

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Roewer

**In wieweit hängt die Wirksamkeit von antiemetischen
Strategien von patientenbezogenen Risikofaktoren ab?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Carmen Zernak
aus
Vorbach

Würzburg, Februar 2004

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. C. Apfel
Korreferent: Prof. Dr. med. A. Thiede
Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2007

Die Promovendin ist Ärztin

Für Paula

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	3
2.	Fragestellung	12
3.	Material und Methoden	13
3.1	Studiendesign und Stratifizierung	13
3.2	Definitionen und Zielkriterien	14
3.3	Organisatorischer Ablauf	14
3.4	Patientenauswahl	16
3.5	Praktische Durchführung	17
3.6	Datenverarbeitung	19
3.7	Statistische Mittel	19
3.8	Die Logistische Regressionsanalyse	20
3.9	Risikoscore für postoperatives Erbrechen	23
4.	Resultate	24
4.1	Patientencharakteristik	24
4.2	Operative Faktoren	25
4.3	Anästhesiologische und postoperative Faktoren	26
4.4	Antiemetische Strategien und Antiemetika	27
4.5	Zielvariablen	27
4.6	Kreuztabellen-Analyse für postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen	29
4.7	Logistische Regressionsanalyse	33
4.7.1	Postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen	34
4.7.2	Postoperative Übelkeit	37
4.7.3	Postoperative Emesis	39
4.8	Interaktionsanalyse	43
4.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
5.	Diskussion	49
5.1	Aufbau der Studie	49
5.2	Zielkriterien	50
5.3	Ergebnisse	51
5.3.1	Risikofaktoren	52
5.3.2	Antiemetische Strategien	57
5.3.3	Antiemetika	60
5.3.4	Interaktionen	65
5.4	Schlussfolgerung	68

6.	Zusammenfassung	69
7.	Summary	72
8.	Abkürzungsverzeichnis	74
9.	Literatur	75
10.	Anhang	84

1. Einleitung

Postoperative Übelkeit (PÜ), postoperatives Erbrechen (PE) und die Kombination aus beidem (PÜE) stellen seit vielen Jahren ein häufiges Problem dar, welches als Nebenwirkung im Zusammenhang mit operativen Eingriffen in Allgemein- und Regionalanästhesie auftreten kann. Ein treffenderer Ausdruck für diese Nebenwirkung wäre daher postanästhesiologische Übelkeit und/oder Erbrechen.

Einer der ersten Beschreiber dieses Phänomens war John Snow, der 1848 zum ersten Mal circa ein Jahr nach der Einführung der Anästhesie in Großbritannien diese Begleitreaktion beschrieb (1). Schon damals nannte er Faktoren, die seiner Meinung nach das Risiko von PÜE erhöhten (z.B. Nahrungsaufnahme kurz vor einer Operation, Bewegung des Patienten kurz nach einem operativen Eingriff) bzw. reduzierten (z.B. Wein als Antiemetikum). 1883 beurteilte Brown-Sequard Atropin als antiemetisch wirksam bei durch Morphin verursachter Übelkeit und Erbrechen (2). Vor circa 85 Jahren postulierte Flagg für PÜE eine multifaktorielle Genese. Zum einen schuldigte er das Anästhetikum wie z.B. Äther, des Weiteren Reflexantworten z.B. auf postoperativen Schmerz und zuletzt die Verwendung von Opioiden wie z.B. Morphin dafür an (3). Während vor dem Erscheinen seines Artikels anästhesiologische Faktoren allein für das Auftreten von PÜE verantwortlich gemacht worden waren, ging man in nachfolgenden Untersuchungen dazu über, nicht anästhesiologische Faktoren wie Alter und Geschlecht des Patienten, Reisekrankheit, Operationsgebiet und postoperativen Kostenaufbau der Genese der PÜE hinzuzufügen.

Nach heutigem Verständnis gibt es eine Vielzahl von beeinflussenden Faktoren, die z.B. Apfel et al (4) in fünf Kategorien zusammenfassten. Zu den durch Daten eindeutig belegte Risikofaktoren zählten das weibliche Geschlecht, Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese, der Nichtraucherstatus, junges Lebensalter, die Verwendung von volatilen Anästhetika, von Lachgas und von Opioiden. Als Risikofaktoren mit kontroverser Datenlage wurden der Menstruationszyklus, Maskenbeatmung, Erfahrung des Anästhesisten, das Legen einer Magensonde, die Verwendung von Muskelrelaxanzien und deren Antagonisierung sowie laparoskopische Eingriffe benannt. Durch Daten nicht ausreichend belegt waren Operationsort bzw. -art, Einleitungshypnotikum, psychologische Faktoren und präoperative Angst und Schmerz. Zu den nicht belegten, vermuteten Risikofaktoren gehörten postoperative Bewegungsreize, hämodynamische Stabilität, Hyperkapnie und Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes. Adipositas wurde als Risikofaktor widerlegt.

Angaben über die Inzidenz von PÜE sind unterschiedlich. Sie reichen von nahezu 0 % nach bestimmten Eingriffen unter Propofolnarkosen, in neuerer Zeit durch Jost et al (5) beschrieben, bis zu 75-80 % in der Ära der Äthernarkosen (3, 6, 7). Dabei handelte es sich jedoch häufig um nicht kontrollierte Studien. Tatsache ist, dass die Inzidenz von PÜE seit der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts um nahezu 50 % reduziert werden konnte, was unterschiedliche Ursachen haben könnte (3). Trotz des Fortschrittes durch moderne Narkosestrategien und immer neue Operationstechniken sowie der Entwicklung suffizienter antiemetischer Strategien gibt es jedoch noch immer Raum für Verbesserungen, was durch die Klärung ursächlicher Faktoren und durch Definierung von Prophylaxe und effektiver Therapie erreicht werden sollte.

Studien neueren Datums gehen von einer Inzidenz von 20 –30 % aus (3, 7-9), das heißt, dass trotz des erreichten Fortschrittes das Phänomen der PÜE immer noch in einer inakzeptablen Häufigkeit auftritt. Es wird als das „big little problem“ in der Anästhesie beschrieben. Dieser Ausdruck versucht der Komplexität des Problems gerecht zu werden. Zum einen gibt es - obwohl eine Vielzahl klinischer Studien vorliegt - nur eine geringe Anzahl von Studien, die unterschiedliche Zielkriterien definieren und damit zwischen Übelkeit, Würgen und Erbrechen differenzieren, was die Vergleichbarkeit solcher Studien erheblich erschwert. Zum anderen gab es bis vor kurzem auch wenig Information über das zeitliche Auftreten der genannten Zielkriterien, was möglicherweise eine Quelle für die weitere Klärung des Pathomechanismus von PÜE sein könnte.

Der Pathomechanismus von PÜE ist aus folgenden Gründen bisher nur in Teilaspekten geklärt:

- Bislang fehlt nach wie vor ein adäquates Tiermodell. So war es nicht möglich, bei bestimmten Laborspezies (z.B. Ratte oder Hase) unabhängig von der verabreichten Substanz Erbrechen auszulösen. Bei Katze, Hund und Frettchen schien es dagegen möglich zu sein. Auch konnte bei diesen Tieren eine emetische Reaktion auf zytotoxische Medikamente und Bestrahlung ähnlich wie beim Menschen ausgelöst werden, jedoch gab es erhebliche Unterschiede, was die Empfindlichkeit anbelangte (1).
- Viele Erkenntnisse des Pathomechanismus von PÜE beruhen auf Untersuchungen zur Prophylaxe des durch Chemotherapie ausgelösten Erbrechens. Man geht von einem ähnlichen Mechanismus aus, jedoch

fehlen in diesem Modell Faktoren, die eventuell im Zusammenhang mit der Anästhesie eine Rolle spielen könnten.

Um ein besseres Verständnis für den Pathomechanismus von PÜE bekommen zu können, erscheint es notwendig, zunächst einige Definitionen und Funktionen darzustellen (1):

- Übelkeit wird beschrieben als subjektiv unangenehme, nicht schmerzhafte Sensation im Pharynx und Epigastrium mit dem möglichen Gefühl des nahen Erbrechens.
- Beim Erbrechen handelt es sich um wellenartiges Auswerfen von Mageninhalt. In der Regel geht dabei Würgen voraus, was ohne Auswerfen von Mageninhalt erfolgt, jedoch dieselben Muskelgruppen beansprucht.

Übelkeit und Erbrechen stellen einen physiologischen Schutzmechanismus des Körpers dar. Übelkeit fungiert als Reiz, die Ingestion von Toxinen oder auch verdorbenen Nahrungsmitteln zu verhindern. Die darauf folgende Relaxation des Magens dient dazu, die antegrade Entleerung des kontaminierten Mageninhaltes zu minimieren. Es kommt schließlich zu einer Retroperistaltik des Intestinums mit der Folge des Würgens und Erbrechens, um den Magen gegen die antegrade Motilität des Ösophagus und der Magenmuskulatur zu entleeren.

Der Brechreflex läuft in mehreren Phasen ab (1, 10): Die Prä-Ejektionsphase mit autonomen Symptomen wie Schwitzen, Blässe, Salivation und Tachykardie. Darauf folgt die Ejektionsphase, die Würgen und Erbrechen beinhaltet und dem emetischen Zentrum eine hohe koordinative Leistung abverlangt, da über einen längeren Zeitraum sowohl respiratorische, als

auch gastrointestinale und abdominale Muskelgruppen koordiniert werden müssen. Die Nachphase mit Abschwächung autonomer und visceraler Reize schließt den Reflex ab.

Wenn es sich also um einen Defensivmechanismus handelt, warum sollten dann Anästhesie und operativer Eingriff Übelkeit und/oder Erbrechen induzieren? Das heißt, auf welche Art und Weise können die verschiedenen Aspekte wie Prämedikation, Anästhetikum, chirurgische Manipulation usw. Trigger für vorhandene Detektionssysteme sein?

Der Nervus vagus scheint für den Ablauf von Übelkeit und Erbrechen eine Schlüsselrolle zu spielen: Er enthält in seinem abdominellen Verlauf circa 80 – 90 % afferente Fasern. Es wurde gezeigt, dass elektrische Stimulation dieser Fasern innerhalb von 20 Sekunden zum Erbrechen führt (1). In der Tunica muscularis der Magenwand befinden sich Mechanorezeptoren, die sowohl auf Dehnungsreize als auch auf Kontraktionen reagieren und so zu Übelkeit und Erbrechen führen können. Die Lamina mucosa des oberen Gastrointestinaltraktes enthält außerdem Chemorezeptoren, welche durch eine Vielzahl unterschiedlicher Stimuli (saure, alkalische, hypertone Lösungen, Temperatur) aktiviert werden können. So konnte in Studien gezeigt werden, dass Erbrechen, welches z.B. durch Kupfersulfat oder hypertone Natriumchloridlösung induziert wird, durch Vagotomie reduziert oder verhindert werden kann (1), was eine Verantwortlichkeit dieser mucosalen Afferenzen nahelegt. Vagale Afferenzen können aber auch von anderen Orten kommen wie z.B. vom Herzen, von der Leber sowie vom Vestibularsystem und den Nervi glossopharyngeus und trigeminus (11).

Die Chemorezeptor-Triggerzone in der Area postrema wird durch im Liquor und Blut zirkulierende Noxen aktiviert (7). Die Area postrema ist eine nur wenige Millimeter lange Struktur am Boden der Rautengrube in der Nähe des 4. Ventrikels. Sie liegt in der Nachbarschaft zu den Kerngebieten des olfactorischen und visuellen Systems, kreislaufregulatorischer Zentren sowie aufsteigender Nervenbahnen des Nervus vagus. Charakteristisch ist das Fehlen einer Blut-Hirn-Schranke, weshalb sich die Area postrema als Chemorezeptorzone eignet (1). Verschiedene Reize werden von diesen zentralen Detektoren wahrgenommen und aktivieren ihrerseits das Brechzentrum als funktionelle Struktur in der *Formatio reticularis* im verlängerten Mark.

Des Weiteren scheint das vestibuläre System essentiell für die Auslösung von Erbrechen durch Bewegungsreize zu sein. In experimentellen Studien an Probanden konnte gezeigt werden, dass die Position des Kopfes und damit die Stimulation des Labyrinthes apomorphininduziertes Erbrechen beeinflusst (4).

Die Koordination des Brechreflexes erfolgt in der *Formatio reticularis* im verlängerten Mark, wo verschiedene Kerngebiete funktionell zusammengefasst sind. Dazu gehören unter anderem motorische Vaguskerne, der Nucleus ambiguus und der Nucleus tractus solitarii (11).

In allen genannten Organbereichen findet man Dopamin-, Histamin-, Muskarin- und Serotonin-Rezeptoren (12). Serotonin (chemisch: 5-Hydroxytryptamin; 5-HT) ist ein biogenes Amin, was sich zu etwa 90 % in enterochromaffinen Zellen des Intestinaltraktes, in Thrombozyten und in Mastzellen befindet, aber auch als Neurotransmitter im Zentralen Nervensystem. Mit Hilfe von radioaktiv markierten Liganden konnten diese Rezeptoren

für 5-HT nachgewiesen und mittlerweile eine Vielzahl von Subtypen unterschieden werden (3). 5-HT₃-Rezeptoren finden sich vor allen Dingen in der Area postrema, dem Nucleus tractus solitarius, im Gastrointestinaltrakt und in den afferenten Bahnen des Nervus vagus.

Es wurden spezielle 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten entwickelt (wie zum Beispiel Ondansetron), die kompetitiv und selektiv diesen Rezeptorsubtyp blockieren, ohne klinisch relevante Effekte auf andere 5-HT-Rezeptoren zu haben (13). Gegenwärtig wird diese Medikamentengruppe vor allen Dingen als antiemetische Prophylaxe im Bereich der Chemo- und Strahlentherapie angewandt (6). Häufig werden die 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason kombiniert, einem Kortikosteroid mit antiemetischen Eigenschaften, dessen Halbwertszeit bei circa zwei Stunden liegt und eine Wirkdauer von etwa 48 Stunden besitzt (14). Der Wirkmechanismus ist bisher nicht geklärt. Für beide Medikamente konnte in unterschiedlichen Studien eine effektive Reduktion von PÜE nachgewiesen werden (14-21).

Auch Dehydrobenzperidol (DHB, Droperidol) eignet sich zur Prophylaxe des PÜE (21, 22). Nach intravenöser Gabe hat es eine Halbwertszeit von circa zehn Minuten (2). Die Eliminations-Halbwertszeit liegt bei zwei Stunden, es wird oral gut absorbiert. Sein Einsatz wurde in einer Vielzahl von Studien vor allem an Kindern untersucht, wobei es sich in der Mehrzahl um Strabismus-Operationen handelte, die mit einer sehr hohen Inzidenz von PÜE (80 %) einhergehen, wenn keine antiemetische Prophylaxe angewandt wird (22). Mit einer Dosierung von 75 µg/kg Körpergewicht konnte diese Rate auf 45% PÜE reduziert werden. Im Vergleich dazu wurden niedrigere Dosierungen untersucht, die sich jedoch nicht als gleichermaßen effektiv zeigten und postoperativ die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum nicht verkürzen konnten (3).

Die Verkürzung der Aufenthaltsdauer im Aufwachraum spielt vor allen Dingen im ambulanten Operationsbetrieb eine große Rolle und wirft damit die Frage nach den Kosten auf. Dabei handelt es sich sowohl um Medikamentenkosten, als auch um eventuell auftretenden Mehraufwand bei entstehenden Komplikationen durch PÜE. Zu den Komplikationen zählen unter anderen Aspiration, Elektrolytentgleisung und Nahtdehiszenz, welche mit einer Inzidenz von 0,1 % als gering angegeben werden (23) und daher wohl eher eine untergeordnete Rolle spielen. Deshalb sollten vor allen Dingen ein verlängerter Krankenhausaufenthalt und stationäre Wiederaufnahme durch entsprechende Maßnahmen verhindert werden. Von all dem abgesehen soll natürlich das subjektive Wohlbefinden des Patienten in der postoperativen Phase nicht beeinträchtigt werden. So gaben nach gynäkologischen Operationen 71 % der Patientinnen an, aufgrund von PÜE nicht mit ihrem Zustand zufrieden gewesen zu sein. 54 % der Patientinnen nach ambulanten Eingriffen empfanden PÜE sogar schlimmer als den Eingriff selbst (24).

M. Raber und M. Tryba (25) stellten 1997 in ihrem Artikel unter anderem Kostenaspekte dar: Sie gaben reine Medikamentenkosten für die Verabreichung von Antiemetika sowohl für prophylaktische als auch therapeutische Zwecke zwischen 0,50 und 3,00DM bei einmaliger Anwendung an. Eine Ausnahme bildete das teurere Ranitidin. Demgegenüber stehen Aufwendungen, die durch postoperative Übelkeit und Erbrechen sowie dadurch verursachte Komplikationen entstehen. Zum Beispiel ermittelten Hirsch und Mitarbeiter in ihrer Arbeit (26) Mehrkosten durch Betreuung und Medikamente in Höhe von circa 10,30 DM pro Patientin, die an PÜE litt. Die Kosten für verspätete Entlassung durch PÜE wurden in Höhe von circa 11,00 DM benannt. Carroll und Kollegen berechneten pro Patient, der an

PÜE litt, Kosten für Versorgung, Personal und Medikamente in Höhe von durchschnittlich \$14,94 (27).

Durch eine alleinige Prophylaxe konnte PÜE bisher nicht sicher verhindert werden. Sowohl die Vermeidung von emetogenen Faktoren wie auch eine sinnvolle Therapie erscheinen immer wichtiger. Dafür sollte an erster Stelle die Identifizierung von Hochrisikopatienten stehen, das heißt die Identifizierung von Patienten, die gefährdet sind, PÜE zu erleiden.

Es gibt bisher eine fast unüberschaubare Vielzahl von Studien, die sich mit Antiemetika oder möglichen Risikofaktoren (9) befassten. Dabei handelte es sich oft um Gruppenvergleiche unter ganz speziellen Bedingungen. Es gibt jedoch nur wenige Arbeiten, die mittels konsequenter epidemiologischer Ansätze (8, 28-30) oder durch Metaanalysen (31, 32) versuchten, den relativen Einfluss von möglichen Risikofaktoren zu objektivieren bzw. zu quantifizieren.

In der vorliegenden Arbeit werden mögliche Risikofaktoren sowie die Wirksamkeit von verschiedenen Antiemetika und antiemetischen Strategien untersucht. Da die gleichzeitige Untersuchung von mehreren Faktoren dazu führen kann, dass der Effekt von einem Faktor den Effekt des zweiten Faktors beeinflusst, müssen solche möglichen Interaktionen mit berücksichtigt werden, was eine hohe Anzahl von Patienten notwendig macht. Die vorliegende Arbeit wurde mit diesem Anspruch durchgeführt.

