings klagten 70 % der Droperidol- und nur 53% der Kombinationsgruppe über Übelkeit und 30 % bzw. 19 % der Patienten erbrachen. Schwere Übelkeit hingegen war in der Kombinationsgruppe mit 7 % signifikant seltener als in der Droperidolgruppe (19 %). Die Kombination dieser beiden Antiemetika könnte insofern effizienter geworden sein, als zwei verschiedene Rezeptortypen und zwei verschiedene komplexe Wirkungswege zum Entstehen von

PONV beeinflusst wurden. In einer Studie von Sanchez-Ledesma et al. [2002] wurden an 90 Frauen mit größeren gynäkologischen Eingriffen drei verschiedene antiemetische Kombinationsschemata geprüft. Die Patientinnen erhielten entweder 4 mg Ondansetron plus 1,25 mg Droperidol zu Anästhesiebeginn und 1,25 mg Droperidol 12 Stunden später oder 8 mg Dexamethason plus 1,25 mg Droperidol zu Anästhesiebeginn und 1,25 mg Droperidol 12 Stunden später oder 4 mg Ondansetron plus 8 mg Dexamethason zu Anästhesiebeginn und Placebo 12 Stunden später. Innerhalb von 48 Stunden kam es bei 80 % der Patienten aus der ersten Gruppe zu einer kompletten Response (keine Übelkeit und Erbrechen), in der zweiten Gruppe lag die Rate bei 40 % und in der dritten bei 70 %. Auch diese Studie zeigt eine beeindruckende PONV-Reduktion unter einer Kombinationstherapie. Pueyo et al. [2003] berichteten in einer Folgestudie ebenfalls über dieses Patientenkollektiv, wobei sie einen Schwerpunkt auf die Kosten der jeweiligen Therapieregime legten. Hier zeigten sich zwischen den beiden wirksamsten Regimen, nämlich Ondansetron plus Droperidol sowie Ondansetron plus Dexamethason, deutliche Preisunterschiede. Die zusätzlichen Extrakosten pro Patient ohne Auftreten von PONV betrugen in der ersten Gruppe 6,99 Euro und in der zweiten Gruppe 13,55 Euro. Daher stuften die Autoren die Kombination aus Ondansetron und Droperidol als die insgesamt günstigste Kombination ein, da sie billiger und mindestens so effektiv wie Ondansetron plus Dexamethason war.

#### **5.4. Fazit**

Insgesamt hatten alle in der vorliegenden Untersuchung geprüften Substanzen sowohl einzeln als auch in Kombination einen guten Wirkungsgrad in der PONV-Behandlung im Sinne einer Reduktion des Auftretens von PONV und zwar bei allen geprüften operativen Eingriffen (siehe Tabelle 5). Wie zu erwarten gewesen war, trat PONV mit 58,1 % am häufigsten in allen Gruppen ohne Prophylaxe auf. Bei alleiniger Gabe einer der im Rahmen der vorliegenden Arbeit geprüften antiemetisch wirkenden Substanzen Ondansetron, Dexamethason und Droperidol sank die PONV-Häufigkeit auf Werte zwischen 40 - 40,8 % ab. Sie lag in der Ondansetron-Gruppe, die 4 mg erhalten hatte, bei 40 %, in der Dexamethason-Gruppe (4 mg) bei 40,8 % und in der Droperidol-Gruppe (1,25 mg) bei 40,2 %. Dies legt den Schluss nahe, diese

Substanzen bei PONV-Risikopatienten auch einzusetzen. Da alle geprüften Antiemetika vergleichbare relative Risiken aufweisen (s. Tab. 3), drängt sich auf, entweder das günstigste Einzelprodukt oder das preiswerteste Regime zu wählen. Die Kombination aus mehreren Substanzen führte, wie vorliegend gefunden, zu einer erheblichen Reduktion des PONV-Risikos im Vergleich zur Gabe nur einer Substanz oder der Gabe von Placebo. Die kombinierte Gabe von 4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason (33,1 %), 4 mg Ondansetron + 1.25 mg Droperidol (32,6 %) sowie 4 mg Dexamethason + 1.25 mg Droperidol (33,3 %) reduzierte die PONV-Häufigkeit nochmals deutlich. Die Dreierkombination (4 mg Ondansetron + 4 mg Dexamethason + 1,25 mg Droperidol) senkte die PONV-Häufigkeit (24,8 %) am stärksten. Nur minimal häufiger als unter der Dreierkombination jedoch trat PONV nach kombinierter Gabe von nur 1 mg Ondansetron + 1,25 mg Droperidol (30,5 %) auf. Allerdings erhöht eine prophylaktische Kombination die Kosten deutlich (Bspl. Dreierkombination ca. 28 € verglichen mit ca. 1,60 € für 4 mg Dexamethason). Daher bietet es sich an, eine Prophylaxe mit einer Substanzkombination für diejenigen Patienten vorzubehalten, die ein hohes Risiko für das Auftreten von PONV haben (siehe Tabelle 1), oder bei denen Übelkeit und Erbrechen besonders nachteilig werden könnten. Dies betrifft beispielsweise Patienten mit einem hohen Apfel-Score, also einem vorhersehbaren Risiko für PONV.