2. Fragestellung

An einem Kollektiv von Patienten, das gemäß eines Scores nach Apfel und Mitarbeitern ein erhöhtes Risiko für postoperatives Erbrechen aufwies (33), sollten patientenbezogene Risikofaktoren ermittelt sowie antiemetische Strategien, das heißt die Verwendung von Propofol statt volatiler Anästhetika, von Luft statt Lachgas zur Narkoseaufrechterhaltung sowie Remifentanyl anstatt Fentanyl zur Analgesie auf deren emetische Potenz untersucht werden. Des Weiteren sollte geprüft werden, inwieweit die Antiemetika Ondansetron, Dexamethason und Droperidol sowie deren Kombinationen antiemetisch wirksam sind. Am Ende sollte eine Interaktionsanalyse der Risikofaktoren mit den Antiemetika bzw. mit den antiemetischen Strategien durchgeführt werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Stratifizierung

Bei der vorliegenden Multicenter-Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrolliert randomisierte, doppelblind durchgeführte Untersuchung. Um zum einen eine Gruppenvergleichbarkeit für alle zu untersuchenden Faktoren und zum anderen Interaktionsanalysen zu ermöglichen, wurde ein Sechsfach-faktorielles-Design gewählt. Jeder Patient wurde so stratifiziert, dass er eine Kombination der sechs Einflussfaktoren erhielt:

4 mg Ondansetron versus Kontrollgruppe

4 mg Dexamethason versus Kontrollgruppe

1,25 mg Droperidol versus Kontrollgruppe

Propofol versus volatiles Anästhetikum

Lachgas versus Luft

Remifentanil versus Fentanyl

Dies führte zu $2^6 = 64$ Kombinationen. Außerdem war es möglich, einen weiteren potentiellen Einflussfaktor – die Narkosetiefe, gemessen durch Bispektralen Index - in der Randomisierungsliste zu berücksichtigen. Dies führte zu $2^7 = 128$ Kombinationen. Aus statistischen Gründen betrug das Verhältnis der Patienten mit Propofol gegenüber volatiler Anästhetika 2:1. Um dies zu erreichen, erhielten neben den anderen 64 Kombinationen doppelt so viele Patienten Propofol gegenüber volatilen Anästhetika. Dies ergab eine minimale Anzahl von $2^6 \times (2+1)^1 = 192$ randomisierten Patienten, die die 128 unterschiedlichen Kombinationen in dem notwendigen Verhältnis erhielten. Diese definierten 192 Kombinationen wurden mittels Excel (Microsoft) randomisiert und verdoppelt und führten damit zu einer Liste

für 384 Patienten. Jedes der 30 teilnehmenden Zentren erhielt eine andere Randomisierungsliste. Für die Stichprobengröße der Studie wurde von Apfel und Kollegen eine Berechnung der statistischen Power durchgeführt, welche sie in ihrem Artikel über das Studiendesign detailliert darlegten (34).

Das Studiendesign wurde der Ethikkommission der Universität Würzburg vorgelegt und genehmigt.

3.2 Definitionen und Zielkriterien

Untersuchte primäre Zielvariablen waren postoperative Übelkeit (PÜ), postoperatives Erbrechen (PV) sowie postoperative Emesis (PE), die als Würgen oder Erbrechen definiert wurden. PÜWE bezeichnete postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen. Die Auswertungen dieser Zielvariablen erfolgten jeweils für ein frühes (bis zweite Stunde postoperativ) und ein spätes Intervall (dritte bis 24. Stunde postoperativ), sowie für den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Stunden.

3.3 Organisatorischer Ablauf

Die Studie wurde von dem Studienleiter Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Apfel erstellt. Die Organisation lag bei Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Apfel, Herrn Dr. M. Kredel, Herrn Dr. A. Schmelzer, Frau E. Kaufmann und Herrn Prof. Dr. Norbert Roewer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesie der Universität Würzburg. Die Studie wurde über den Zeitraum von April 2001 bis November 2002 an 30 europäischen Zentren durchgeführt. Dabei erfüllten 5256 erwachsene Patienten die Einschlusskriterien und gaben ihr schriftliches Einverständnis nach Aufklärung durch einen Prüfarzt (Bogen siehe Anhang Nr. 1).

Die Patienten wurden im Rahmen einer präoperativen Visite von einem der Prüfarzte besucht. Dabei wurde ein präoperativer Erhebungsbogen ausgefüllt (siehe Anhang Nr. 2), der alle notwendigen Informationen enthielt. Dazu gehörten die Patienteneigenschaften mit Initialen, Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Menseszyklus und orale Antikonzeption sowie ASA-Klassifikation und Vorerkrankungen. Des Weiteren wurden Raucherstatus, Reisekrankheit, PÜE-Anamnese und Anzahl der Vornarkosen mit der Einschätzung des Patienten zu PÜE festgehalten. In diesem Rahmen wurden die Patienten gebeten, zwei Fragebogen zur Selbstbeschreibung auszufüllen (STAI-G Form X1 und X2 siehe Anhang Nr. 3, 4).

Am nächsten Tag erhielten die Patienten gemäß der Randomisierungsliste eine Nummer, diese legte das Verfahren bezüglich der oben genannten Faktoren fest. Die Narkoseprotokolle waren mit der gleichen Nummer versehen. Auf diesen wurde die Prämedikation, alle Dosierungen der applizierten Narkosemittel und des Relaxans, Antiemetika, Opioid- und Nicht-Opioid-Schmerzmedikation sowie Zeitpunkt der Intubation und Extubation und Ende der Aufrechterhaltung der Narkose notiert. Das Protokoll gab Auskunft über die Art des Eingriffes und den operativen Zugang einschließlich International Classification of Procedures in Medicine (ICPM) Code. Am Ende standen das Kürzel des Anästhesisten und dessen Erfahrung in Jahren. Dieses Protokoll wurde mit den Patientenunterlagen in den Aufwachraum gebracht, blieb jedoch in einem Umschlag verschlossen und konnte bei Bedarf geöffnet werden.

Im Aufwachraum wurde jedes emetische Ereignis (PÜ, PV, PE, PÜWE) im Hinblick auf Zeitpunkt, Stärke, Auslöser und Begleitsymptomatik in einem postoperativen Erfassungsbogen (siehe Anhang Nr. 5) aufgezeichnet und nach einem vorgegebenen Schema (siehe unten) behandelt. Außerdem

wurden unerwünschte Ereignisse (z.B. shivering) mit deren Schwere, dem zur Behandlung verabreichten Medikament und Applikationsart sowie dem Ausgang festgehalten. In demselben Bogen wurde separat jedes Schmerzergebnis mit Zeitpunkt, Schweregrad während des Auftretens, nach zehn und 30 Minuten, Art des Schmerzes, Schmerzcharakter und dessen Auslöser aufgezeichnet. Das verabreichte Medikament mit Applikationsart wurden notiert.

Vor der Verlegung auf die Station wurden die maximale Übelkeit und maximaler Schmerz mit assoziierten Symptomen mit einer Visuellen-Analog-Skala (VAS) mit einem Bereich von 0-10 cm aufgezeichnet und die Art des verabreichten Opioides, Applikationsart und Gesamtmenge zusammengefasst. Nach 24 Stunden wurde wiederum auf diesem Erfassungsbogen eine Erhebung nach demselben oben genannten Schema durchgeführt. Auf zwei weiteren Fragebögen wurden zwei und 24 Stunden postoperativ die Qualität der Erholung nach Operation und Narkose nach Myles (35) beurteilt (siehe Anhang Nr. 6).

3.4 Patientenauswahl

Als Einschlusskriterien galten das Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren nach Apfel et al (36) bei erwachsenen Patienten, die stationär oder ambulant zu einer elektiven Operation unter Allgemeinanästhesie mit einer geplanten Narkosedauer von mindestens einer Stunde aufgenommen wurden.

Als Ausschlusskriterien galten das Vorliegen von Kontraindikationen gegen die verwendeten Medikamente (z.B. Morbus Parkinson für Droperidol). Alle schwangeren und stillenden Frauen, Patienten in chemotherapeutischer Behandlung mit potentiell emetogenen Substanzen und Patienten

unter Einnahme von Antiemetika (auch Steroide) innerhalb von 24 Stunden vor der geplanten Operation wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten mit Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes oder mit geplanter Operation an demselben (z.B. Ösophagusstriktur oder Refluxoperation), welche zu verfälschten Studienergebnissen führen könnten, wurden ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten nicht in die Studie aufgenommen, wenn eine postoperative Nachbeatmung erwartet wurde.

3.5 Praktische Durchführung

Die Prämedikation erfolgte am Morgen der Operation mit einem Benzodiazepin nach Maßgabe jedes einzelnen Studienzentrums. Drei Minuten vor Einleitung der Narkose wurde – je nach Randomisierung – ein Bolus von 100–200 µg Fentanyl verabreicht oder ein Remifentanilperfusor mit 0,25 µg/kg/min gestartet. Die Narkose wurde mit 2-3 mg/kg Propofol intravenös eingeleitet. Zur Relaxierung für die Intubation wurde Rocuronium verwendet, die Dosierung erfolgte nach klinischer Notwendigkeit. Nach der Intubation erfolgte Normoventilation – ebenfalls je nach Randomisierung - mittels Luft/Sauerstoff oder Lachgas/Sauerstoff. Zur Vereinfachung wird im folgenden Text von Luft bzw. Lachgas statt Luft-Sauerstoff-Gemisch und Lachgas-Sauerstoff-Gemisch als Narkosesupplement gesprochen.

Die Narkose wurde entweder mit Propofol mit einer Startdosis von 5 mg/kg/h oder mit einem volatilen Anästhetikum mit 1 MAC begonnen und dann nach Bedarf aufrechterhalten. Die Analgesie erfolgte mittels Remifentanil oder Fentanyl. Fentanyl wurde als Bolusdosis von 50-100 µg verabreicht, wenn Blutdruck oder Herzfrequenz um mehr als 20 % des Ausgangswertes anstiegen. Bei Randomisierung für Remifentanil wurde dies mit einer Dosisrate von 0,25 µg/kg/min appliziert und konnte nach

klinischer Notwendigkeit zwischen 0,1 und 0,5 µg/kg/min variiert werden. Zur Narkoseüberwachung konnte ein BIS-Monitoring verwendet werden.

Soweit dies möglich war, bekamen alle Patienten ein Nicht-Opioid-Analgetikum, z.B. 2,5 g Metamizol intravenös, 1 g Paracetamol oder 50 mg Diclophenac rektal, je nach Verfügbarkeit im einzelnen Zentrum. Der opioideinsparende Effekt dieser Analgetika sollte zu einem niedrigeren Bedarf an Opioiden und damit zu einer geringeren Inzidenz von PÜE führen. Patienten, die für Remifentanyl randomisiert wurden, bekamen etwa 30 Minuten vor Operationsende 0,05-0,1 mg/kg Piritramid, Oxycodon oder Morphin intravenös nach deren voraussichtlichem Bedarf verabreicht. Als Antiemetikum wurde den Patienten – je nach Randomisierung – keines, eines oder eine Kombination von zwei oder drei Antiemetika intravenös verabreicht. Dies erfolgte innerhalb von 20 Minuten nach Beginn der Narkose mit 4 mg Dexamethason oder 1,25 mg Droperidol, während 4 mg Ondansetron etwa 20 Minuten vor Operationsende gegeben wurden.

Nach der Operation wurden die Patienten in den Aufwachraum verlegt. Dabei wurden die Informationen über deren Anästhesie mitgeführt, blieben jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden verschlossen. Zur postoperativen Schmerztherapie wurden Boli von 0,05 mg/kg Piritramid, Oxycodon oder Morphin im Abstand von circa fünf bis zehn Minuten nach Notwendigkeit verabreicht. Jedes emetische Ereignis (PÜ, PV, PE, PÜWE) wurde im Hinblick auf Stärke und Begleitsymptomatik in dieser Zeit aufgezeichnet. Behandlung erfolgte auf Verlangen des Patienten oder bei Vorliegen eines Übelkeitsgrades von vier oder mehr auf einer Visuellen-Analog-Skala mit einem Bereich von 0-10 cm. Dabei wurden zunächst 4 mg Ondansetron intravenös verabreicht. Kam es binnen zehn Minuten nicht zu einer zufriedenstellenden Besserung, erhielt der

Patient 4 mg Dexamethason. Führt auch dies nicht zur Rekonvaleszenz, konnten 0,625 mg Droperidol gegeben werden. Jede weitere Therapie wurde nach Entscheidung des verantwortlichen Anästhesisten durchgeführt. Vor der Verlegung auf die Station wurden alle Patienten nach Stärke von eventuell vorhandenen Schmerzen und/oder Übelkeit befragt, dies geschah ebenfalls nach einer visuellen Analogskala mit einer Wertung von 0-10 cm.

Am nächsten Tag (nach 24 Stunden) wurden alle stationären Patienten erneut besucht und nach demselben Schema bezüglich Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen befragt. Zusätzlich wurde das Pflegepersonal befragt und die Akte eingesehen.

3.6 Datenverarbeitung

Alle Daten des präoperativen Erfassungsbogen, des Anästhesiebogens und der Fragebögen wurden in den jeweiligen Zentren in eine Datenbank des Programms Access 2000 (Microsoft) eingegeben und dann nach Würzburg geschickt. Dort wurden alle Daten in einer Hauptdatenbank zusammengeführt und mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 11.0 für Windows ausgewertet. Tabellen und Diagramme wurden mit dem Programm Excel 2000 (Microsoft) erstellt.

3.7 Statistische Mittel

Es wurden zunächst Häufigkeitsverteilung, Mittelwert und Standardabweichung, sowie Median mit Minimum und Maximum mittels Statistikprogramm errechnet. Zur Prüfung auf Plausibilität und Ausgewogenheit der einzelnen Therapiegruppen wurden Kreuztabellen gebildet, dabei kam der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Der Einfluss der zu untersuchenden

Risikofaktoren, Antiemetika und antiemetischen Strategien auf PÜWE wurde mittels Chi-Quadrat-Test geprüft.

Um den relativen Stellenwert der einzelnen untersuchten Faktoren im Hinblick auf die Zielkriterien bestimmen zu können, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Mögliche Interaktionen wurden dabei als Faktor in die Regressionsanalyse einbezogen. Konnte eine signifikante Interaktion errechnet werden, wurde diese in Form einer Kreuztabelle dargestellt. Die Signifikanzprüfung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Die Irrtumswahrscheinlichkeit P der Ergebnisse wurde mit $< 0,05$ angenommen.

3.8 Die Logistische Regressionsanalyse

Da die logistische Regressionsanalyse die statistische Basis der vorliegenden Arbeit bildet, wird diese multivariate Analyseverfahren im folgenden Abschnitt vorgestellt. Dabei wird Bezug auf die multivariaten Analyseverfahren von Backhaus und Kollegen (37) genommen. Es handelt sich dabei um eine detaillierte Herleitung und Darstellung der verwendeten Methode mit aktuellem Bezug.

Für die Untersuchung des Einflusses mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable fand für die vorliegende Arbeit die logistische Regressionsanalyse als strukturprüfendes Verfahren Anwendung. Liegen zwei Kategorien für die abhängige Variable vor, ist die binäre logistische Regression die Methode der Wahl, im Falle mehrerer Gruppen kommt die multinomiale logistische Regression zur Anwendung.

In beiden Fällen wird der Zusammenhang ermittelt zwischen der Veränderung der unabhängigen Variablen auf der einen Seite und der Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einer betrachteten Kategorie der abhängigen Variablen auf der anderen Seite. Es können nicht nur Unterschiede zwischen verschiedenen untersuchten Gruppen bestimmt werden, sondern auch Aussagen gemacht werden bezüglich der Veränderung einer Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit, wenn eine unabhängige Variable einen anderen Wert annimmt.

Auf Seiten der unabhängigen Variablen können sowohl kategorial als auch metrisch skalierte Variablen verarbeitet werden, die abhängigen Variablen können nominales Skalenniveau aufweisen. Für jede Stufe der unabhängigen Variablen wird eine Schätzung des Einflusses auf die Ausprägung der abhängigen Variable vorgenommen.

Der lineare regressionsanalytische Ansatz lautet:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_j x_{ij} + \dots + \beta_k x_{ik} + \mu_i \text{ mit:}$$

y_i = Ausprägung der abhängigen Variable bei Subjekt i

x_{ij} = Ausprägung der j -ten beobachteten unabhängigen Variablen bei Subjekt i

β_j = Koeffizient der unabhängigen Variablen j

β_0 = Absolutglied

μ_i = Residuum bei Subjekt i .

Bei der binär logistischen Regression nimmt die Variable y_i nur zwei Ausprägungen an: $y_i=1$ oder $y_i=0$. Die Gleichung des regressionsanalytischen Ansatzes ist somit nicht anwendbar. Daher geht man hier folgendermaßen vor: Es wird zunächst nicht die Gruppenzugehörigkeit, sondern die im $[0,1]$ -Intervall stetige, aber nicht beobachtbare Wahrscheinlichkeit der Gruppenzugehörigkeit $p(y_i=1)$ als die abhängige Größe betrachtet. Somit können auch unzulässige Wahrscheinlichkeitswerte von $p > 1$ oder $p < 0$ vorkommen. Es müssen zwei Transformationen vorgenommen werden. Anstatt der Eintritts-Wahrscheinlichkeit $p(y_i=1)$ wird nun das Chancenverhältnis (odds) $p(y_i=1)/(1-p(y_i=1))$ betrachtet, welches definiert ist als die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses dividiert durch seine Gegenwahrscheinlichkeit. Die modifizierte abhängige Variable kann jetzt Werte zwischen Null und unendlich annehmen. Sollen für die unabhängige Variable auch Werte unter Null zugelassen werden, wird das Chancenverhältnis logarithmiert. Die Gleichungen lauten nun:

$$p(y_i=1)/(1-p(y_i=1)) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_j x_{ij} + \dots + \beta_k x_{ik}$$

$$\ln(p(y_i=1)/(1-p(y_i=1))) = \ln(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_j x_{ij} + \dots + \beta_k x_{ik})$$

$$p(y_i=1) = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_j x_{ij} + \dots + \beta_k x_{ik})})$$

Durch die Exponentialform bewegen sich die Wahrscheinlichkeitswerte für alle möglichen x - und β -Werte stets im zulässigen $[0,1]$ -Intervall.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung des logistischen Funktionsverlaufes, anhand derer die Richtung des Einflusses der unabhängigen Variablen ablesbar ist. Negative β -Werte bedeuten eine größere Wahrscheinlichkeit für die Referenzausprägung $y = 0$, positive Werte lassen die Wahrscheinlichkeit für die Alternativausprägung ansteigen.

3.9 Risikoscore für postoperatives Erbrechen

Apfel und Kollegen untersuchten in einer prospektiven Studie den relativen Einfluss anästhesiologischer, operativer und patientenabhängiger Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Erbrechens nach Inhalationsanästhesien und entwickelten einen Risikoscore. Dieser errechnet sich nach der Formel:

$$\text{Erbrechensrisiko} = 1/1+e^{-z}$$

„ z “ ist definiert als $1,28 \times (\text{Geschlecht}) - 0,029 \times (\text{Alter}) + 0,74 \times (\text{Raucherstatus}) + 0,63 \times (\text{PÜE oder Reisekrankheit in der Anamnese}) + 0,26 \times (\text{Narkosedauer}) - 0,92$.