Wird berücksichtigt, dass Ondansetron und andere 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten um ein Mehrfaches teurer (ca. 22 €/4 mg Ondansetron Injektionslösung) sind als Dexamethason (ca. 1,60 €/4 mg Injektionslösung) oder Droperidol (ca. 4,40 €/5 mg Injektionslösung) und wenn man ferner berücksichtigt, dass Droperidol selbst in niedriger Dosierung zu Dysphorie führen kann, lässt sich der Schluss ziehen, dass die Kombination aus niedrigen Kosten und vermutlich geringen oder fehlenden Nebenwirkungen bei Einmalgabe Dexamethason zu einer Prophylaxe der ersten Wahl für PONV macht [Apfel et al. 2004, Apfel et al. 2005].

Ferner ist bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse zu berücksichtigen, dass Interventionen, die das relative PONV-Risiko in ähnlichem Ausmaß reduzieren, die stärkste absolute Risikoreduktion bei Hochrisikopatienten bewirken. Eine prophylaktische antiemetische Intervention bei einem Hochrisikopatienten reduziert beispielsweise das absolute PONV-Risiko von 80 % auf 59 %. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion um 26 % und einer absoluten Risikoreduktion um 21 %. Das heißt, dass fünf Patienten prophylaktisch behandelt werden müssen, um Übelkeit

und Erbrechen bei einem Patienten verhindern zu können. Im Gegensatz dazu beträgt die absolute Risikoreduktion bei einem Patienten mit niedrigem Ausgangsrisiko (z.B. 10 %) nur etwa 2,6 %. Dies entspricht einer number-to-treat von 38 Personen, d.h. 38 Patienten müssen prophylaktisch behandelt werden, um Übelkeit und Erbrechen bei einem Patienten verhindern zu können. Somit erscheint eine antiemetische Prophylaxe bei niedrigem Ausgangsrisiko hinsichtlich Kosten und Risiken als nicht gerechtfertigt. Die Effektivität einer Intervention muss daher kritisch in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko des Patienten betrachtet werden [Apfel et al. 2004, Apfel et al. 2005]. Man kann das relative Risiko für die Kombination von zwei Interventionen direkt aus dem Produkt der einzelnen relativen Risiken berechnen. Infolgedessen ist die absolute Risikoreduktion durch das Hinzufügen einer zweiten oder dritten Intervention geringer als durch die initiale Intervention zu erreichen war und zwar unabhängig davon, welche Kombination gewählt wurde. Eine 70 %ige Reduktion des relativen Risikos ist somit das maximal erreichbare Ergebnis, selbst durch die Kombination einer TIVA mit drei Antiemetika. Die Kombination prophylaktischer Kombinationen führt also zu einer deutlichen Erhöhung der Kosten und des Risikos für Nebenwirkungen, während der Gewinn an antiemetischer Wirkung zunehmend geringer wird. Daher macht die Kombination multipler Interventionen nur bei Patienten mit einem hohen oder sehr hohen PONV-Risiko oder bei solchen Patienten einen Sinn, für die PONV mit einem erhöhten Risiko an medizinischen Komplikationen verbunden ist. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, wird durch den Einsatz jedes einzelnen Antiemetikums das relative PONV-Risiko in ähnlicher Weise reduziert. Daher sollte als logische Konsequenz die sicherste und kostengünstigste Intervention zuerst eingesetzt werden.