Männliches Geschlecht bzw. Nichtraucher wird als 0 codiert, weibliches Geschlecht bzw. Raucher als 1, das Alter in Jahren. PÜE in der Anamnese bzw. Reisekrankheit wird als 0 eingegeben, wenn nicht vorhanden, als 1 wenn vorhanden. Die Narkosedauer wird in Stunden angegeben (33).

Mittels logistischer Regressionsanalyse konnte hier gezeigt werden, dass vor allen Dingen patientenspezifische Faktoren sowie die Narkosedauer wesentliche Prädiktoren für Erbrechen nach Narkosen darstellen.

4. Resultate

Insgesamt wurden 5256 Patienten in die Multicenterstudie eingeschlossen. Davon wurden 63 Patienten wieder ausgeschlossen, dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Streichung vom OP-Plan, ein Teil hatte sein Einverständnis zurückgenommen. Nach weiterem Ausschluss von 191 Patienten eines Zentrums mit einer speziellen Behandlungskombination, die nicht randomisiert worden waren, konnten die Daten von 5002 Patienten verwendet werden. Weitere 39 Datensätze mussten aufgrund falscher Daten herausgenommen werden: Dazu gehörten zum Beispiel eine negative ASA-Klassifikation oder eine negative Altersangabe. Für die Auswertung der vorliegenden Arbeit standen schließlich 4963 Patientendatensätze zur Verfügung. Eine genaue Übersicht des Studienprofils ist dem Anhang (Nr. 7) zu entnehmen.

4.1 Patientencharakteristik

Die eingeschlossenen Patienten waren in 30 Zentren randomisiert worden. Ein Einschlusskriterium für die Studie war das Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren. In der Plausibilitätskontrolle fiel ein Studienzentrum durch eine besonders niedrige Rate an PÜE (7,7 %) auf. Hier musste der Verdacht einer sehr mangelhaften Befragung der Patienten in diesem Zentrum geäußert werden. Nach Ausschluss dieser 194 Patienten ergab sich ein Kollektiv von 4769 Patienten. Die Patientencharakteristika sowie Interventionen wurden in Tabelle 1 dargestellt, um die Vergleichbarkeit der randomisierten Gruppen zu verdeutlichen.

Tab. 1: Patientencharakteristika und randomisierte Interventionen						
	Ondansetron/ Kontrolle	Dexa/ Kontrolle	DHB/ Kontrolle	Propofol/ Volatila	Luft/ N2O	Remifentanyl/ Fentanyl
Patienten (N)	2371/2398	2395/2374	2389/2380	3180/1589	2411/2358	2364/2405
Alter (Jahren)	47/46,6	47,2/46,4	46,7/46,9	46,9/46,6	46,3/47,3	47,2/46,3
Frauen (%)	49,9/50,1	50,6/49,4	50,4/49,6	66,9/33,1	44,6/51	49,1/50,9
Männer (%)	51/49	48,5/51,5	48,9/51,1	65,8/34,2	45,5/42	51,9/48,1
BMI	25,6/25,6	25,6/25,6	25,5/25,7	25,6/25,6	25,6/25,7	25,7/25,5
Nichtraucher (%)	49,5/50,5	49,9/50,1	50,2/49,8	66,6/33,4	44,5/49,5	49,2/50,8
PÜE-Anamn.(%)	49,9/50,1	51,6/48,4	50,6/49,4	66,6/33,4	42,1/50,9	48,7/51,3
RKH (%)	50,4/49,6	49,9/50,1	49,2/50,8	66,5/33,5	45,6/48,4	55,5/44,5
ASA-Klass. I (%)	50/50	49,5/50,5	50,5/49,5	67,6/32,4	44,8/46,7	47,6/52,4
ASA-Klass. II (%)	49,4/50,6	50,3/49,7	50/50	66,4/33,6	44,1/52,2	51,1/48,9
ASA-Klass. III (%)	50,5/49,5	54,7/45,3	47,6/52,4	61,1/37,9	48,9/49,5	52,1/47,9
Narkosedauer (h)	1,9/1,8	1,8/1,8	1,8/1,8	1,8/1,9	1,9/1,8	1,9/1,8
Postop. Opioide (%)	50,4/49,6	49,9/50,1	49,2/50,8	66,5/33,5	45,6/48,4	55,5/44,5
Erfahrung Anästh. (a)	6,8/7,1	6,9/7	7,1/6,8	6,9/7	6,8/7,1	6,9/7

DHB = Droperidol, Dexa = Dexamethason, PÜE-Anamn. = PÜE-Anamnese, RKH = Reisekrankheit, ASA-Klass. = ASA-Klassifikation, Postop. Opioide = Einsatz postoperativer Opioide, Erfahrung Anästh. = Erfahrung des Anästhesisten in Jahren,

Der Median der bereits durchgemachten Narkosen lag bei zwei, mit einem Minimum von null und einem Maximum von 47 Narkosen, die 25. Perzentile lag bei einer, die 75. Perzentile bei drei Vornarkosen.

4.2 Operative Faktoren

Die Patienten hatten sich verschiedenen chirurgischen Eingriffen unterzogen, die in Operationskategorien eingeteilt wurden. Dabei handelte es sich am häufigsten um gynäkologische Eingriffe, wozu unter anderen Konisationen, Abrasionen und Sterilisationen zählten, gefolgt von Hysterektomien. Zu den allgemeinchirurgischen Eingriffen zählten unter anderen Kolektomien, Gastrektomien, Appendektomien und Fundoplicationen. Herniotomien und Cholecystektomien wurden separat genannt. Des Weiteren erfolgten Schilddrüsenoperationen, Brustoperationen, Hals-

Nasen-Ohren- und Augen-Eingriffe, Hüftoperationen, Arthroskopien des Kniegelenkes, Operationen der oberen Extremität und knochenchirurgische Eingriffe. Bei 25 Patienten war die Operation nicht angegeben worden (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Operationskategorien		
	Anzahl (n)	Anteil (%)
Herniotomie	129	2,7
Cholecystektomie	360	7,5
Hysterektomie	842	17,7
Schilddrüsenoperation	274	5,7
Brustoperation	143	3,0
Hüftoperation	161	3,4
Kniearthroskopie	95	2,0
OP Obere Extremität	92	1,9
Hals-Nasen-Ohren, Augen OP	423	9,0
Gynäkologischer Eingriff	1402	29,4
Knochenchirurgische OP	278	5,8
Allgemeinchirurgie	545	11,4

4.3 Anästhesiologische und postoperative Faktoren

Alle Patienten hatten eine Allgemeinanästhesie erhalten. Als Einleitungsanästhetikum wurde jeweils Propofol verwendet. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde entweder Propofol oder ein volatiles Anästhetikum verabreicht. Die Narkose wurde bei einem Teil der Patienten mit Lachgas und bei einem Teil mit Luft supplementiert. Dies galt sowohl für Patienten, die ein volatiles Anästhetikum als auch für Patienten, die Propofol zur Narkoseaufrechterhaltung bekommen hatten.

Zur Analgesie wurden intraoperativ repetitiv Boli von Fentanyl oder Remifentanyl per infusionem verabreicht (siehe Tabelle 1). Bei dem Einsatz postoperativer Opioide war hinsichtlich des Faktors Remifentanyl/Fentanyl die Vergleichbarkeit nicht mehr gegeben. Mehr Patienten, die Remifentanyl erhalten hatten, bekamen postoperative Opioide. Es war bereits im Protokoll festgelegt worden, dass diese Patienten ein Opioid zur Analgesie erhalten sollten, da von Remifentanyl postoperativ keine andauernde Wirkung zu erwarten ist. Es erhielten 3763 (78,9 %) Patienten postoperativ ein Opioid.

4.4 Antiemetische Strategien und Antiemetika

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Gruppen, die ein Antiemetikum bzw. eine antiemetische Strategie erhalten hatten gegenüber derjenigen ohne. Aufgrund des faktoriellen Designs waren alle Kombinationen der übrigen fünf Faktoren in allen möglichen Kombinationen zu gleichen Teilen innerhalb dieser Gruppen enthalten.

4.5 Zielvariablen

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die folgenden Zielvariablen:

- postoperative Übelkeit
- postoperative Emesis und
- postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen.

Die Auswertung dieser Zielvariablen erfolgte jeweils für ein frühes (zwei Stunden) und für ein spätes Intervall mit einem Zeitraum von der dritten bis zur 24. Stunde postoperativ. Entsprechend wurde das gesamte Intervall von 24 Stunden ausgewertet.

Insgesamt lag innerhalb der untersuchten Zeiträume die Rate für Patienten, die an Übelkeit litten sowie für Patienten, die an Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen litten, etwa gleich hoch (siehe Tabelle 3).

Tab. 3: Inzidenzen gesamt			
	0 - 2 h	2 - 24 h	0 - 24 h
PÜ Anzahl (n)	752	1308	1582
Anteil (%)	(15,8)	(27,6)	(33,4)
PE Anzahl (n)	197	548	683
Anteil (%)	(4,1)	(11,5)	(14,3)
PÜWE Anzahl (n)	770	1354	1622
Anteil (%)	(16,2)	(28,6)	(34,1)

Tabelle 4 zeigt die Inzidenzen der einzelnen Zentren von PÜWE innerhalb 24 Stunden postoperativ.

Tab. 4: Inzidenzen PÜWE in 24 h			
Zentrum	PÜWE Anzahl (n; %)	Zentrum	PÜWE Anzahl (n; %)
0	29 (65,9)	16	17 (22,1)
1	121 (35,5)	17	44 (41,5)
2	201(53)	18	59 (44)
3	25 (30,1)	19	25 (13,7)
4	50 (28,7)	20	5 (41,7)
5	63 (33,2)	21	12 (21,4)
6	13 (46,4)	22	96 (52,7)
7	60 (36,6)	23	89 (33,8)
8	55 (29,3)	29	59 (31,1)
10	53 (35,6)	30	31 (16,8)
12	43 (23,8)	31	16 (66,7)
13	51 (26,4)	32	59 (31,6)
14	96 (56,1)	33	63 (36)
15	32 (28,3)	34	99 (43,7)
		113	56 (20)

4.6 Kreuztabellen-Analyse für postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen

In einem weiteren Schritt der Auswertung wurden anhand von Kreuztabellen verschiedene Risikofaktoren für PÜWE sowie die Risikoreduktion durch bestimmte antiemetische Strategien und Antiemetika für den postoperativen Beobachtungszeitraum von 24 Stunden untersucht.

Es zeigte sich, dass binnen 24 Stunden signifikant mehr Frauen (37,8 %) PÜWE boten als Männer (17,5 %, Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$) und mehr Patienten mit PÜE oder Reisekrankheit in der Anamnese an PÜWE litten (38,1 % versus 29,6 %, $p < 0,001$). Betrachtete man das Vorliegen von Reisekrankheit getrennt von PÜE in der Anamnese, litten mehr Patienten mit Reisekrankheit an PÜWE (36,7 %) als ohne (33,0 %; $p = 0,014$).

Untersucht wurde auch die Anzahl von Vornarkosen mit PÜE in der Anamnese. 41,5 % der Patienten, die bisher von PÜE in der Anamnese berichtet hatten, litten erneut an PÜWE gegenüber 30,4 % ohne entsprechende Anamnese ($p < 0,001$). Dabei war die Inzidenz mit zunehmender Anzahl von PÜE in der Anamnese gestiegen. Der Mittelwert für PÜE in der Vorgeschichte betrug 1,9 mit einer Standardabweichung von 1,7. Dabei lag die durchschnittliche Anzahl der Vornarkosen bei 2,8 mit einer Standardabweichung von 2,32.

Aus beiden Angaben wurde nun ein Verhältnis gebildet, das sich aus der Anzahl von PÜE in der Anamnese dividiert durch die Anzahl der Vornarkosen errechnete. Das Ergebnis dieses Quotienten wurde PÜE-Anamnese-Quotient genannt und gemäß 25 %-Schritten in vier Kategorien aufgeteilt.

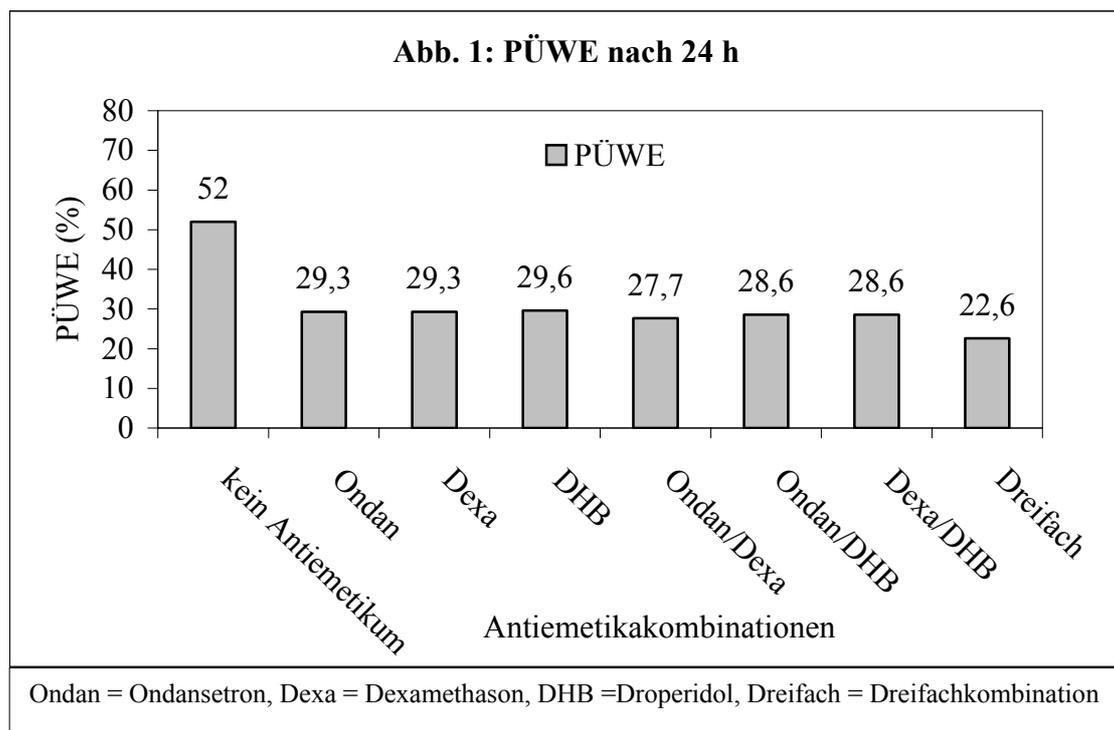
Es sollte damit eine genauere Einschätzung der PÜE-Anamnese in Bezug auf stattgehabte Narkosen als Risikofaktor für PÜWE erreicht werden. Dabei zeigte sich ein signifikanter Anstieg ($p < 0,001$) der PÜWE-Rate mit steigendem PÜE-Anamnese-Quotienten. In der Referenzgruppe (Patienten ohne Vornarkosen) lag die Inzidenz für PÜWE bei 30,1 %, Patienten ohne PÜE-Anamnese boten zu 30,4 % PÜWE, in der 25 %-Gruppe lag die Inzidenz bei 37,3 %, in der 50 %-Gruppe bei 39,4 %, in der 75 %-Gruppe bei 42,1 % und der 100 %-Gruppe bei 44,1%.

Es litten mehr Nichtraucher (35,6 %) als Raucher (28,7 %, $p < 0,001$) an PÜWE. Unter den Rauchern konnte eine vom Zigarettenkonsum abhängige Inzidenz beobachtet werden. So hatten 34,3 % der leichten Raucher (Konsum weniger als 10 Zigaretten täglich), 25,8 % der moderaten Raucher (Konsum zwischen 10 und 19 Zigaretten täglich) und 25,5 % der starken Raucher (Konsum mehr als 20 Zigaretten täglich) Symptome. Dieses Ergebnis war mit $p < 0,001$ signifikant.

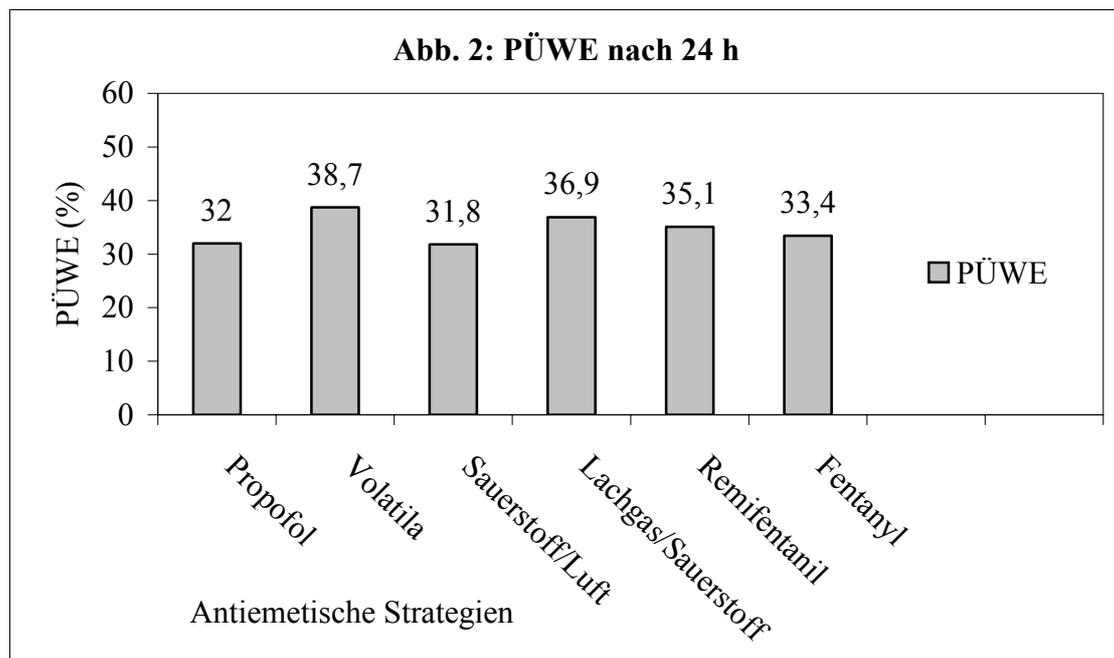
Die ASA-Klassifikation schien keine Rolle zu spielen, ebenso das Vorhandensein oder die Anzahl von bestehenden Vorerkrankungen ($p > 0,05$). Patienten, die postoperativ ein Opioid erhielten, boten mit $p < 0,001$ eine signifikant höhere Rate an PÜWE (38,2 %), als die Patienten, die kein Opioid postoperativ benötigt hatten (18,5 %). Dies konnte jedoch nicht für die Art des verabreichten Opioides dargestellt werden.

Ein weiterer Faktor für eine höhere Inzidenz an PÜWE war die Narkosedauer. Patienten mit einer kurzen Dauer (bis einschließlich eine Stunde) hatten eine signifikant niedrigere Inzidenz an PÜWE (27 %) als Patienten, die sich einer längeren Narkose unterziehen mussten (36 %, $p < 0,001$).

Wie bereits oben dargestellt, wurden den Patienten prophylaktisch verschiedene Antiemetika verabreicht. Die Gruppe von Patienten, die 4 mg Ondansetron erhielt, zeigte eine signifikant geringere Inzidenz an PÜWE gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Ondansetron ($p < 0,001$). Ebenso verhielt es sich mit 4 mg Dexamethason und mit 1,25 mg Droperidol gegenüber den Vergleichsgruppen. Patienten, die eine Kombination aus allen drei Antiemetika erhielten, boten die niedrigste Inzidenz, gefolgt von den Zweifach-Kombinationen Dexamethason/Droperidol, Ondansetron/Droperidol, und Ondansetron/Dexamethason. Am höchsten war die Rate an PÜWE bei den Patienten, die kein Antiemetikum erhalten hatten (siehe Abbildung 1).



Bezüglich der Art des verabreichten Anästhetikums fiel auf, dass die Patientengruppe, die zur Aufrechterhaltung der Narkose Propofol bekam, im Unterschied zur Vergleichsgruppe mit einem volatilen Anästhetikum eine erheblich geringere Rate an PÜWE aufwies ($p < 0,001$). Ebenfalls wurde eine signifikant höhere Inzidenz an PÜWE bei Patienten deutlich, die zusätzlich Lachgas als Narkosesupplement erhielten im Vergleich zu der Gruppe mit Luft als Narkosezusatz ($p < 0,001$). Wurden die beiden Kollektive verglichen, die zur intraoperativen Analgesie Fentanyl versus Remifentanyl erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden (siehe Abbildung 2).



4.7 Logistische Regressionsanalyse

Anhand oben dargestellter Ergebnisse bezüglich der Risikofaktoren und der antiemetischen Strategien wurde nun zu verschiedenen Zielkriterien sowohl für die gesamte Zeitspanne von 24 Stunden als auch für das frühe (zwei Stunden) und späte postoperative Intervall (dritte bis 24. Stunde) eine logistische Regressionsrechnung durchgeführt. Diese ermöglichte es, die Risikofaktoren unter Berücksichtigung der übrigen Faktoren zu quantifizieren. Es kam hierfür eine Regressionsanalyse mit einer „forward selection procedure“ zur Anwendung. Dabei erfolgte im SPSS die Auswahl der Variablen automatisch. Die unabhängigen Variablen wurden einzeln nacheinander in die Regressionsgleichung einbezogen, wobei jeweils diejenige Variable ausgewählt wurde, die unter Berücksichtigung aller anderen die höchste Korrelation aufwies.

Für alle eingegebenen Kovariaten wurden deren Odds ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervallen (CI) berechnet. Dabei ist eine $OR > 1$ mit einem erhöhten Risiko assoziiert, die entsprechende Nebenwirkung zu entwickeln, umgekehrt verhält es sich mit einer $OR < 1$. Die Abbildungen 3 bis 6 zeigen alle genannten Risikofaktoren und antiemetischen Strategien in einem Diagramm dargestellt. Die Darstellung erfolgte auf einer logarithmischen Achse, um die relativen Einflüsse in Proportion zueinander aufzuzeigen.

4.7.1 Postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen

Im Hinblick auf PÜWE für den gesamten Zeitraum von 24 Stunden war der stärkste Risikofaktor das weibliche Geschlecht, gefolgt von der Verwendung eines postoperativen Opioides, dem Nichtraucherstatus und den Anamnese-Quotienten, die hier als PÜE-Anamnese-Quotient 25 bis 100 bezeichnet wurden. Die Odds ratios lagen bei 3,08 (2,5-3,8), 2,71 (2,24-3,29) und 1,55 (1,30-1,84). Unter den Anamnese-Quotienten waren die 50- bis 100-PÜE-Anamnese-Quotienten ein signifikanter Risikofaktor und boten Odds ratios von 1,4 (1,14-1,71), 1,53 (1,04-2,24) und 1,86 (1,55-2,22). Das Vorliegen von Reisekrankheit und die Narkosedauer schienen Prädiktoren für PÜWE zu sein. Es zeigten sich ähnliche Werte mit Odds ratios von 1,19 und 1,2 (1,03-1,37; 1,13-1,28) für beide Faktoren. Der BMI der Patienten war in die Regressionsrechnung aufgenommen worden und ergab einen signifikanten Wert, der mit einer OR von 0,98 (0,96-0,99) tendenziell eine geringere Inzidenz an PÜWE zu bieten schien.

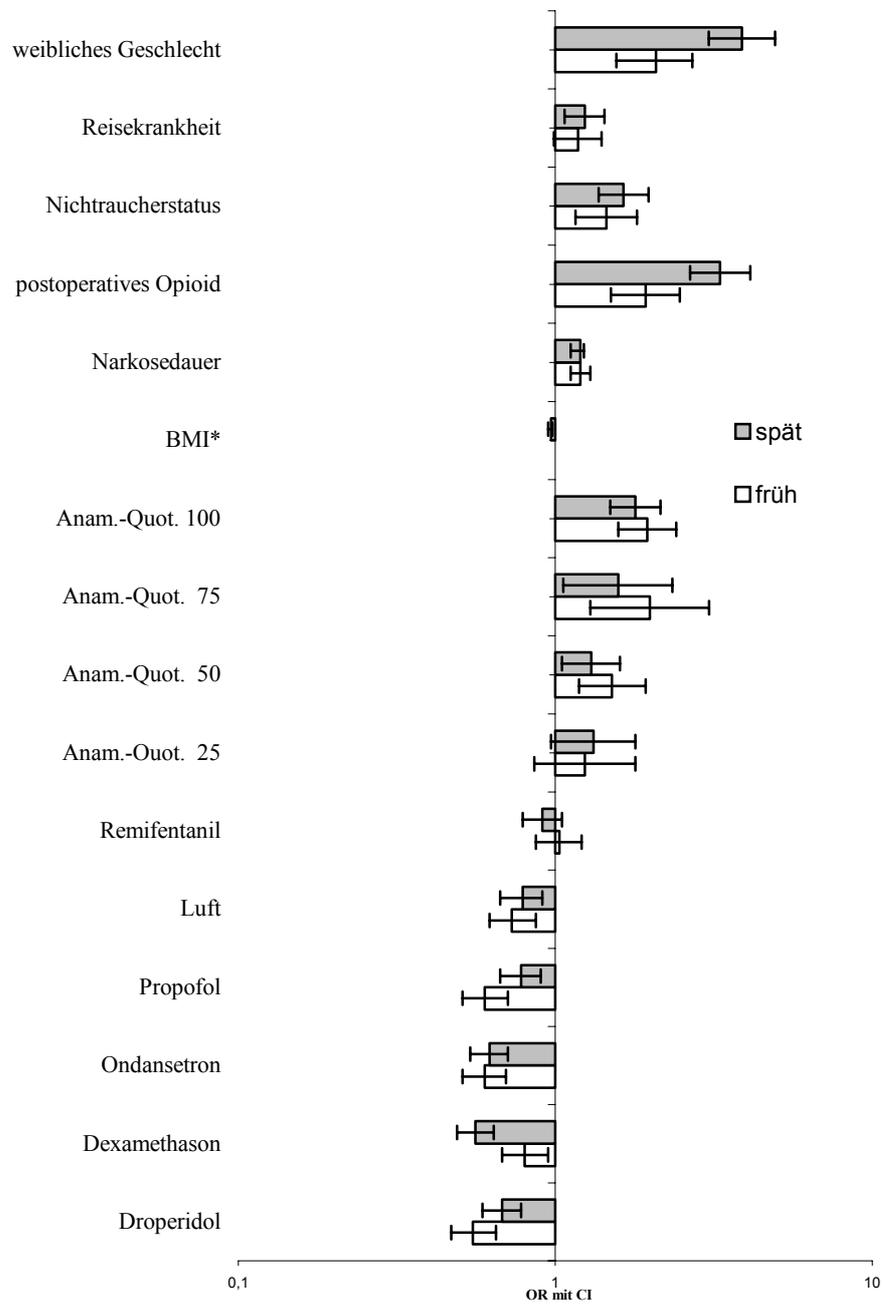
Für das späte postoperative Intervall von der dritten bis 24. Stunde ergab sich die gleiche Reihenfolge, jedoch mit deutlich höheren Odds ratios. Im Vergleich dazu zeigten die einzelnen Faktoren für das frühe postoperative Intervall eine andere Gewichtung. Während das weibliche Geschlecht und der postoperative Opioidgebrauch für beide Zeiträume die stärksten Faktoren waren, gab es einen Unterschied bezüglich der PÜE-Anamnese-Quotienten 50 bis 100. Diese boten für das frühe Intervall höhere Odds ratios und folgten an dritter bis fünfter Position. Für das späte Intervall schienen sie eine kleinere Rolle zu spielen. Ebenfalls für beide Zeiträume ergab der PÜE-Anamnese-Quotient 25 kein signifikantes Risiko. Der

Nichtraucherstatus zeigte die höchste OR für das späte Intervall, das Vorliegen von Reisekrankheit in der Anamnese hatte bezüglich des frühen postoperativen Intervalls keine Aussagekraft ($p > 0,05$) (siehe Abbildung 3).

Unter den anästhesieassoziierten Faktoren spielte die Wahl des Anästhetikums eine Rolle. Patienten, die Propofol erhielten, hatten innerhalb von 24 Stunden ein niedrigeres Risiko für PÜWE im Vergleich zu dem Kollektiv, das ein volatiles Anästhetikum erhielt. Dabei war die Risikoreduktion für das frühe postoperative Intervall am größten. Der Einsatz von Luft versus Lachgas zeugte ebenfalls von einer geringeren Emetogenität, bezüglich des frühen postoperativen Intervalls war die Wirksamkeit am besten. Remifentanyl im Vergleich zu Fentanyl zur intraoperativen Analgesie hatte für keinen der untersuchten Zeiträume Einfluss auf das Erbrechensrisiko ($p > 0,05$) (siehe Abbildung 3).

Unter den Antiemetika wurden Ondansetron 4 mg, Dexamethason 4 mg und Droperidol 1,25 mg untersucht. Diese Antiemetika reduzierten für alle untersuchten Zeiträume das Risiko, PÜWE zu entwickeln. Die Risikoreduktion der Kombinationen aus den einzelnen Medikamenten wurden in diesem Modell nicht mituntersucht, da sich diese aus den Produkten der Einzelwirkungen ergeben. Im Vergleich der Odds ratios für Ondansetron, Dexamethason und Droperidol im 24-Stunden-Intervall schnitt Ondansetron tendenziell am besten ab. Speziell für das frühe Intervall ergaben sich Unterschiede in der Wirksamkeit der Antiemetika: Droperidol und Ondansetron zeigten hier eine bessere Wirkung gegenüber Dexamethason. Dieses schien im Vergleich zu den beiden anderen zur Prophylaxe des späten PÜWE besser geeignet zu sein. Ondansetron zeigte im Vergleich früh versus spät eine fast gleiche Risikoreduktion (siehe Abbildung 3).

Abb. 3: OR mit 95 % CI für PÜWE früh und spät



OR mit CI = Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall, BMI = Body-mass-Index, Anam.-Quot. = Angabe des PÜE-Anamnese-Quotienten in Prozent; mit * gekennzeichnete Faktoren: fehlende Faktoren wurden über forward selection procedure nicht mit in das Modell aufgenommen.

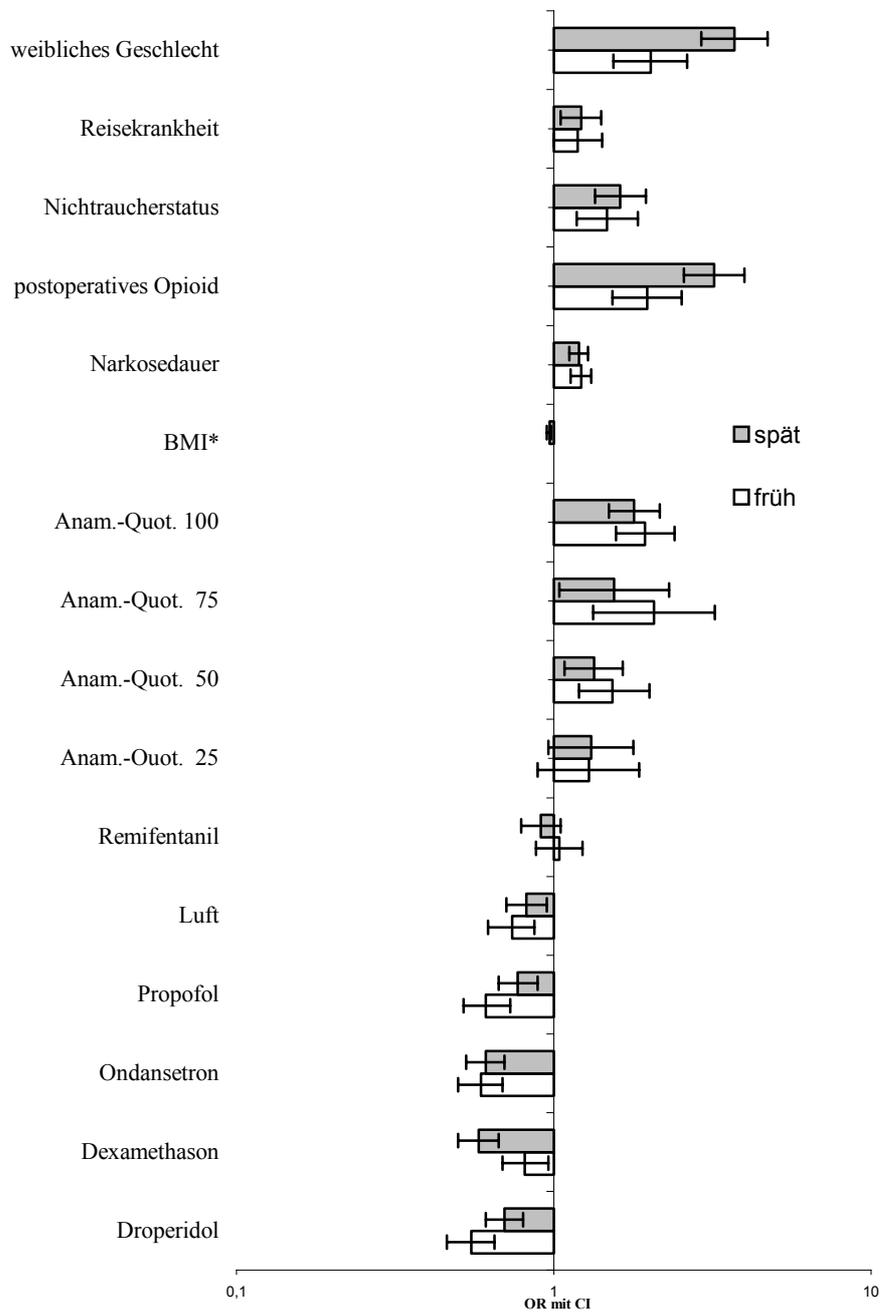
4.7.2 Postoperative Übelkeit

Es zeigte sich, dass die Risikofaktoren für postoperative Übelkeit die gleichen wie für PÜWE waren. Auch hier waren für alle Zeiträume das weibliche Geschlecht, die Verwendung postoperativer Opioide und der Nichtraucherstatus die stärksten Risikofaktoren. Deutlich erhöhten auch die PÜE-Anamnese-Quotienten 50 bis 100 das Risiko, an Übelkeit zu leiden. Die Gewichtung der Risikofaktoren für das frühe postoperative Intervall fiel etwas anders aus. Hier zeigten sich der errechnete PÜE-Anamnese-Quotient 75 und das weibliche Geschlecht als stärkste Prädiktoren für Übelkeit, gefolgt von den Risikofaktoren in obiger Reihenfolge. Das Vorhandensein von Reisekrankheit spielte keine Rolle für das frühe postoperative Intervall (siehe Abbildung 4).

Propofol und Luft konnten im Vergleich zur Verwendung von Volatila und Lachgas das Risiko für postoperative Übelkeit signifikant reduzieren und zwar für alle untersuchten Zeiträume. Es wurde deutlich, dass sowohl Propofol als auch die Verwendung von Luft das Risiko für PÜ im frühen postoperativen Intervall wiederum besser reduzieren konnten als im späten und 24-Stunden-Intervall (siehe Abbildung 4).

Für die einzelnen Antiemetika wurden hier ebenfalls die unterschiedlichen Wirkungsprofile auf die Zeiträume bezogen dargestellt. Auch für PÜ zeigte Droperidol seine bessere Wirksamkeit bezüglich des frühen, Dexamethason bezüglich des späten Intervalls. Die antiemetische Wirkung von Ondansetron war für alle Zeiträume annähernd gleich, im Vergleich zu den beiden anderen Medikamenten schien es diesen im 24-Stunden-Intervall überlegen (siehe Abbildung 4).

Abb. 4: OR mit 95 % CI für PÜ früh und spät



OR mit CI = Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall, BMI = Body-mass-Index, Anam.-Quot. = Angabe des PÜE-Anamnese-Quotienten in Prozent; mit * gekennzeichnete Faktoren: fehlende Faktoren wurden über forward selection procedure nicht mit in das Modell aufgenommen.