Bei der Wahl der Substanzen ist zu berücksichtigen, dass Dexamethason PONV durch Reduktion einer chirurgisch erzeugten Entzündungsreaktion nur dann verhindern kann, wenn es am Beginn der Operation verabreicht wird [Wang et al. 2000b, Kovac et al. 1999]. Postoperative Behandlungsoptionen sind also im Vergleich zu prophylaktischen Maßnahmen nur begrenzt vorhanden. Aus diesen Tatsachen lässt sich der Schluss ziehen, dass bei Risikopatienten die Prophylaxe einer Therapie von PONV vorzuziehen ist. Eine vernünftige Strategie zur Vermeidung von PONV bei erhöhtem Risiko wäre die Gabe von Dexamethason als Prophylaktikum der ersten Wahl. Serotonin-Antagonisten und Droperidol können dann bei Versagen der Prophylaxe für die Behandlung von PONV vorgehalten werden bzw. bei Hochrisikopatienten hinzu-

gefügt werden. Beim Vergleich der einzelnen Substanzen ist auch zu berücksichtigen, dass Ondansetron bei einzelnen Patienten mit einem ultraschnellen Metabolismus durch das Cytochrom P450-System zum Versagen der Wirkung führt [Candiotti et al. 2005].

Da aber viele Patienten eine Klinik nur dann weiterempfehlen, wenn sie sich subjektiv wohlfühlt haben, könnte es sein, dass sich die eingesetzten Kosten zur Prophylaxe insofern gegenrechnen, als die Patienten dies als wichtiges Kriterium anzusehen gelernt haben, um sich für oder gegen die Behandlung in einem bestimmten Klinikum zu entscheiden. Sollte man sich für eine Kombination entscheiden, so ist die Kombination aus Dexamethason und Droperidol die preiswerteste und interessantere Option als andere Kombinationen. Dies wird auch von anderen Autoren [Apfel und Sessler 2004, Yalcyn et al. 2004] bestätigt. Auch nach Habib et al. [2004] ist die multimodale Prophylaxe wirkungsvoller als die Gabe einer Einzelsubstanz und sie führt zu einer erhöhten Patientenzufriedenheit.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aapro MS, Plezia PM, Alberts DS, Graham V, Jones SE, Suwit EA, Moun TE (1994): Double-blind cross-over study on the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus high-dose metoclopramide. *J Clin Oncol* 2: 466-471
2. Apfel CC, Roewer N (2000): Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Anaesthesist* 49: 629-642
3. Apfel CC, Roewer N (2003): Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin* 91: 13-32
4. Apfel CC, Sessler DI (2004) Prevention of postoperative nausea and vomiting. The authors reply. *N Engl J Med* 351: 1458-1459
5. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N (1998a): A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 495-501
6. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, Grundt D, Usadel J, Sefrin P, Roewer N (1998b): Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage des Erbrechensrisikos nach Inhalationsanaesthesien. *Anaesthesist* 47: 732-740
7. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N (1998c): The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 502-509
8. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N (1999a): Ein vereinfachter Risikoscore zur Prädiktion von Übelkeit und Erbrechen nach Inhalationsanästhesie: Schlussfolgerungen aus einer Kreuzvalidierung zwischen zwei Zentren. *Anaesthesiology* 91: 693-700
9. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N (1999b): A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 91: 693-700
10. Apfel CC, Kranke P, Greim CA, Roewer N (2001): What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting? *Br J Anaesth* 86: 822-827
11. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N (2002a): Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 88: 234-240
12. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N (2002b): Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesthesiol* 88: 659-668
13. Apfel CC, Roewer N, Korttila K (2002c): How to study postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 921-928

14. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N (2004): A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 350: 2441-2451
15. Apfel CC, Bacher A, Biedler A, Danner K, Danzeisen O, Eberhart LHJ, Forst H, Fritz G, Hergert M, Frings G, Goebel A, Hopf HB, Kerger H, Kranke P, Lange M, Mertzlufft F, Motsch J, Paura A, Roewer N, Schneider E, Stoecklein K, Wermelt J, Zernak C (2005). Eine faktorielle Studie von 6 Interventionen zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. Ergebnisse des "International Multi-center Protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic strategies in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2x2 factorial design" (IMPACT). *Anaesthesist* 54: 201-209
16. Arcioni R, della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A (2002): Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT<sub>3</sub> spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 94: 1553-1557
17. Aouad MT, Siddik SS, Rizk LB, Zaytoun GM, Baraka AS (2001): The effect of dexamethasone on postoperative vomiting after tonsillectomy. *Anesth Analg* 92: 636-640
18. Awad IT, Murphy D, Stack D, Swanton BJ, Meeke FI, Shorten GD (2002): A comparison of the effects of Droperidol and the combination of Droperidol and Ondansetron on postoperative nausea and vomiting for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth* 14: 481-485
19. Bardenheuer HJ, Taut F (1997): Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 617-619
20. Biedler A, Wilhelm W (1998): Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 47: 145-158
21. Biedler A, Wilhelm W, Silomon M, Awwad R, Larsen R (1998): Ondansetron. Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach größeren gynäkologischen Eingriffen. Ergebnisse einer nationalen Multizenterstudie. *Anaesthesist* 47: 638-643
22. Böhrer H, Bach A, Martin E (1994): Ondansetron - ein neues anästhesierelevantes Antiemetikum? *Anaesthesiol Reanimat* 19: 11-13
23. Buck N, Devlin HR, Lunn JN (1987): Confidential enquiry into perioperative death. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London
24. Bunce KT, Tyers MB (1992): The role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69 (Suppl): 60-62

25. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH, Niko-  
loff M, Wu L, Andrews D (2005): The impact of pharmacogenomics on postope-  
rative nausea and vomiting. Do CYP2D2 allele copy number and polymorphism  
affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? *Anesthesiology* 102:  
543-549
26. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA (1994): The postoperative  
interview: Assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 78: 7-16
27. Danner K, Becker HG, Best B, Madler C (2001): Prophylaxe von Übelkeit und  
Erbrechen nach Schilddrüsen-Eingriffen: Vergleich von Dolasetron i.v. und oral  
mit Dehydrobenzperidol und Placebo. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed  
Schmerzther* 36: 425-430
28. Darkow T, Gora-Harper ML, Goulson DT, Record KE (2001): Impact of anti-  
emetic selec-tion on postoperative nausea and vomiting and patient satisfaction.  
*Pharmacotherapy* 21: 540-548
29. Dershwitz M (2002): Droperidol: should the black box be light gray? *J Clin  
Anesth* 14: 598-603
30. Dettmeyer R, Reber A (2003): Exitus letalis. Anästhesiologische und medizin-  
rechtliche Aspekte. *Anaesthesist* 52: 1179-1190
31. Dick W, Schulte am Esch J (1997): Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und  
des postoperativen Erbrechens - the little big problem - in der Anästhesie.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 616
32. Diviata JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW (1996): Omission of nitrous  
oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vom-  
iting. A metaanalysis. *Anaesthesiology* 85: 1055-1062
33. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL (1999): Comparative efficacy  
and safety of ondansetron, droperidol and metoclopramid for preventing postope-  
rative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Anesth Analg* 88: 1370-1379
34. Eberhart LHJ, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W  
(1998): Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und  
Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed  
Schmerzther* 33: 545-551
35. Eberhart LHJ, Seeling W, Ulrich B, Morin AM, Georgieff M (1999a): Dimenhy-  
drinat und Metoclopramid zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach  
Septorhinoplastiken bei Frauen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*  
34: 480-484
36. Eberhart LHJ, Lindenthal M, Seeling W, Gäckle H, Goergieff M (1999b): Dola-  
setron, Droperidol und die Kombination beider Substanzen zur Prophylaxe von  
Übelkeit und Erbrechen nach extrakapsulären Kataraktextraktionen in Allgemein-  
anästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 345-349