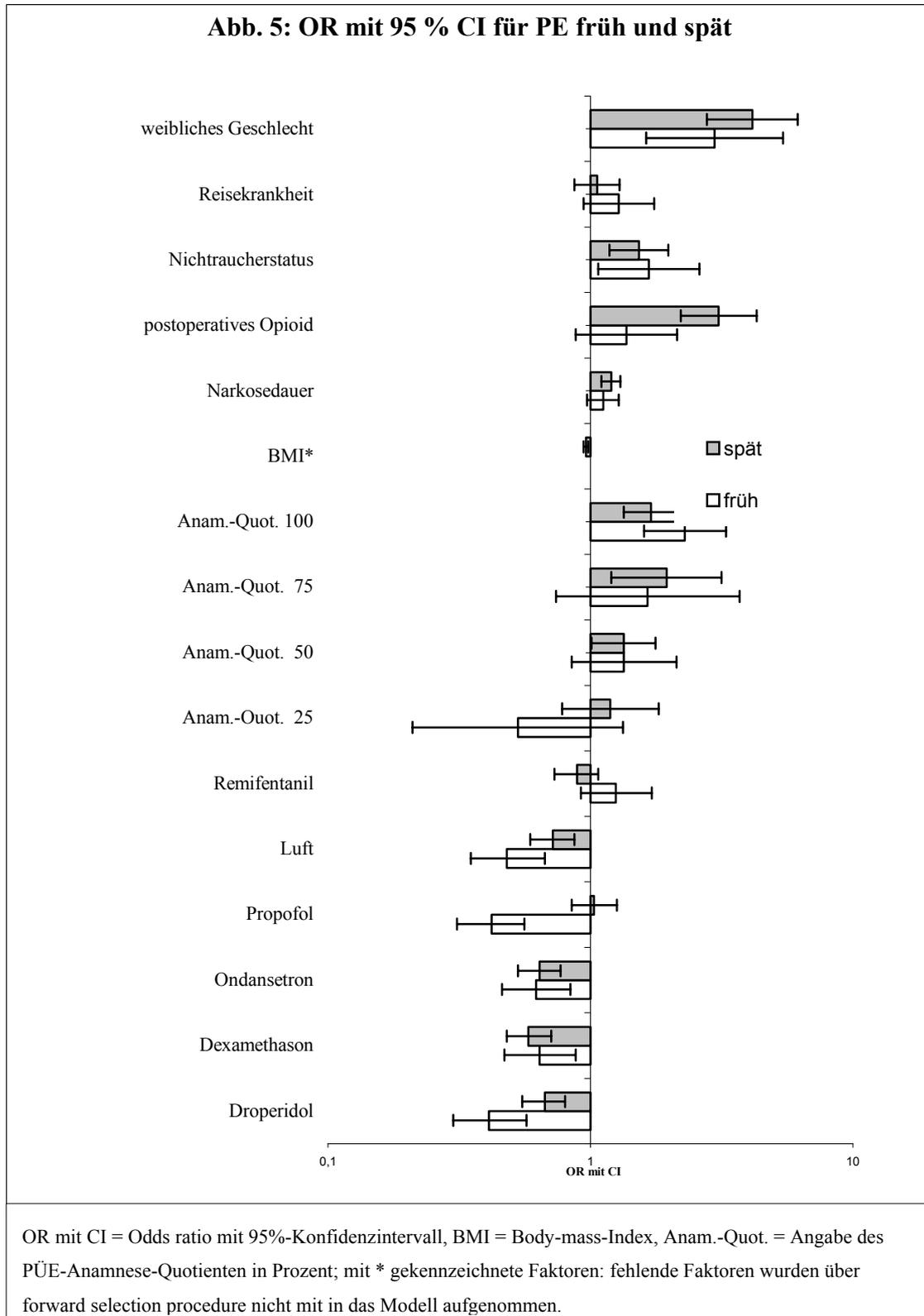
4.7.3 Postoperative Emesis

Als drittes Zielkriterium wurde als Nebenwirkung nach Narkose postoperative Emesis untersucht, die sowohl Würgen als auch Erbrechen umfasste. Für das 24-Stunden-Intervall zeigten sich folgende Risikofaktoren als signifikante Prädiktoren: Am stärksten ausgeprägt war das weibliche Geschlecht, gefolgt von der Verwendung der postoperativen Opioide, dem Nichtraucherstatus und den PÜE-Anamnese-Quotienten 75 und 100. Am Schluss stand die Narkosedauer.

Für die späte postoperative Phase ergaben sich die oben genannten Risikofaktoren, wobei sich für das weibliche Geschlecht und die Verwendung von postoperativen Opioiden die höchsten Odds ratios errechneten. Wie oben war das Vorhandensein von Reisekrankheit in der Anamnese nicht mehr signifikant. Bezüglich der frühen postoperativen Emesis lagen zusätzlich die Verwendung von postoperativen Opioiden, die PÜE-Anamnese-Quotienten 25 bis 75 und die Narkosedauer über einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05. Diese sechs Faktoren stellten damit kein signifikantes Risiko für PÜ dar (siehe Abbildung 5).

Luft gegenüber Lachgas als Narkosesupplement zeigte für alle untersuchten Zeiträume eine deutlich geringere emetogene Wirkung, was sich vor allem für Emesis in der frühen postoperativen Phase herausstellen ließ. Propofol konnte das Emesisrisiko ebenfalls am deutlichsten in der frühen Phase reduzieren, für die späte Phase war seine Wirkung nicht mehr signifikant. Unter den Antiemetika konnte für Droperidol wiederum seine bessere Wirksamkeit im frühen postoperativen Intervall gezeigt werden. Dexamethason war tendenziell im späten Intervall überlegen. Für Ondansetron ergaben sich ähnliche Ergebnisse im Bezug auf beide untersuchte

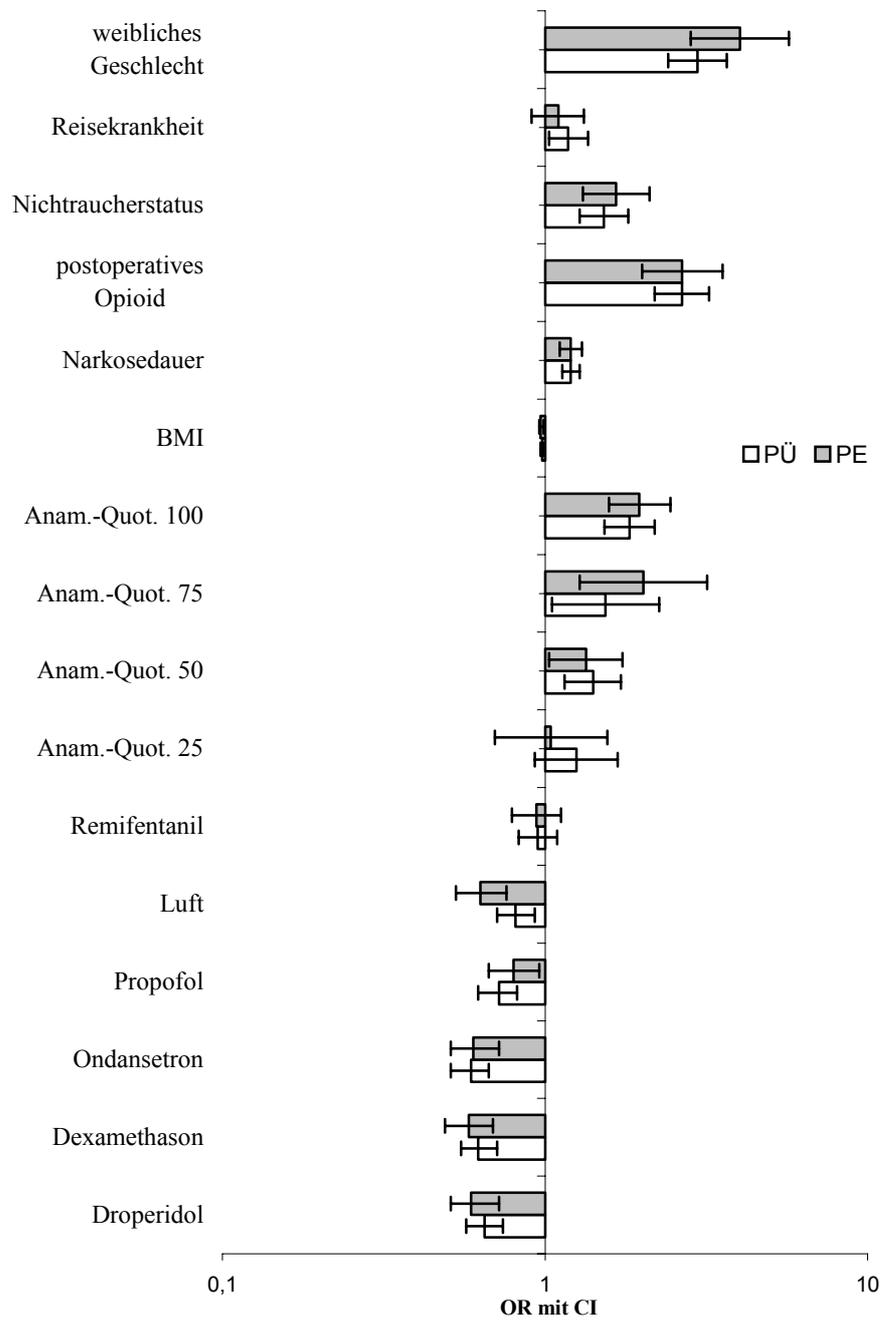
Zeiträume. Im Vergleich zu den beiden anderen Antiemetika schien es hier keine bessere antiemetische Wirkung zu haben (siehe Abbildung 5).



Zur Vergleichbarkeit von postoperativem Erbrechen gegenüber postoperativer Übelkeit innerhalb 24 Stunden wurden die Ergebnisse in Abbildung 6 dargestellt. Hier zeigte sich für die genannten Risikofaktoren die gleiche Reihenfolge für beide Zielkriterien. Bezüglich PE ergab sich für das Vorhandensein von Reisekrankheit kein signifikantes Risiko. Das weibliche Geschlecht zeigte eine deutlich höhere Odds ratio für PE, für den Einsatz von postoperativen Opioiden und für die Narkosedauer fiel sie etwa gleich aus. Der PÜE-Anamnese-Quotient 25 hatte weder bezüglich des Risikos für PÜ noch für PE eine Aussagekraft.

Insgesamt konnte Propofol das Risiko für PE mehr reduzieren als für PÜ, Luft als Narkosesupplement erbrachte eine niedrigere Inzidenz an PE gegenüber PÜ. Unter den Antiemetika schien Ondansetron eine etwa gleiche antiemetische Wirkung gegenüber PÜ und PE zu haben. Dexamethason und Droperidol zeigten für PE eine bessere antiemetische Wirksamkeit (siehe Abbildung 6).

Abb. 6: OR mit 95 % CI für PÜ und PE über 24 h



OR mit CI = Odds ratio mit 95%-Konfidenzintervall, BMI = Body-mass-Index, Anam.-Quot. = Angabe des PÜE-Anamnese-Quotienten in Prozent

4.8 Interaktionsanalyse

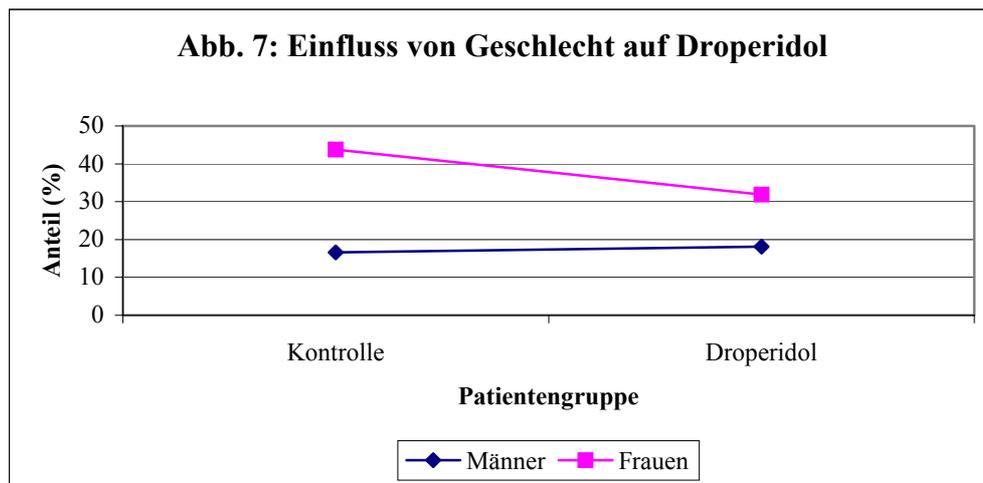
Unter Berücksichtigung der möglichen Interaktionen, die sich aus der Kombination der in die Regressionsanalyse aufgenommenen Risikofaktoren und der antiemetischen Strategien ergaben, war vor allen Dingen das Geschlecht von Einfluss. Bei einer OR von 3,99 (2,99-5,34) für das weibliche Geschlecht und einer OR von 1,05 (0,72-1,54) für Droperidol war die Wirkung von Droperidol in Kombination mit dem weiblichen Geschlecht mit einer OR von 0,57 (0,38-0,86) gesteigert. Daher ergab sich für Droperidol bei Männern keine signifikante Risikoreduktion, da die OR für Droperidol unter Berücksichtigung der Interaktion nicht signifikant von eins verschieden war. Dieser Einfluss ließ sich für alle Zeiträume für die Zielkriterien PÜWE und PÜ, jedoch nicht für PE zeigen. Zur besseren Übersicht wurde dies als Kreuztabelle dargestellt (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Einfluss von Geschlecht auf die Wirkung von Droperidol zur Reduktion von PÜWE			
		Männer (% , n, p)	Frauen (% , n, p)
0 bis 2 h	Kontrolle	9 (423)	22,4 (1946)
	Droperidol	9,4 (404; 0,833)	13 (1980; 0,001)
2 bis 24 h	Kontrolle	11,4 (421)	36,7 (1936)
	Droperidol	12,1 (404; 0,746)	27,7 (1972; 0,001)
0 bis 24 h	Kontrolle	16,6 (422)	43,8 (1938)
	Droperidol	18,1 (404, 0,637)	31,9 (1972, 0,001)

n = Anzahl der Männer und Frauen, die Droperidol bzw. kein Droperidol erhalten haben, % = Anteil von n, die postoperativ an PÜWE litten, bezogen auf Zeiträume in Stunden, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Bei einem untersuchten Kollektiv von 4769 Patienten, wovon 827 Männer waren, zeigte sich innerhalb 24 Stunden nach Narkose eine höhere Inzidenz für PÜWE bei den männlichen Patienten, die Droperidol erhalten hatten

gegenüber dem Anteil, der kein Droperidol als Prophylaxe bekam. Droperidol zeigte offenbar bei Männern keine Wirkung, sowohl in Bezug auf PÜ als auch auf PÜWE für alle untersuchten Zeiträume. Exemplarisch wurde diese Beziehung anhand eines Diagramms in der Abbildung 7 dargestellt.



Eine weitere Interaktion ergab sich für PÜWE und PÜ im späten Untersuchungszeitraum. Von den Patienten, die postoperativ kein Opioid bekommen hatten, litten signifikant weniger Patienten mit Propofolnarkose an PÜWE gegenüber dem Kollektiv mit inhalativer Narkose. Dies ließ sich nicht für die Patienten mit postoperativem Opioid zeigen. Hier lag die Inzidenz für PÜWE bei dem Kollektiv mit Propofolnarkose zwar unter dem mit volatilen Anästhetika, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 6).

Umgekehrt verhielt es sich mit den Patienten, die postoperativ ein Opioid bekommen hatten. Unter Dexamethason-Prophylaxe litten signifikant weniger an PÜ und PÜWE. Bei den Patienten, die kein Opioid bekommen hatten, war der Anteil der Patienten mit PÜ sowohl mit Dexamethason als auch ohne Dexamethason gleich hoch. Im gleichen Zeitraum boten zwar weniger Patienten ohne postoperatives Opioid, die Dexamethason bekommen hatten PÜWE, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. (siehe Tabelle 7).

Tab. 6: Einfluss von postoperativem Opioid auf die Wirkung von Propofol zur Reduktion von PÜ und PÜWE				
		ohne Opioid (% , n, p)		mit Opioid (% , n, p)
2 bis 24 h	PÜ	volatil	17,9 (307)	33,5 (1258)
		Propofol	10,2 (636; 0,001)	30,4 (2484; 0,056)
	PÜWE	volatil	18,5 (308)	34,4 (1258)
		Propofol	10,5 (636; 0,001)	31,5 (2485; 0,077)

n = Anzahl der Patienten, die ein volatiles Anästhetikum bzw. Propofol erhalten haben, % = Anteil von n, die postoperativ an PÜ bzw. PÜWE litten, bezogen auf Zeitraum in Stunden, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab. 7: Einfluss von postoperativem Opioid auf die Wirkung von Dexamethason zur Reduktion von PÜ und PÜWE				
		ohne Opioid (% , n, p)		mit Opioid (% , n, p)
2 bis 24 h	PÜ	Kontrolle	12,7 (463)	37,2 (1874)
		Dexa	12,7 (480; 0,987)	25,6 (1868; 0,001)
	PÜWE	Kontrolle	13,6 (464)	38,6 (1875)
		Dexa	12,7 (480; 0,693)	26,4 (1868; 0,001)

n = Anzahl der Patienten, die Dexamethason bzw. kein Dexamethason erhalten haben, % = Anteil von n, die postoperativ an PÜ bzw. PÜWE litten, bezogen auf Zeitraum in Stunden, p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Alle antiemetischen Strategien, die Antiemetika und der Einsatz von postoperativen Opioiden wurden in Kombination mit der Narkosedauer in die Regressionsanalyse aufgenommen. Dabei zeigte sich, dass auch die Narkosedauer einen Einfluss hatte.

Für PÜWE im späten Intervall errechnete sich für die Narkosedauer eine OR von 1,08 (0,99-1,18). Für Dexamethason ergab sich eine OR von 0,68 (0,43-1,07). Damit führte Dexamethason in Kombination mit der Narkosedauer mit einer OR von 1,21 (1,07-1,38) zu einer Risikoerhöhung bezüglich PÜWE. Dexamethason schien bei langer Narkosedauer eine geringere antiemetische Wirkung gegenüber kurzer Narkosedauer zu haben.

4.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Für die Nebenwirkungen postoperative Übelkeit, Emesis und PÜWE nach Allgemeinanästhesie zeigten sich verschiedene Risikofaktoren. Am wichtigsten waren dabei das weibliche Geschlecht, die Verwendung eines postoperativen Opioides und der Nichtraucherstatus. Dies galt für den Zeitraum kurz nach der Narkose (bis zwei Stunden), für einen späten Zeitraum (dritte bis 24. Stunde) und den gesamten Beobachtungszeitraum.
- Ein Quotient aus der Anzahl von PÜE in der Anamnese bezogen auf die Anzahl der stattgehabten Narkosen war ein signifikanter Prädiktor, wenn ein Wert von 0,25 überschritten wurde.
- Bezüglich der frühen postoperativen Übelkeit und PÜWE im frühen Intervall waren die Faktoren Verabreichung postoperatives Opioid und weibliches Geschlecht annähernd gleich stark.
- Der Einfluss der postoperativen Opioiden war vor allen Dingen in der späten Phase wirksam.
- Der BMI stellte keinen klinisch relevanten Risikofaktor dar.
- Propofol versus volatile Anästhetika und Luft versus Lachgas reduzierten das Risiko für PÜWE, PÜ und PE. Beide Strategien waren in der frühen postoperativen Phase bezüglich PÜ und PÜWE besser wirksam. Bezüglich Emesis war der Effekt von Luft in der Frühphase am stärksten ausgeprägt, Propofol zeigte in der Spätphase keine signifikante Risikoreduktion für PE.

- Der Einsatz von Remifentanyl im Vergleich zu Fentanyl spielte keine Rolle bezüglich Übelkeit, Emesis oder PÜWE.
- Alle verwendeten Antiemetika reduzierten im 24-Stunden-Intervall das Risiko für PÜWE, dabei wirkten die Kombinationen etwas besser als die Monoprophylaxe, die Dreifachkombination noch besser als die Zweierkombinationen.
- Dexamethason besaß eine schlechtere Wirksamkeit im frühen postoperative Intervall.
- Dagegen war Droperidol im frühen postoperativen Intervalls besser antiemetisch wirksam. Als Monoprophylaxe zeigte es im Vergleich zu den anderen Medikamenten seine Überlegenheit am stärksten in der frühen postoperativen Phase.
- Droperidol zeigte bei Männern keine signifikante Wirkung im Hinblick auf PÜWE und PÜ.