37. Eberhart LHJ, Seeling W, Staack AM, Georgieff M (1999c): Validierung eines Risikoscores zur Vorhersage von Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesist* 48: 607-612
38. Eberhart LHJ, Morin AM, Seeling W, Bothner U, Georgieff M (1999d): Meta-analyse kontrollierter randomisierter Studien zum Einsatz von Droperidol zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 528-536
39. Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M (2000a): Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien. *Anaesthesist* 49: 713-720
40. Eberhart LHJ, Högel J, Seeling W, Staack AM, Geldner G, Georgieff M (2000b): Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 480-488
41. Eberhart LHJ, Seeling W, Morin AM, Vogt N, Georgieff M (2001): Droperidol und Dimenhydrinat alleine und in Kombination zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36: 290-295
42. Eberhart LHJ, Morin A, Geldner G, Wulf H (2003): Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Dt Ärztebl* 100: 2154-2160
43. Flagg PJ (1916): *The art of anaesthesia*. Lippincott, Philadelphia, 1st Ed., 288
44. Foster PN, Stickle BR, Laurence AS (1996): Akathisia following low-dose droperidol for antiemesis in day-case patients. *Anaesthesia* 51: 491-494
45. Fujii Y, Uemura A (2002): Dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting after dilatation and curettage : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 99: 58-62
46. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H (1997): The effects of dexamethasone on antiemetics in female patients undergoing gynecologic surgery. *Anesth Analg* 85: 913-917
47. Fujii Y, Tanaka H, Kawasaki T (2003): A comparison of granisetron, droperidol, and metoclopramide in the treatment of established nausea and vomiting after breast surgery: a double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Ther* 25: 1142-1149
48. Frederikson M, Hursti T, Furst CJ, Steineck G, Borjeson S, Wikblom M, Peterson C (1992): Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol extraction. *Br J Cancer* 65: 779-780
49. Gan TJ, Franiak R, Reeves J (2002): Ondansetron orally disintegrating tablet versus placebo for the prevention of postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 94: 1199-1200

50. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM (1989): Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *J Am Med Assoc* 262: 3008-3010
51. Goldmann AC, Govindaraj S, Rosenfeld RM (2000): A meta-analysis of dexamethasone use with tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 682-686
52. Golembiewski JA, O'Brien D (2002): A systematic approach to the management of postoperative nausea and vomiting. *J Perianesth Nurs* 17: 364-376
53. Habib AS, Gan TJ (2003): Food and Drug Administration Black Box Warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg* 96: 1377-1379
54. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ (2004): A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 99: 77-81
55. Hechler A, Neumann S, Jehmlich M, Lange U, Hopf HB (2001): A small dose of droperidol decreases postoperative nausea and vomiting in adults but cannot improve an already excellent patient satisfaction. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 501-506
56. Heim C, Münzer T, Listyo R (1994): Ondansetron versus Droperidol. *Anaesthesist* 43: 504-509
57. Hennes HJ (1997): Prophylaxe und Behandlung der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechen mit Tropisetron. *Anästhesiol Intensivmed Notfall-med Schmerzther* 32: 628-631
58. Henzi I, Walder B, Tramer MR (2000): Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A quantitative systematic review. *Anesth Analg* 90: 186-194
59. Holst D von, Benad HM, Freitag B (2001): Postoperative Übelkeit und Erbrechen. Immer noch ein Problem? *Anaesthesiol Reanimat* 26: 75-82
60. Jokela R, Kiovranta M, Kangas-Saarela T, Purhonen S, Alahuhta S (2002): Oral ondansetron, tropisetron or metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a comparison in high-risk patients undergoing thyroid or parathyroid surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 519-524
61. Jost U, Dörsing C, Hirschauer M (1997): Propofol und postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen. *Anaesthesist* 46: 776-782
62. Karamanlioglu B, Turan A, Memis D, Süt N (2003): Comparison of oral dolasetron and ondansetron in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in children. *Eur J Anesthesiol* 20: 831-835
63. Kathirvel S, Dash HH, Bhatia A, Subramaniam B, Prakash A, Shenoy S (2001): Effect of prophylactic ondansetron on postoperative nausea and vomiting after elective craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 13: 207-212