5. Diskussion

5.1 Aufbau der Studie

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, inwieweit es Risikofaktoren gibt - sowohl patientenbezogene als auch anästhesiebezogene und postoperative Faktoren - die das postanästhesiologische Risiko erhöhen, durch inhalative oder intravenöse Narkose an Übelkeit, Würgen oder Erbrechen zu leiden. Des Weiteren sollte die Wirksamkeit von Ondansetron, Dexamethason und Droperidol und deren Kombinationen gegenüber Placebo mit der Frage untersucht werden, ob bestimmte Medikamente oder deren Kombinationen effektiver sind als andere. Zusätzlich zu den Antiemetika wurden drei weitere antiemetische Strategien eingesetzt und im Vergleich zu Kontrollgruppen betrachtet. Dazu gehörte der Einsatz von Propofol im Vergleich zu Volatila, Lachgas im Vergleich zu Luft und Remifentanyl gegenüber Fentanyl. Mögliche Interaktionen zwischen den Risikofaktoren und den antiemetischen Strategien bzw. Antiemetika sollten ermittelt werden.

Um diese Fragestellungen zu bearbeiten, wurde eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit einem mehrfach faktoriellen Design durchgeführt. Während Randomisierung, Placebokontrolle und Verblindung sowie prospektive Durchführung einem Standard bei dieser Fragestellung entsprechen, bot das spezielle Design die Möglichkeit, alle Behandlungseffekte gleichzeitig an einer großen Anzahl von Patienten zu untersuchen und zusätzlich den eventuell vorhandenen Vorteil von deren Kombinationen zu demonstrieren. Dabei konnten insbesondere mögliche Interaktionen herausgearbeitet werden.

In der vorliegenden Arbeit bestand aufgrund dieses Sechs-faktoriellen-Designs ($2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 = 2^6$) die Möglichkeit, den Einfluss jedes einzelnen Faktors zu quantifizieren, indem die Hälfte der Studienpatienten, die für einen Faktor randomisiert waren, mit der anderen Hälfte der Patienten als Kontrollgruppe verglichen wurden, unabhängig von der Randomisierung für die anderen fünf Faktoren. Die Vergleichbarkeit der Gruppen ging also nicht verloren und die Stichprobengröße musste insgesamt nicht so hoch sein als würde man alle Faktoren in einzelnen Gruppen gegenüberstellen, da beim faktoriellen Design Gruppen zusammengenommen werden können.

Es waren 5256 Patienten für die Studie rekrutiert worden. Nach den Berechnungen von Apfel et al (34) war diese Anzahl groß genug, um eine Power von 80 % zu erreichen und Interaktionsanalysen zweiter Ordnung durchzuführen, unter der Voraussetzung, dass zwischen den antiemetischen Strategien bzw. Antiemetika keine Interaktionen bestehen. In der vorliegenden Arbeit wurden mögliche Interaktionen zwischen patientenbezogenen Risikofaktoren und antiemetischen Strategien untersucht.

5.2 Zielkriterien

Es wurden die unterschiedlichen Inzidenzen von postoperativer Übelkeit (PÜ), Erbrechen (PV für postoperative Vomiting), Emesis (Würgen oder Erbrechen) und PÜWE (Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen) erfasst. Da zum einen die Inzidenzen für Erbrechen alleine sehr gering waren, zum anderen die subjektive Unterscheidung zwischen Würgen und Erbrechen für viele Patienten schwierig erschien, wurden die entsprechenden Untersuchungen auf die Zielkriterien PÜ, PE und PÜWE bezogen. PE ist damit identisch mit der Definition von Korttila als „emetische Episode“ (38).

Die Erfassung der unterschiedlichen Zielkriterien erfolgte zu den Zeitpunkten zwei und 24 Stunden nach Extubation. Ein Interview zu diesem Zeitpunkt erschien sowohl sinnvoll als auch praktikabel, da nach S. Rauch (39) gerade bei Erwachsenen in der frühen Phase die Symptommhäufigkeit hoch ist und dies in etwa dem Zeitraum entsprach, den die Patienten im Aufwachraum verbrachten. Eine Abschlussvisite erfolgte nach 24 Stunden, wobei die Patienten in der Regel die Erinnerungsfähigkeit wiedererlangt hatten.

Um möglichst valide Daten aquirieren zu können, basierten diese auf unterschiedlichen Quellen. Am wichtigsten war die Befragung der Patienten selbst mit Hilfe einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 cm, weiterhin unterstützte die Befragung des Pflegepersonals und ein Einblick in die Patientenkurven die Datengewinnung.

5.3 Ergebnisse

Nach den Einschlusskriterien der Studie sollten erwachsene Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn mindestens zwei Risikofaktoren vorlagen, das heißt ein Risiko von 20 % für PÜE übertroffen wurde (36). In der Literatur wird die Inzidenz dieser Nebenwirkung in einem Bereich von 20-30 % angegeben (3, 7-9), die Gesamtinzidenz der Multicenterstudie lag bei 34,1 % für PÜWE. Diese eher niedrige Inzidenz bei dem hier eingeschlossenen Risikokollektiv war sicherlich der adjuvanten Antiemetikagabe zu verdanken. Auch differierten die Inzidenzen in den einzelnen Zentren beträchtlich. So zeigte sich eine Schwankungsbreite von 13,7 % als niedrigstes Auftreten bis 66,7 % PÜWE als höchste Inzidenz. Ursächlich dafür war sicherlich die unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren über die Zentren zu sehen. Bei Zentren, die sehr hohe Inzidenzen von

PÜWE erreichten (z.B. Zentrum 0: 65,9 %, Zentrum 2: 53 %, Zentrum 31: 66,7 %) konnte eine hohe Prävalenz von mehreren Risikofaktoren festgestellt werden. So wies auch das gesamte untersuchte Kollektiv einen hohen Frauenanteil auf (82,7 %), ebenso einen hohen Anteil an Nichtrauchern (80,9 %) und an Patienten mit bestehender Reisekrankheit oder PÜE-Anamnese (55,1 %).

5.3.1 Risikofaktoren

In der Literatur wurde bisher überwiegend von denselben Risikofaktoren für PÜ und PE ausgegangen (7, 8, 11, 28). Apfel et al gaben in ihrem Artikel (4) einen guten Überblick über die Datenlage und unterteilten in die fünf Kategorien eindeutig belegte Risikofaktoren für PÜE, Risikofaktoren mit kontroverser Datenlage, nicht ausreichend belegte Risikofaktoren, nicht belegte vermutete Faktoren und widerlegte Risikofaktoren.

Zu den eindeutig belegten Risikofaktoren zählten das weibliche Geschlecht, Reisekrankheit oder PÜE in der Anamnese, Nichtraucherstatus, junges Lebensalter, volatile Anästhetika, Lachgas und Opioide. Einige dieser Risikofaktoren sind als patientenabhängige Faktoren von verschiedenen Autoren beschrieben worden. So nannten Biedler et al (11) als solche unter anderen Neigung zu Kinetosen, PÜE in der Anamnese, weibliches Geschlecht und Alter unter 16 Jahren. Auch Lerman (3) diskutierte eine Vielzahl von Risikofaktoren, zu denen als patientenbezogene Faktoren das Alter, der Habitus, das Geschlecht, PÜE oder Reisekrankheit in der Anamnese, verzögerte Magenentleerung und die Angst des Patienten gehörten.

Von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Faktoren zeigte sich in Übereinstimmung mit vielen neueren Arbeiten (4, 8, 28, 29) das weibliche Geschlecht als stärkster Prädiktor für PÜWE, gefolgt von der Verabreichung eines postoperativen Opioides und dem Nichtraucherstatus (8, 30).

Bezüglich des Opioidesinsatzes gibt es vor allen Dingen Tieruntersuchungen und Studien zu intraoperativ, weniger zur postoperativ verabreichten Opioiden. In einer aktuellen Studie zu PÜE betrug die OR des Einsatzes von postoperativen Opioiden 2,1 (36). Weiterhin hatten Cohen et al in einer Multicenterstudie (8) erstmals mittels logistischer Regressionsanalyse zeigen können, dass Nichtraucher circa zwei mal häufiger an postoperativer Übelkeit und Erbrechen leiden als Raucher. Dies wurde in einer finnischen Studie bestätigt (30) und konnte in der vorliegenden Arbeit erneut gezeigt werden.

Apfel et al untersuchten in ihrer Studie an 2220 Patienten die Abschätzbarkeit von PE anhand eines Scores und gelangten unter anderem zu dem Ergebnis, dass auch eine lange Narkosedauer ein Prädiktor für PE sei (9). Zu dem gleichen Ergebnis waren auch Cohen et al gekommen, die zwar unterschiedliche Zielkriterien definierten, jedoch sowohl für Übelkeit (welche in deren Untersuchung als Würgen und Übelkeit definiert war) als auch für Erbrechen eine lange Narkosedauer als Risikofaktor herausstellten (8). Die vorliegenden Daten der Studie bestätigten erneut dieses Faktum. Eine lange Narkosedauer erhöhte das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen. Eine Ausnahme schien das frühe postoperative Intervall zu sein. Hier erbrachte die multivariate Analyse keine signifikante Risikozunahme für PE, das heißt eine lange Narkosedauer führte vor allem in der Spätphase zu postoperativer Emesis.

Es gibt weitere Arbeiten, in denen als Zielkriterien PÜ und PE getrennt untersucht wurden. Stadler et al (40) untersuchten diesbezüglich Risikofaktoren und fanden das weibliche Geschlecht und den Nichtraucherstatus als Prädiktor für beide Zielkriterien. Allerdings waren die PÜE-Anamnese oder Reisekrankheit, der BMI und die OP-Dauer weder für PÜ noch PV prädiktiv. Das untersuchte Kollektiv umfasste jedoch bei der Anzahl der in das Modell eingehenden Variablen nur 671 Patienten. Angaben zum Einsatz von postoperativen Opioiden wurden nicht gemacht. In der Arbeit von Apfel et al (9) wurden verschiedene Risikofaktoren für postoperatives Erbrechen genannt, zu denen das weibliche Geschlecht, die PÜE-Anamnese oder Reisekrankheit, der Nichtraucherstatus und die OP-Dauer gehörten.

Dies entspricht in der vorliegenden Arbeit dem Zielkriterium PE, worin das weibliche Geschlecht und der Nichtraucherstatus erneut als Risikofaktor für PE bestätigt wurden. Die Risikofaktoren für Übelkeit und für Erbrechen waren zwar überwiegend dieselben, es fiel jedoch auf, dass bezüglich der frühen postoperativen Übelkeit der Faktor postoperativer Opioideneinsatz und weibliches Geschlecht annähernd gleich stark waren. Dies ist insofern ein neuer Aspekt, als bisher eine Untersuchung der Risikofaktoren in Bezug auf frühes und spätes postoperatives Intervall nicht erfolgte. Auch spielten die postoperativen Opioide für PE im frühen Zeitraum keine Rolle, was hier den Unterschied zwischen Übelkeit und Erbrechen noch unterstreicht.

Als weitere Risikofaktoren, die bisher nicht durch Daten belegt sind, wurden in der vorliegenden Arbeit die Anamnese der Patienten in Bezug auf PÜE und die Reisekrankheit untersucht. Für den postoperativen Zeitraum von 24 Stunden ergab sich ein signifikant erhöhtes Risiko für PÜWE sowohl bei einer positiven PÜE-Anamnese als auch für die Häufigkeit des Auftretens in der Vergangenheit. Jedoch war das Kollektiv mit

hoher Anzahl an PÜE in der Anamnese sehr klein. Die Anzahl der Vornarkosen wurde unterschiedlich angegeben, dabei gab es einige Extremwerte.

So ist es sicherlich ein Unterschied, ob ein Patient nach zehn durchgemachten Narkosen ein Mal erbrochen hat oder nach einer Narkose ein Mal. Andererseits hat ein Patient ohne Vornarkosen eine negative PÜE-Anamnese, genauso wie ein Patient der bereits einige Vornarkosen hatte, ohne dabei PÜE erlitten zu haben. Trotzdem werden beide ein unterschiedliches Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen haben.

Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, beide Kriterien eines Patienten in die Beurteilung mit einzubeziehen. Es wurde ein Verhältnis gebildet, das sich aus der Anzahl von PÜE in der Anamnese dividiert durch die Anzahl der Vornarkosen errechnete. Um einen praxisnahen Wert zu erzielen, wurde aus dem Ergebnis ein Prozentwert gebildet und dann alle Prozentwerte gemäß 25 %-Schritten in vier Kategorien aufgeteilt.

Im multivariaten Modell fiel sowohl in der Kreuztabellierung als auch der Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang dieses Quotienten mit einem erhöhten Risiko für PÜWE, PÜ und PE auf. Die Regressionsanalyse schloss einen Wert unter 25 % aus. Es handelte sich dabei überwiegend um Patienten mit nur einem Mal PÜE in der Anamnese bei großer Anzahl von stattgehabten Narkosen. Diese Patienten hatten zwar im Vergleich zur Referenzgruppe (Patienten ohne Vornarkosen) eine erhöhte Inzidenz an PÜWE, doch handelte es sich im Gruppenvergleich um ein Kollektiv, das nur etwa ein Drittel der Größe der Vergleichsgruppe erreichte. In der

Literatur gibt es keine vergleichbaren Aussagen, da dies die erste Studie ist, die auf diese Weise Informationen zur Anzahl von PÜE in der Anamnese in Bezug auf die Anzahl der Vornarkosen mit in die Auswertung einbezog.

Die Reisekrankheit wurde getrennt von der PÜE-Anamnese untersucht. Als Risikofaktor zeigten sich signifikante Werte für die Reisekrankheit, die jedoch geringer waren als für die PÜE-Anamnese. Bezüglich PE für alle untersuchten Zeiträume und PÜWE für das frühe postoperative Intervall zeigte die Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss. Sie wird damit nach wie vor als Risikofaktor für postoperative Übelkeit und Erbrechen bestätigt, doch scheint die Rolle der Reisekrankheit klinisch weitaus weniger wichtig zu sein als die PÜE-Anamnese des Patienten.

Zur Adipositas als Risikofaktor existieren unterschiedliche Angaben. Zunächst gab es in älteren Studien die Aussage, adipöse Patienten würden aufgrund einer Anästhetikaspeicherung im Fettgewebe vermehrt zu PÜE neigen. Dafür konnte jedoch nie ein gesicherter Nachweis geführt werden. 1987 konnten Muir et al (41) in ihrem Kollektiv von 780 Patienten den BMI nicht mit PÜE assoziieren. Letztendlich erfolgte die Widerlegung in einer großen epidemiologischen Untersuchung an circa 16000 Patienten, die den BMI als Risikofaktor mittels multivariater Analyse ausschließen konnte (8).

In der vorliegenden Studie wurde der BMI als metrische Variable mit in das multivariable Modell eingegeben und erreichte jeweils für das späte Intervall und für den gesamten Beobachtungszeitraum für alle Zielkriterien einen signifikanten Wert, der jedoch knapp unter eins lag. Dies bedeutet – entgegen allen bisherigen Hypothesen - tendenziell eine Reduktion des Risikos, die aber ohne klinische Relevanz ist.

5.3.2 Antiemetische Strategien

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verabreichung von Luft im Vergleich zu Lachgas als Supplement zum Anästhetikum sowie Propofol im Vergleich zur Gabe von volatilen Anästhetika untersucht. Beide Strategien führten zu einer Risikoreduktion für PÜWE, PÜ und PE. Am ausgeprägtesten war dieser Effekt in der postoperativen Frühphase für Emesis. Auch für PÜWE und PÜ fiel eine bessere Wirksamkeit jeweils in den Frühphasen auf. Der Einsatz von Lachgas erhöhte also das Risiko für PÜWE, PÜ und PE, und zwar sowohl in Kombination mit volatilen Anästhetika als auch im Einsatz mit Propofol.

Immer wieder wurde in der Literatur die Frage nach den Gründen gestellt, wenn Lachgas als Risikofaktor für PÜE angeführt wurde. Pathophysiologisch kämen verschiedene Ursachen in Frage, z.B. eine durch Lachgas direkt induzierte Erhöhung der dopaminergen Aktivität (42) oder eine Beeinflussung des Mittelohrdruckes (43). Eine intestinale Distension wurde aufgrund von Tierexperimenten (44) diskutiert, konnte aber bei Laparoskopien nicht nachgewiesen werden (45, 46). Nach wie vor ist der Mechanismus ungeklärt und die Datenlage kontrovers. Es gibt Studien, die die Interaktion von Lachgas und PÜE untersuchten, die jedoch auf kleiner Stichprobengröße basierten (47), wohingegen größere Studien keinen Unterschied nachweisen konnten (41, 48). Für den emetogenen Effekt von Lachgas sprechen Metaanalysen von Divatia et al (49) und Tramer et al (32). Letztere zeigten in ihrer Analyse randomisierter kontrollierter Studien, dass das Weglassen von Lachgas nur dann zu einer signifikanten Reduktion von PE im frühen (bis sechs Stunden postoperativ) und späten Intervall (bis 48 Stunden postoperativ) führte, wenn es sich um Hochrisikopatienten handelte.

Mehrfach wurde in der Literatur beschrieben, dass Propofol zur Narkoseaufrechterhaltung zu einer Reduktion von PÜ und PE (5, 47, 50-53) führte. Andererseits gab es auch Negativergebnisse, wobei es sich um sehr spezielle Kollektive wie z.B. Strabismusoperationen an Kindern handelte und somit nicht auf ein allgemeines Patientengut in der täglichen Praxis geschlossen werden kann (54, 55). Auch in Metaanalysen wurde der positive Effekt von Propofol gegenüber inhalativen Anästhetika herausgestellt (31, 56). Nach Tramer et al (56) waren klinisch relevant reduzierte Erbrechensinzidenzen lediglich in der frühen postoperativen Phase nachweisbar, was entsprechend mit einer „number-needed-to-treat“ (NNT) von kleiner als 5 angegeben wurde. Außerdem gab die Datenlage einen Benefit von Propofol nur dann wieder, wenn es sich um ein Kollektiv mit einer mindestens 20 bis 60 prozentigen Erbrechenswahrscheinlichkeit handelte. Propofol als Einleitungsanästhetikum konnte als Prophylaxe gegen PÜE nicht empfohlen werden.

Deutlich demonstrierten auch die Daten von Sneyd eine Reduktion von PÜE durch Propofol (31) und zwar unabhängig von der Art des Einleitungsanästhetikums, der Verwendung von Lachgas oder Luft, dem Alter der Patienten oder dem Gebrauch von postoperativen Opioiden. Als Zielkriterien waren PÜ, PV und PÜWE untersucht worden und zeigten beständige Ergebnisse für alle drei Variablen, lediglich konnte dort ein Vergleich zwischen frühem und spätem Intervall wegen insuffizientem Datenmaterial nicht geführt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich letztlich mit beiden Metaanalysen. So zeigte Propofol seine prophylaktische Wirkung für alle Zielkriterien im 24-Stunden-Intervall, eine Überlegenheit wurde in der postoperativen Frühphase deutlich vor allem in Bezug auf postoperative

Emesis. Auf das entsprechende späte Intervall schien es keinen signifikanten Einfluss zu haben.

Trotzdem ist bis heute unklar, ob dieser Effekt einer direkten antiemetischen Wirkung des Propofol zuzuschreiben ist, oder ob es sich dabei um den Nutzen des Weglassens der inhalativen Anästhetika handelt. Eine direkte antiemetische Potenz ist eher unwahrscheinlich (57, 58), ein Nachweis dafür wie ihn Borgeat et al (59) führten, erscheint als Argument ungeeignet, da ein sedierender Effekt des Propofol ebenso für die Ergebnisse verantwortlich gemacht werden kann. So wird auch der Einsatz von Sedativa zur Verhinderung oder Reduktion von chemotherapieinduziertem Erbrechen in der onkologischen Praxis empfohlen. Weiterhin spricht die niedrigere Inzidenz von PÜE nach Regionalverfahren (8, 11, 60) im Vergleich zu Allgemeinanästhesien eher für den Nutzen des Verzichtens auf volatile Anästhetika.

Es war weiterhin ein Anliegen der Multicenter-Studie, den Effekt von Remifentanil gegenüber Fentanyl auf das Verhalten von PÜE zu untersuchen. Remifentanil ist eine neue kurzwirksame Substanz, die am μ -Opioid-Rezeptor angreift. Durch ihren extrahepatischen Metabolismus durch unspezifische Gewebs- und Serumesterasen hat es unabhängig von der Infusionsdauer eine extrem kurze Halbwertszeit von etwa drei Minuten, und eine Clearance von circa 3 l/min. Als Nebenwirkungen werden Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, Muskelrigidität und Pruritus beschrieben (61). Als sehr junge Substanz im anästhesiologischen Einsatz wurde sie bisher in wenigen Studien (62-64) berücksichtigt, aber noch weniger Studien verglichen Remifentanil mit einem anderen Opioid zur intraoperativen Analgesie im Bezug auf PÜE. An Kindern bei Strabismusoperationen

untersucht (64, 65), zeigte es im Vergleich zu Alfentanil kein besseres Ergebnis bezüglich PE.

In der vorliegenden Arbeit konnten erstmals Aussagen über den Vergleich zwischen Remifentanil und Fentanyl als intraoperatives Analgetikum und dessen Risiko bezüglich PÜE gemacht werden. Dabei zeigte sich in keiner der Untersuchungen zu den verschiedenen Zielkriterien PÜ, PE und PÜWE eine signifikante Risikoreduktion.

5.3.3 Antiemetika

Zur Prophylaxe und Therapie von PÜE stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Ondansetron gehört zur Gruppe der 5-HT₃-Antagonisten, ihre Wirkung beruht auf der selektiven Blockade peripherer und zentraler Serotonin-Rezeptoren vom Typ 3. Ihr Nebenwirkungsspektrum unterscheidet sich von dem der anderen Antiemetika dadurch, dass ein verzögertes Erwachen aus der Narkose, extrapyramidale Nebenwirkungen oder Angstzustände nicht auftreten. Jedoch wurde von erhöhten Leberenzymen bzw. Kopfschmerzen berichtet (11).

Zur Prophylaxe von PÜE werden derzeit Dosierungen von 4 – 8 mg intravenös empfohlen. Dies beruht vor allem auf den Ergebnissen von verschiedenen Studien zu chemotherapieinduzierten und radiotherapieinduzierten Erbrechen, die Russell und Kenny in ihrer Arbeit zusammenfassten (13). Zum Gebrauch in der Anästhesie gab es verschiedene Studien, die die Effektivität gegenüber Placebo testeten (66-68). Kovac und Kollegen (67) beschrieben in einer großen Multicenterstudie als optimale Dosis 4 mg Ondansetron, welches im Vergleich zu 8 mg weniger Nebenwirkung bot, beide Dosierungen waren effektiv im Vergleich zu Placebo. In einer systematischen Metaanalyse fasste Tramer (69) verschiedene Studien

zusammen. Dabei wurde eine bessere Wirkung gegen Erbrechen als gegen Übelkeit genannt. In einer anderen Metaanalyse von Tramer und Kollegen (17) war bereits 1997 eine ähnliche Aussage getroffen worden. Es waren hier die Wirkungen von Ondansetron in 4 mg und 8 mg Dosierungen auf frühe und späte postoperative Übelkeit und Erbrechen untersucht worden. Dabei zeigten nur die Studien mit einer Dosierung von 4 mg eine konsistente und klinisch relevante Verbesserung der PÜE-Inzidenz im Vergleich zu Placebo. Der Effekt gegen Erbrechen war besser als gegen Übelkeit, die Resultate für die frühen Intervalle (bis sechs Stunden postoperativ) waren jeweils besser als für die späten Intervalle (bis 48 Stunden postoperativ).

Die gleiche Dosierung von Ondansetron wurde in der vorliegenden Multi-center-Studie verabreicht. Dabei zeigte die multivariate Analyse eine signifikante Risikoreduktion für alle drei Nebenwirkungen in den untersuchten Zeiträumen. Für PÜWE und PÜ innerhalb 24 Stunden schien es den beiden anderen Substanzen tendenziell überlegen zu sein. Im Vergleich früh versus spät und PE gegenüber PÜ schien es etwa gleich wirksam. Dies steht sowohl im Gegensatz zu der geringeren Wirksamkeit gegenüber PÜ versus PE aus der oben genannten Metaanalyse, als auch die untersuchten Zeiträume eher gegenteilige Ergebnisse ergaben. Jedoch waren in der Metaanalyse von Tramer die Zeitintervalle für früh und spät anders definiert worden.

Droperidol ist ein Butyrophenon-Neuroleptikum, dessen Hauptwirkung auf der zentralen Dopaminrezeptorblockade beruht. Es kann sowohl oral als auch intramuskulär und intravenös verabreicht werden. Nach intravenöser Gabe hat es eine Plasmahalbwertszeit von circa zwei Stunden und eine Clearance von circa 15 ml/min/kg (2).

Zahlreiche Studien verglichen Droperidol mit Placebo und fanden eine statistisch signifikante Reduktion von PÜWE sowohl zu Beginn als auch am Ende eines operativen Eingriffes verabreicht (2). In jüngeren Studien wurde die Wirksamkeit mit der des Ondansetron verglichen (70, 71). Kontroverse Daten finden sich in Bezug auf die einzusetzende Dosis, eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung oder Dosis-Nebenwirkungsbeziehung konnte nicht gefunden werden (2). Selbst bei niedrigen Dosierungen sind Blutdruckabfälle, Müdigkeit, Sedierung, verzögertes Aufwachverhalten und extrapyramidalmotorische Störungen beschrieben worden (72). Im Gegensatz zu den früher hohen Dosierungen wird es heute zur Prophylaxe von PÜE in geringeren Mengen angewendet (0,25 – 5 mg). Die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete Dosierung scheint 1,25 mg zu sein (11). Ende 2001 kam es zu einer „Black Box Warning“ der Food and Drug Administration (FDA). Darin wurde auf möglicherweise auftretende kardiale Arrhythmien während der Verabreichung des Medikamentes auch in niedrigen Dosen hingewiesen (73). Aus diesem Grund wird Droperidol zunehmend weniger eingesetzt.

In der vorliegenden Studie wurde eine Dosis von 1,25 mg verwendet. Dabei war die Wirkung insgesamt gegen PE besser als gegen PÜ und PÜWE, deutlich wurde jedoch der Unterschied zwischen dem frühen und späten postoperativen Intervall: Hier überwog klar der Vorteil im Bezug auf das frühe Intervall. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Fortney et al (70), welche zwei verschiedene Dosierungen Droperidol mit 4 mg Ondansetron über zwei und 24 Stunden untersuchten. Auch Eberhart et al (74) fanden in ihrer Metaanalyse eine bessere Wirksamkeit des Droperidol gegen frühe postoperative Übelkeit und Erbrechen.

Als drittes Antiemetikum wurde in der vorliegenden Studie Dexamethason eingesetzt. Dabei handelt es sich um ein Glukokortikoid, das aus der Anwendung bei chemotherapieinduzierten Erbrechen (75) bekannt ist. Auch in der PÜE-Prophylaxe liegen positive Ergebnisse über seine Wirksamkeit vor (76, 77), welche vor allem in der späten postoperativen Phase besser schien (18). In einer Studie von Wang et al (15) wurde eine bessere Wirksamkeit gefunden, wenn 10 mg Dexamethason mit Einleitung der Anästhesie verabreicht wurden im Vergleich zum Anästhesieende. Die mittlerweile übliche Dosierung beträgt 8 mg intravenös, der exakte Wirkungsmechanismus ist bisher ungeklärt, signifikante Nebenwirkungen sind nicht beschrieben worden (18).

In der vorliegenden Studie wurden 4 mg Dexamethason zu Beginn der Narkose appliziert. Dexamethason bot jeweils im späten Intervall im Vergleich zu Ondansetron und Droperidol die niedrigste OR und zeigte damit eine bessere Risikoreduktion für PÜ, PE und PÜWE. Diese bessere Wirksamkeit im späten postoperativen Intervall beruht wahrscheinlich auf seiner Pharmakokinetik mit einem Wirkmaximum nach circa zwei Stunden und einer Wirkdauer von 48 Stunden (14, 78).

Einige Studien untersuchten die Wirkung von Antiemetika-Kombinationen (14, 16, 79, 80) und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eberhardt et al (80) verglichen Droperidol mit dem 5-HT₃-Antagonisten Dolasetron und fanden keine Wirkungsverbesserung durch die Kombination der beiden Substanzen, wobei die einzelnen Medikamente innerhalb 24 Stunden in etwa die gleiche Reduktion von PÜE zeigten (frei von PÜE mit Droperidol 89 %, Dolasetron 92 %, Kombination 89 % der Patienten). Triem et al (79) verabreichten Dolasetron oral und verglichen seine Wirkung mit Droperidol und einer Kombination aus beiden. Sie kamen zu einem ähnlichen Er-

gebnis. Sowohl die orale Gabe von Dolasetron als auch die intravenöse Applikation von Droperidol verringerte das Auftreten von PÜE. Eine Kombination erbrachte gegenüber der Einzelgabe der Substanzen keinen nachweisbaren Vorteil. Beide Studien wurden jedoch im Hinblick auf ein bestimmtes Klientel an einer nur kleinen Stichprobe durchgeführt (148 Patienten zur Kataraktoperation bzw. 80 Patientinnen zur Hysterektomie).

In einer anderen Studie evaluierten McKenzie und Kollegen (16) eine Kombination von 4 mg Ondansetron und 8 mg Dexamethason gegenüber der Verabreichung von Ondansetron alleine. Dabei wurden als Zielkriterien Übelkeit und Erbrechen untersucht. Es fanden sich bessere Ergebnisse für die Kombination, bei deren Einsatz 52 % der Patienten gegenüber 38 % frei von Emesis waren. Übelkeit wurde anhand einer verbalen Analogskala von 0 bis 10 cm gemessen. Hierfür waren die gemessenen Scores nach zwei und 24 Stunden in der Kombinationsgruppe niedriger im Vergleich zur Ondansetrongruppe, eine Absolutzahl zu PÜ war nicht angegeben.

Splinter und Mitarbeiter (14) kamen zu dem Ergebnis, dass die Kombination von Dexamethason (150 µg/kg) und niedrig dosiertem Ondansetron (50 µg/kg) Erbrechen signifikant besser reduzierte als die Gabe von hochdosiertem Ondansetron (150 µg/kg) alleine. Dies war an 200 Kindern zur Strabismusoperation untersucht worden. In einer quantitativen systematischen Analyse von Henzi et al (18) war die Risikoreduktion von PÜE mit einer Kombination aus einem 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason besser als mit der Gabe eines 5-HT₃-Antagonisten alleine. So gilt deren Kombination derzeit als effektivstes Prophylaxeregime gegen PÜE (81).

In der vorliegenden Studie wurde eine Kombination der verschiedenen Antiemetika zwar nur exemplarisch für PÜWE innerhalb 24 Stunden

untersucht, die These der besseren Wirkung jedoch bestätigt. Eine Kombination von zwei Substanzen führte zu einer signifikanten Reduktion des Risikos gegenüber der Anwendung einer Monosubstanz. Das Hinzufügen der dritten Substanz erbrachte eine noch weitere, aber begrenzte Risikoreduktion. Im multivariaten Modell wurden die Kombinationen nicht mit untersucht, da dies den Rahmen dieser Arbeit überschritten hätte.

5.3.4 Interaktionen

Im dritten Teil der vorliegenden Studie wurde geprüft, ob zwischen den Risikofaktoren und den Antiemetika und antiemetischen Strategien eventuelle Interaktionen vorlagen. In der Literatur wurden bisher verschiedene solcher Interaktionen beschrieben (19, 20, 82), obgleich sich diese nur zum Teil mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit decken. So berichteten Scholz et al (82) von einer signifikanten antiemetischen Wirkung von 4 mg Ondansetron und 2 mg Tropisetron nur bei Frauen, wohingegen sich deren Wirkung bei Männern nicht von der Placebowirkung unterschied. Dies wurde in einer prospektiven Studie an 842 Patienten untersucht. In einer anderen Studie von Pearman und Kollegen (83) wurde die antiemetische Wirkung von 4 mg Ondansetron an 468 Männern untersucht. Dabei konnte eine signifikante antiemetische Wirkung herausgestellt werden.

In der vorliegenden Studie wirkte Ondansetron effektiv bei Männern und Frauen. Zum ersten Mal konnte jedoch bei großer Fallzahl nachgewiesen werden, dass das Geschlecht einen Einfluss auf Droperidol hat. Für die Zielkriterien PÜWE und PÜ konnte für alle untersuchten Zeiträume gezeigt werden, dass der Einsatz von Droperidol als antiemetische Prophylaxe bei Männern keine Wirkung zu haben scheint. Dies galt zwar nicht für Emesis, jedoch muss berücksichtigt werden, dass die geringe Fallzahl für PE im

Vergleich zu den anderen beiden Zielvariablen die ohnehin schon kleine Stichprobe an Männern zusätzlich verringert. Dieser Einfluss des Geschlechtes auf Droperidol sollte daher in einer separaten Studie bestätigt werden, da er klinisch relevante Konsequenzen für die Auswahl von Antiemetika in Abhängigkeit vom Geschlecht haben könnte.

Eine ähnliche Beziehung bot Dexamethason im Einsatz bei Patienten mit postoperativ verabreichtem Opioid. Dexamethason senkte die Rate für PÜ und PÜWE im späten postoperativen Intervall signifikant gegenüber der Vergleichsgruppe. Bei den Patienten ohne postoperativ verabreichtes Opioid war zwar durch Dexamethason eine Reduktion des Risikos für PÜWE festzustellen, diese war aber nicht signifikant. Des Weiteren war die Stichprobengröße von Patienten mit der entsprechenden postoperativen Nebenwirkung nur klein (siehe Tabelle 7). Es könnte sich hier also um eine zufällige Interaktion gehandelt haben. Gegen einen Zufall spricht jedoch, dass sich der Einfluss der postoperativen Opioide auf Dexamethason bei je zwei Zielkriterien nachweisen ließ. Auf jeden Fall spielt die Gabe eines Opioides als Risikofaktor per se eine Rolle, weiterhin könnten auch eventuelle Überlegungen in Bezug auf den Einsatz bestimmter Antiemetika notwendig sein. Auch hier wäre vor dem Anstellen solcher Überlegungen die klinische Relevanz anhand von gezielten Studien zu überprüfen.

Ähnliches fand sich beim Einsatz von Propofol gegenüber volatilen Anästhetika. Hier gab es im späten Intervall bei den Patienten, die postoperativ kein Opioid erhalten hatten, eine signifikante Reduktion der Inzidenz von PÜ und PÜWE im Vergleich zu denen, die postoperativ ein Opioid bekommen hatten. Auch hier ist zu bedenken, dass die Stichprobe jeweils klein war (siehe Tabelle 6). Außerdem könnten noch andere Einflüsse von Bedeutung sein: Zum Beispiel könnten Patienten in der späten postopera-

tiven Phase Opioide erhalten haben, welche dann Übelkeit, Würgen oder Erbrechen induzierten und den positiven Effekt des Propofol gegenüber Narkosegas maskierten. Wurden jedoch keine postoperativen Opioide verabreicht, kam der positive Effekt des Propofol zum tragen. Daraus die Interaktion zu folgern, Propofol wirke besser antiemetisch bei Patienten ohne postoperativ verabreichtes Opioid, wäre falsch.

Im multivariaten Modell war auch ein Einfluss der Narkosedauer auf Dexamethason aufgefallen. Dabei schien Dexamethason bei langer Narkosedauer eine geringere Wirksamkeit als bei kurzer Narkosedauer zu besitzen. In der Kreuztabelle ließ sich dieser Zusammenhang aber nicht bestätigen.

5.4 Schlussfolgerung

Als erste große Multicenter-Studie mit faktoriellem Design bot diese Studie die Möglichkeit, prospektiv multiple Fragen zum Thema postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen zu untersuchen. Dabei wurden bekannte Fakten bestätigt, vermutete Thesen überprüft und neue Theorien und Fragen aufgeworfen.

Es wurde bestätigt, dass die wesentlichen Risikofaktoren für eine postoperative Nebenwirkung wie Übelkeit, Würgen oder Erbrechen nach Narkose das weibliche Geschlecht, die Verwendung von postoperativen Opioiden, der Nichtraucherstatus und die Narkosedauer sind. Im Rahmen der PÜE-Anamnese eines Patienten erscheint es sinnvoll, die Häufigkeit einer solchen Nebenwirkung in Bezug auf stattgehabte Narkosen mit einzu- beziehen. Beim Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren ist eine Prophylaxe sinnvoll, da dadurch eine signifikante Reduktion von PÜWE, PÜ oder PE erreicht werden kann.

Dies ist durch die Verwendung von Propofol und/oder Luft gegenüber Narkosegas und Lachgas vor allem in der postoperativen Frühphase möglich. Die Wahl des Opioides zur intraoperativen Analgesie scheint dabei keine Rolle zu spielen. Die untersuchten Antiemetika Ondansetron, Dexamethason und Droperidol sind sowohl als Mono- als auch als Kombinationsprophylaxe wirksam. Jedoch scheint das Geschlecht Einfluss auf die Wirkung von Droperidol zu haben, was bei der Auswahl des Antiemetikums entsprechend berücksichtigt werden sollte.

6. Zusammenfassung

Postoperative Übelkeit, postoperatives Erbrechen und/oder die Kombination aus beidem (PÜE) stellen seit vielen Jahren ein komplexes Problem dar, welches bei operativen Eingriffen in Allgemein- und Regionalanästhesie auftreten kann. Die Bezeichnung postanästhesiologische Übelkeit und/oder Erbrechen wäre daher ein treffenderer Begriff. Die vorliegende Arbeit untersuchte zum ersten Mal, inwieweit die Wirksamkeit von drei verschiedenen Antiemetika und drei antiemetischen Strategien von individuellen Risikofaktoren der Patienten abhängt. Des Weiteren wurde die Wirksamkeit der Kombinationen der eingesetzten Antiemetika untersucht.

In einer großen randomisierten kontrollierten Studie mit mehrfach faktoriellem Design wurden 5002 Patienten mit erhöhtem Risiko für PÜE für sechs verschiedene Faktoren randomisiert: Propofol gegenüber volatilen Anästhetika, Lachgas versus Luft und Remifentanyl versus Fentanyl, Ondansetron gegenüber Kontrolle, Dexamethason versus Kontrolle und Droperidol versus Kontrolle. Dies führte zu einer Gesamtzahl von 64 Kombinationen. Alle eingeschlossenen Patienten wurden auf die Zielkriterien postoperative Übelkeit (PÜ), postoperative Emesis (PE) und postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen (PÜWE) untersucht. Die Auswertungen dieser Zielvariablen erfolgten jeweils für ein frühes (bis zweite Stunde postoperativ), ein spätes Intervall (dritte bis 24. Stunde postoperativ) sowie den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Stunden.