64. Klockgether-Radke A, Junge M, Braun U, Mühlendyck H (1995): Einfluß von Propofol auf das Erbrechen nach Strabismusoperationen bei Kindern. *Anaesthesist* 44: 755-760
65. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S (1997): A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 52: 443-449
66. Kogan A, Eidelman LA, Raanani E, Orlov B, Shenkin O, Vidne BA (2003): Nausea and vomiting after fast-track cardiac anaesthesia. *Br J Anaesthesiol* 91: 214-217
67. Kovac AL (2000a): Benefits and risks of newer treatments for chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting. *Drug Safety* 26: 227-259
68. Kovac AL (2000b): Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 59: 213-243
69. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH (1999): Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anesth* 11: 453-459
70. Ku CM, Ong BC (2003): Postoperative nausea and vomiting: a review of current literature. *Singapore J Med* 44: 366-374
71. Lee Y, Lin PC, Lai HY, Huang SJ, Lin YS, Cheng CR (2001): Prevention of PONV with dexamethasone in female patients undergoing desflurane anesthesia for thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol* 39: 151-156
72. Lee Y, Lin YS, Chen YH (2002): The effect of dexamethasone upon patient-controlled analgesia-related nausea and vomiting. *Anaesthesia* 57: 690-709
73. Lerman J (1992): Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69 (Suppl.1): 24-32
74. Lim BS, Pavy TJ, Lumsden G (1999): The antiemetic and dysphoric effects of droperidol in the day surgery patient. *Anaesth Intensive Care* 27: 371-374
75. Lischke V, Behne M, Doelken P, Schledt U, Probst S, Vettermann J (1994): Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 79: 983-986
76. Liu YH, Li MJ, Wang PC, Ho ST, Chang CF, Ho CM, Wang JJ (2001): Use of dexamethasone on the prophylaxis of nausea and vomiting after tympanomastoid surgery. *Laryngoscope* 111: 1271-1274
77. Loewen P, Lamb S, Clugston P (2003): Randomized, double-blind trial of dolasetron versus droperidol for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing TRAM flap breast reconstruction surgery. *Ann Plast Surg* 51: 472-477

78. Lopez-Olaondo L, Carrascosa F, Pueyo FJ, Monedero P, Busto N, Saez A (1996): Combination of ondansetron and dexamethasone in prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 76: 835-840
79. Maddali MM, Mathew J, Fahr J, Zarroug AW (2003): Postoperative nausea and vomiting in diagnostic gynaecological laparoscopic procedures: comparison of the efficacy of the combination of dexamethasone and metoclopramide with that of dexamethasone and ondansetron. *J Postgrad Med* 49: 302-306
80. Marcus JR, Few JW, Chao JD, Fine NA, Mustoe TA (2002): The prevention of emesis in plastic surgery: a randomized, prospective study. *Plast Reconstr Surg* 209: 2487-2494
81. McKenzie R, Uy NT, Riley TJ, Hamilton DJ (1996): Droperidol/Ondansetron combination controls nausea and vomiting after tubal banding. *Anaesth Analg* 83: 1218-1222
82. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, Phitoayakorn P, Uy NT, Patel R (1994): Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. *Anesth Analg* 79: 983-986
83. Millo J, Siddons M, Innes RJ, Laurie PS (2001): Randomised double-blind comparison of ondansetron and droperidol to prevent postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 56: 60-64
84. Möllhoff T, Burgard G, Prien T (1995): Übelkeit und Erbrechen nach gynäkologischen Laparoskopien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 30: 23-27
85. Morin AM, Bezier T, Eberhart LHJ, Mayer R, Schreiber MN, Kilian J, Goergieff M (1999): Einfluß verschiedener niedriger Droperidol-Dosierungen auf postoperative Angst, innere Anspannung, allgemeine Befindlichkeit und PONV. *Anaesthesist* 48: 19-25
86. Müller D, Armbruster W, Unkel W, Apfel CC, Bornfeld N, Peters J (2003): Blockade nozizeptiver oculärer Afferenzen durch Retrobulbäranästhesie vermindert nicht Übelkeit und Erbrechen nach Propofol-Remifentanyl-Anästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38: 689-694
87. Mullins M, van Zwieten K, Blunt JR (2004): Unexpected cardiovascular deaths are rare with therapeutic doses of droperidol. *Am J Emerg Med* 22: 27-28
88. Numazaki M, Fujii Y (2003): Reduction of emetic symptoms during cesarean delivery with antiemetics: propofol at subhypnotic dose versus traditional antiemetics. *J Clin Anesth* 15: 423-427
89. O'Brien CM, Titley G, Whitehurst P (2003): A comparison of cyclizine, ondansetron and placebo as prophylaxis against postoperative nausea and vomiting in children. *Anaesthesia* 58: 684-711

90. Olutoye O, Jantzen EC, Alexis R, Rajchert D, Schreiner MS, Watcha MF (2003): A comparison of the costs and efficacy of ondansetron and dolasetron in the prophylaxis of postoperative vomiting in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg* 97: 390-396
91. Palazzo M, Evans R (1993): Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 70: 135-140
92. Pierre S, Benais H, Pouymayou J (2002): Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth* 49: 237-242
93. Piper SN, Triem JG, Röhm KD, Kranke P, Maleck WH, Boldt J (1997): Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen. *Anaesthesist* 52: 120-128
94. Ploner F, Kainzwaldner A (1997): Evaluierung der Applikationszeit von Ondansetron. *Anaesthesist* 46: 583-587
95. Pueyo FJ, Lopez-Olaondo L, Sanchez-Ledesma MJ, Ortega A, Carrascosa F (2003): Cost-effectiveness of three combinations of antiemetics in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesthesiol* 91: 589-592
96. Quaynor H, Raeder JC (2002): Incidence and severity of postoperative nausea and vomiting are similar after metoclopramide 20 mg and ondansetron 8 mg given by the end of laparoscopic cholecystectomies. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 109-113
97. Raber M, Tryba M (1997): Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Erwachsenen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 623-626
98. Rich MW, Abdulhayoglu G, DiDaia PJ (1980): Methylprednisolone as an antiemetic drug during cancer chemotherapy: a pilot study. *Gyn Oncol* 9: 193-198
99. Ritter MJ, Goodman BP, Sprung J, Wijdicks EFM (2003): Ondansetron-induced multifocal encephalopathy. *Mayo Clin Proc* 78: 1150-1152
100. Rothenberg DM, McCarthy RJ, Peng CC, Normoyle DA (1998): Nausea and vomiting after dexamethasone versus droperidol following outpatient laparoscopy with a propofol-based general anesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 637-642
101. Rüscher D, Palm S, Sauerwald M, Römer T, Wulf H (2002): Mono- und Kombinationsprophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach gynäkologischen Laparoskopien. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 16-23
102. Rust M (1995): Intravenöse Gabe von Ondansetron vs. Metoclopramid zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 44: 288-290
103. Sanchez-Ledesma MJ, Lopez-Olaondo L, Pueyo FJ, Carrascosa F, Ortega A (2002): A comparison of three antiemetics combinations for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 95: 1590-1595

104. Saur P, Mühr C, Kazmaier S, Neumann P, Buhre W (1996a): Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und des Erbrechen mittels Einmal- und Repetitionsgabe von Ondansetron - Literaturübersicht über verschiedene Applikationsformen. *Anaesthesiol Reanimat* 21: 131-135
105. Saur P, Kazmaier S, Buhre W, Neumann P (1996b) Die klinische Anwendung von Antiemetika zur Prophylaxe und Therapie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechen. *Anaesthesiol Reanimat* 21: 153-158
106. Scholz J (1997): Pharmakologie und klinische Erfahrung mit Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptorantagonisten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 626-628
107. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR (2000): Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 91: 1408-1414
108. Sneyd JC, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ (1998): A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol* 15: 433-445
109. Snow J (2000): On narcotism by the inhalation of vapours. 1848. Facsimile 1991. Zitiert nach: Apfel CC, Roewer N. Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Anaesthesist* 49: 629-642
110. So JBY, Cheong KF, Cheah WK, Goh P (2002): Ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 16: 286-288
111. Song D, Chung F, Yogendram S, Wong J (2002): Evaluation of postural stability after low-dose droperidol in outpatients undergoing gynaecological dilatation and curettage procedure. *Br J Anaesth* 88: 819-823
112. Splinter WM, Rhine EJ (1998): Low-dose ondansetron with dexamethasone more effectively decrease vomiting after strabismus surgery in children than does high-dose ondansetron. *Anesthesiology* 88: 72-75
113. Thomas R, Jones N (2001): Prospective randomized, double-blind comparative study of dexamethasone, ondansetron, and ondansetron plus dexamethasone as prophylactic antiemetic therapy in patients undergoing day-case gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 87: 588-592
114. Tramer MR (2001): A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: Evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 4-13
115. Tramer MR, Moore A, McQuay H (1997a): Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 78: 247-255

116. Tramer MR, Reynolds JM, Moore A, McQuay HJ (1997b): Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 87: 1277-1289
117. Triem JG, Piper SN, Maleck WH, Schenck A, Schmidt CC, Boldt J (1999): Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach Hysterektomie mit oralem Dolasetron, intravenösem Dehydrobenzperidol (DHB) oder einer Kombination beider Substanzen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 340-344
118. Tzeng JI, Wang JJ, Ho ST, Tang CS, Liu YC, Lee SC (2000a): Dexamethasone for prophylaxis of nausea and vomiting after epidural morphine for postcaesarean section analgesia: comparison of droperidol and saline. *Br J Anaesth* 85: 865-868
119. Tzeng JI, Tswei TS, Tang CS, Ho ST Wang JJ (2000b): Dexamethasone alone does not prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing dilatation and curettage: a comparison with droperidol and saline. *Acta Anaesthesiol Scand* 38: 137-142
120. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM (2000a): The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg* 91: 1404-1407
121. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang SC (2000b): The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 91: 136-139
122. Wang JJ, Wang PC, Liu YH, Chien CC (2002): Low-dose dexamethasone reduces nausea and vomiting after tympanomastoid surgery: a comparison of tropisetron with saline. *Am J Otolaryngol* 23: 267-271
123. Watcha MF (2000): The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 92: 931-933
124. Watcha MF (2002): Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North Am* 20: 471-484
125. Wattwil M, Thörn SE, Lovqvist A, Wattwil L, Gupta A, Liljrgren G (2003): Dexamethasone is as effective as ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 823-827
126. White PF (2002): Droperidol: a cost-effective antiemetic for over thirty years. *Anesth Analg* 95: 789-790
127. WHO Expert Committee (1995): Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser* 854:1-452
128. Yalcyn S, Yalcyn B, Büyükcelik A (2004): Prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 351: 1458

129. Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G (2002): Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after cesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine. *J Clin Anesth* 14: 185-186
130. Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F (2004): Ondansetron for prevention of intrathecal opioids-induced pruritus, nausea and vomiting after cesarean delivery. *Anesth Analg* 98: 264

## **7. Publikation**

Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ, Trenkler S, Kredel M, Biedler A, Sessler DI, Roewer N (2004): A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 350: 2441-2451

## 8. Dank

Herrn Professor Dr. med. F. Mertzlufft, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie (AINS) in Bethel (Gilead) des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld gGmbH, danke ich für die Möglichkeit und die Erlaubnis zur Durchführung meiner Dissertation sowie die Überlassung des Themas. Ganz besonders danken möchte ich ihm für seine vorbildliche wissenschaftliche Anleitung, die sehr intensive und zeitaufwendige Betreuung und seine konstruktive Kritik. Er hat dadurch sehr wesentlich zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen.

Besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. R. Larsen, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg-Saar, für die Erlaubnis, meine Arbeit aus seiner Klinik verfassen zu dürfen.

Ferner danke ich Herrn Dr. med. C. C. Apfel, Oberarzt der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität Würzburg, für die Anregung zu diesem Thema sowie die Möglichkeit, Fragen hierzu mit ihm zu diskutieren.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. F. Bach, Ltd. Oberarzt der Klinik für AINS in Bethel (Gilead) des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld gGmbH sowie Herrn Dr. med. B. Schmidt für die großzügige Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Mit Dankbarkeit erwähnt sei auch das anästhesiologische Pflegepersonal sowie die ärztlichen Kollegen der Klinik für AINS in Bethel (Gilead) des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld gGmbH bei der Unterstützung der Datenerhebung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir auch während schwieriger Abschnitte der Erstellung dieser Arbeit durch ihre Zuversicht Selbstvertrauen gaben.

## 9. Lebenslauf

Name: Vedder  
 Vorname: Ina  
 Geburtsdatum: 18. Februar 1970  
 Geburtsort: Balve/Sauerland  
 Familienstand: ledig  
 Staatsangehörigkeit: deutsch  
 Konfession: römisch-katholisch  
 Eltern: Alois Vedder, Prokurist  
 Marianne Vedder, geb. Maiwurm, Chem.-techn. Assistentin  
 Geschwister: Iris Wölfle, geb. Vedder

### Schulausbildung

1976 - 1980 Katholische Grundschule, Garbeck  
 1980 - 1989 Walram-Gymnasium, Menden  
 Mai 1989 Abitur am Walram-Gymnasium, Menden

### Hochschulstudium

10.1989 - 09.1995 Studium der Humanmedizin an der RWTH Aachen  
 11.1995 - 10.1996 Praktisches Jahr im Kreiskrankenhaus Düren  
 11.1996 Ärztliche Prüfung

### Berufstätigkeit

11.1996 - 05.1998 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Evangelischen Krankenhauses Unna  
 05.1998 - 06.1998 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Evangelischen Krankenhauses Unna  
 seit 06.1998 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie in Bethel (Gilead) des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld gGmbH  
 09.11.2002 Fachärztin für Anästhesiologie