Als wichtigste Risikofaktoren für die Nebenwirkungen postoperative Übelkeit, Würgen und Erbrechen nach einer Allgemeinanästhesie zeigten sich das weibliche Geschlecht, die Verwendung von postoperativen Opioiden, der Nichtraucherstatus und die Narkosedauer. Dies galt für den Zeitraum

bis zwei Stunden nach Narkose, von der dritten bis 24. Stunde und den gesamten Beobachtungszeitraum. Im Rahmen der PÜE-Anamnese eines Patienten stellte sich ein Quotient aus der Anzahl der PÜE bei Vornarkosen dividiert durch die Anzahl der stattgehabten Narkosen als signifikanter Prädiktor für PÜWE heraus, wenn ein Wert von 0,25 überschritten wurde. Dieser Quotient wurde erstmals ermittelt, um sowohl das Vorliegen von Vornarkosen als auch die Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und/oder Erbrechen in der Anamnese mit einzubeziehen. Der Body-mass-Index ergab kein klinisch relevantes Risiko.

Eine signifikante Reduktion von PÜWE, PÜ oder PE konnte durch die Verwendung von Propofol und/oder Luft gegenüber Narkosegas und Lachgas vor allem in der postoperativen Frühphase erreicht werden. Die Wahl des Opioides zur intraoperativen Analgesie spielte bezüglich der Inzidenz der untersuchten Nebenwirkungen keine Rolle. Die Antiemetika Ondansetron, Dexamethason und Droperidol waren sowohl als Mono- als auch als Kombinationsprophylaxe wirksam, dabei wirkten bezüglich des 24-Stunden-Intervalls für PÜWE die Kombinationen besser als die Monoprophylaxe, die Dreifachkombination war besser wirksam als die Zweifachkombinationen. Dexamethason bot für alle Nebenwirkungen eine schlechtere Wirksamkeit im frühen aber bessere Wirksamkeit im späten postoperativen Intervall. Demgegenüber zeigte Droperidol für alle Nebenwirkungen im frühen postoperativen Intervall eine bessere antiemetische Wirksamkeit gegenüber dem späten postoperativen Intervall.

Als wichtigstes Ergebnis wurde festgestellt, dass zwischen den antiemetischen Interventionen und den individuellen Risikofaktoren keine Interaktionen vorlagen. Eine Ausnahme ergab sich jedoch im Hinblick auf die Wirkung von Droperidol und dem Geschlecht: bei Männern konnte für

alle untersuchten Zeiträume keine signifikante Risikoreduktion für PÜ und PÜWE festgestellt werden. Zum ersten Mal zeigte dies, dass Droperidol bei Männern offenbar keine antiemetische Wirkung hatte, was jedoch in einer separaten Studie bestätigt werden sollte, da es klinisch relevante Konsequenzen für die Auswahl von Antiemetika in Abhängigkeit vom Geschlecht haben könnte.

7. Summary

Postoperative nausea, vomiting and/or both (PONV) following general or regional anesthesia (therefore postanesthetic nausea or vomiting would be a better description for these side effects) have been a complex problem for many years. The present study investigated for the first time whether the effectiveness of three different antiemetics and three antiemetic strategies is dependent on individual risk factors. It also looked on the effectiveness of the combination of the used antiemetics.

In a large randomized controlled trial (RCT) of factorial design 5002 patients at increased risk for PONV were randomised for six different factors, i. e. propofol versus volatile anesthetics, nitrogen oxide versus air, remifentanyl versus fentanyl, ondansetron versus none, dexamethasone versus none and droperidol versus none. This resulted in a total of 64 combinations. The study examined postoperative nausea, postoperative vomiting and postoperative nausea or retching or vomiting within an early (two hours), a late (third until 24th hour postoperative), and the whole postoperative period of 24 hours.

It was shown that the most important risk factors for PONV after general anesthesia were female gender, the use of postoperative opioids, the non-smoking status, and the duration of anesthesia. This applied for a period of two hours after anesthesia, from the third hour until 24th hour after anesthesia as well as for the whole period. The patients PONV-history was considered therefore a quotient was calculated of the number of PONV divided by the number of general anesthesia a patient had. This was done to take both factors into consideration, once if a patient had general anesthesia

in the past as well as how many times a patient had suffered from PONV. This quotient was a significant predictor for PONV, if a value of more than 0,25 was reached. The body mass index did not show any clinical relevance.

A significant reduction of PONV was seen especially in the early post-operative period when propofol and/or air instead of volatile anaesthetics and nitrous oxide were used. The application of either fentanyl or remifentanyl did not show any difference in the incidence of PONV. Ondansetron, dexamethasone and droperidol were effective alone or in combination. Within the 24 hour period a combination regimen showed better results versus a single drug, a triple combination was a better prophylaxis against PONV than a double combination. Dexamethasone was less effective in the early, but more effective in the late postoperative period. Conversely droperidol showed better antiemetic impact in the early postoperative period but less in the late period.

The most important finding was, with one exception - no interaction could be detected between the antiemetic interventions and patient specific risk factors, preventing a more individual and patient specific approach. However an interaction was found between droperidol and gender: in men there was no significant risk reduction for postoperative nausea and postoperative nausea or retching or vomiting within all investigated time intervals. So for the first time it was demonstrated, that droperidol was ineffective in male patients, which should be confirmed in separate studies because of the clinical relevance for the selection of an antiemetic drug depending on the sex.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASA-Klass.	American Society of Anesthesiologists Klassifikation
BIS	bispektraler Index
BMI	Body-mass-Index
CI	Konfidenzintervall
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
MAC	minimale alveoläre Konzentration
Max.	Maximum
Min.	Minimum
N ₂ O	Lachgas
O ₂	Sauerstoff
OP	Operation
OR	Odds ratio
P	Irrtumswahrscheinlichkeit
PE	postoperative Emesis
PÜ	postoperative Übelkeit
PÜE	postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen
PÜWE	postoperative Übelkeit oder Würgen oder Erbrechen
PV	postoperatives Erbrechen
RF	Risikofaktoren
Tab.	Tabelle
VAS	Visuelle Analog Skala

9. Literatur

1. Andrews PLR. Physiology of nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1992;69:2S-19S.
2. Rowbotham DJ. Current management of postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1992;69:46S-59S.
3. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1992;69:24S-32S.
4. Apfel CC, Roewer N. Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Fiktionen und Fakten. *Der Anaesthesist* 2000;49:629-641.
5. Jost U, Dorsing C, Jahr C, Hirschauer M. Propofol und postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen. *Der Anaesthesist* 1997;46:776-782.
6. Watcha MF. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting [editorial; comment]. *Anesthesiology* 2000;92:931-933.
7. Bardenheuer HJ, Traut F. Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1997;32:617-619.
8. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia* 1994;78:7-16.
9. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, et al. Postoperative vomiting. A score for its prediction after inhalational anaesthesia. *Der Anaesthesist* 1998;47:732-740.
10. Dick W, Schulte am Esch J. Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens - The little big problem - in der Anaesthesie. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1997;32:616.
11. Biedler A, Wilhelm W. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Der Anaesthesist* 1998;47:145-158.

12. Scholz J. Pharmakologie und klinische Erfahrung mit Serotonin-(5HT3)-Rezeptorantagonisten. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1997;32:626-628.
13. Russell D, Kenny GN. 5-HT3 antagonists in postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1992;69:63S-68S.
14. Splinter WM, Rhine EJ. Low-dose ondansetron with dexamethasone more effectively decreases vomiting after strabismus surgery in children than does high-dose ondansetron. *Anesthesiology* 1998;88:72-75.
15. Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI, Tang CS. The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia* 2000;91:136-9.
16. McKenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H. Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia* 1994;79:961-964.
17. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997;87:1277-1289.
18. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 2000;90:186-194.
19. Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1999;43:637-644.
20. Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for post-operative emesis: meta-analysis of its effectiveness in patients with and without a previous history of motion sickness. *European Journal of Anaesthesiology* 1999;16:556-564.
21. Eberhart LH, Lindenthal M, Seeling W, Gackle H, Georgieff M. [Dolasetron, droperidol and a combination of both in prevention of postoperative nausea and vomiting after extracapsular cataract

- extraction under general anesthesia]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999;34:345-9.
22. Kretz FJ. Postoperatives Erbrechen: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Kind. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1997;32:620-622.
 23. Hennes HJ. Prophylaxe und Behandlung der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens mit Tropisetron. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1997;32:628-631.
 24. Tryba M. Nausea and vomiting in the postoperative phase--how important are new treatment concepts? Editorial. *Der Anaesthesist* 1994;43:491-493.
 25. Raber M, Tryba M. Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Erwachsenen. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1997;32:623-626.
 26. Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 1994;49 Suppl:30-33.
 27. Carroll NV, Miederhoff PA, Cox FM, Hirsch JD. Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting. *Journal of Clinical Anesthesia* 1994;6:364-369.
 28. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998;42:495-501.
 29. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998;42:502-509.
 30. Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443-449.
 31. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or

- inhalational agents. *European Journal of Anaesthesiology* 1998;15:433-445.
32. Tramer MR, Moore A, McQuay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 1996;76:186-193.
 33. Apfel CC, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. A risk score for the prediction of postoperative vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1997;78:1-2.
 34. Apfel C, Korttila K, Abdalla M, et al. An International Multicenter Protocol to Assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a Controlled clinical Trial of a 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 factorial design (IMPACT). *Controlled Clinical Trials* 2003;24:736-751.
 35. Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, et al. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesthesia and Analgesia* 1999;88:83-90.
 36. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999;91:693-700.
 37. Backhaus KPD, Erichson BPD, Plinke WPD, Weiber RPD. *Multivariate Analysemethoden - Eine anwendungsorientierte Einführung*. Berlin: Springer Verlag, 2000.
 38. Korttila K. The study of postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1992;69:20S-23S.
 39. Rauch S, Apfel CC, L'bmann U, Sefrin P, Roewer N. Zeitliche Verteilung postoperativen Erbrechens bei Kindern und Erwachsenen. *Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie*, 1998:S165.
 40. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003;98:46-52.

41. Muir JJ, Warner MA, Offort KP, Buck CF, Harper JV, Kunkel SE. Role of Nitrous Oxide and Other Factors in Postoperative Nausea and Vomiting: a randomized and blinded Prospective Study. *Anesthesiology* 1987;66:513-518.
42. Murakawa M, Adachi T, Nakao S, Seo N, Shingu K, Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats - A possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia* 1994;78:376-381.
43. Blackstock D, Gettes MA. Negative pressure in the middle ear in children after nitrous oxide anesthesia. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:32-35.
44. Goldberg SL. Afferent pathways of nerves involved in vomiting reflex induced by distension of isolated pyloric pouch. *Am J Anesthesiol* 1999;99:156-159.
45. Abballe C, Camaioni D, Mascaro A, Boccardi M, Evangelista M. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: the use of nitrous oxide in the anesthetic mixture. *G Chir* 1993;14:493-495.
46. Taylor E, Feinstein R, White PF, Soper N. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is nitrous oxide contraindicated? *Anesthesiology* 1992;76:541-543.
47. Watcha MF, Simeon RM, White PF, Stevens JL. Effect of propofol on the incidence of postoperative vomiting after strabismus surgery in pediatric outpatients. *Anaesthesia* 1991;75:204-209.
48. Splinter WM, Roberts DJ, Rhine EJ, MacNeill HB, Komocar L. Nitrous oxide does not increase vomiting in children after myringotomy. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1995;42:274-276.
49. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996;85:1055-1062.
50. Apfel CC, Greim CA, Kranke P, Sefrin P, Roewer N. Propofol does more effectively reduce postoperative nausea and vomiting than volatile anaesthetics with droperidol. *Anesthesiology* 1998;89:52.

51. Borgeat A, Popovic V, Meier D, Schwander D. Comparison of Propofol and Thiopental/Halothane for Short-Duration ENT Surgical Procedures in Children. *Anesthesia and Analgesia* 1990;71:511-5.
52. Klockgether-Radke A, Junge M. Influence of propofol on postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Der Anaesthetist* 1995;44:755-760.
53. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR, III. Multimodal antiemetic management prevents early postoperative vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesthesia and Analgesia* 2000;91:1408-1414.
54. Tramer MR, Moore A. Prevention of vomiting after paediatric strabismus surgery: a systematic review using the numbers-needed-to-treat method. *British Journal of Anaesthesia* 1995;75:556-561.
55. Hamunen K, Vaalamo MO, Maunuksela EL. Does propofol reduce vomiting after strabismus surgery in children? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997;41:973-977.
56. Tramer MR, Moore A, McQuay H. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *British Journal of Anaesthesia* 1997;78:247-255.
57. Hvarfner A, Hammas B, Thorn SE, Wattwil M. The influence of propofol on vomiting induced by apomorphine. *Anesthesia and Analgesia* 1995;80:967-969.
58. Scuderi PE, D'Angelo R, Harris L, Mims GR, Weeks DB, James RL. Small-dose propofol by continuous infusion does not prevent postoperative vomiting in females undergoing outpatient laparoscopy. *Anesthesia and Analgesia* 1997;84:71-75.
59. Borgeat A, Wilder Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesthesia and Analgesia* 1992;74:539-541.
60. Borgeat A, Ekatodramis G, A. SC. Postoperative Nausea and Vomiting in Regional Anesthesia. *Anesthesiology* 2003;98:530-47.
61. Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. 1995;29:80-94.

62. Fish WH, Hobbs AJ, Daniels MV. Comparison of sevoflurane and total intravenous anaesthesia for daycase urological surgery FISH1999. *Anaesthesia* 1999;54:1002-1006.
63. Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, et al. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997;86:514-524.
64. Song D, White PF. Remifentanil as an adjuvant during desflurane anesthesia facilitates early recovery after ambulatory surgery. 1999;11:364-367.
65. Davis PJ, Lerman J, Suresh S, et al. A randomized multicenter study of remifentanil compared with alfentanil, isoflurane, or propofol in anesthetized pediatric patients undergoing elective strabismus surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1997;84:982-989.
66. Kenny GN, Oates JD, Leeser J, et al. Efficacy of orally administered ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a dose ranging study. *British Journal of Anaesthesia* 1992;68:466-470.
67. Kovac A, McKenzie R, O'Connor T, et al. Prophylactic intravenous ondansetron in female outpatients undergoing gynaecological surgery: a multicentre dose-comparison study. *European Journal of Anaesthesiology* 1992;9 Suppl 6:37-47.
68. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR. Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology* 1999;90:360-371.
69. Tramer MR. 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 Anaesthesiologica Scandinavica* 2001;45:4-13.
70. Fortney JT, Gan TJ, Graczyk S, et al. A comparison of the efficacy, safety, and patient satisfaction of ondansetron versus droperidol as antiemetics for elective outpatient surgical procedures. S3A-409 and S3A-410 Study Groups. *Anesthesia and Analgesia* 1998;86:731-738.
71. Koivuranta M, Laara E, Ranta P, Ravaska P, Alahuhta S. Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery in

- women. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997;41:1273-1279.
72. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, Phitayakorn P, Uy NT, Patel R. Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. *Anesth Analg* 1989;69:748-51.
 73. Scuderi P. Droperidol: Many Questions, Few Answers. *Anesthesiology* 2003;98:289-90.
 74. Eberhart LHJ, Morin AM, Seeling W, Bothner U, Georgieff M. Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien zum Einsatz von Droperidol zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie* 1999;34:528-536.
 75. Rich WM, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ. Methylprednisolone as an antiemetic drug during cancer chemotherapy- a pilot study. *Gynecol Oncol* 1980;9:193-8.
 76. Pappas AL, Sukhani R, Hotaling AJ, et al. The effect of preoperative dexamethasone on the immediate and delayed postoperative morbidity in children undergoing adenotonsillectomy. *Anesthesia and Analgesia* 1998;87:57-61.
 77. Wang JJ, Ho ST, Liu YH, et al. Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia* 1999;83:772-775.
 78. V. BdPIe, V. VfAe, V. BdAe, V. DGe. Rote Liste Arzneimittelverzeichnis für Deutschland: Rote Liste Service GmbH, Frankfurt, 2002.
 79. Triem JG, Piper SN, Maleck WH, Schenck A, Schmidt CC, Boldt J. Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach Hysterektomie mit oralem Dolasetron, intravenösem Dehydrobenzperidol (DHB) oder einer Kombination beider Substanzen. *Anaesth Intensivther Notf* 1999;34:340-344.
 80. Eberhart LH, Lindenthal M, Seeling W, Gackle H, Georgieff M. Dolasetron, Droperidol und deren Kombination zur Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen nach extrakapsulärer Cataractoperationen in Allgemeinanästhesie. *Anästhesiologie,*

Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie 1999;34:345-349.

81. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001;45:14-19.
82. Scholz J, Hennes HJ, Steinfath M, et al. Tropisetron or ondansetron compared with placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Anaesthesiology* 1998;15:676-685.
83. Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994;49 Suppl:11-15.

10. Anhang

Verwendete Formulare und Erfassungsbögen, Studienprofil

Anhang Nr. 2:

The European-Multi-Center-Study (EMCT2000) to Quantify the Benefits of Antiemetic Strategies

Präoperativer Erhebungsbogen

Center Code:

Patienteneigenschaften

Initialen (Vor-, Nachname) <input type="text"/>	Geschlecht <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> unbekannt	regelmäßiger Zyklus? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> postmenopausal <input type="checkbox"/> unbekannt	Beginn Menstruation: <input type="text"/>	ASA <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> unbekannt
Geburtsdatum (tt-mm-yy) <input type="text"/>		Pillename: <input type="text"/>		
Größe (cm) <input type="text"/>		Pillendosierung: <input type="text"/>		
Gewicht (kg) <input type="text"/>				

Raucher Status <input type="checkbox"/> Nichtraucher <input type="checkbox"/> leicht (< 10 Zig/T) <input type="checkbox"/> mäßig (10 - 19 Zig/T) <input type="checkbox"/> stark (> 20 Zig/T) <input type="checkbox"/> nicht berichtet	Reiseübelkeit <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> nicht berichtet <input type="checkbox"/> Angabe fehlt	Anzahl der vorangegangene VN <input type="text"/> Anzahl von PONV nach VN <input type="text"/>	Pat. Vermutung <input type="checkbox"/> kein PONV <input type="checkbox"/> weder noch <input type="checkbox"/> PONV <input type="checkbox"/> nicht berichtet
---	--	---	---

Kommentar

Vorerkrankungen

ICD10 #	verordn. Medikament (generic)	Dosierung mg/d	Applikation

STAI

State Answers	
State1	<input type="text"/>
State2	<input type="text"/>
State3	<input type="text"/>
State4	<input type="text"/>
State5	<input type="text"/>
State6	<input type="text"/>
State7	<input type="text"/>
State8	<input type="text"/>
State9	<input type="text"/>
State10	<input type="text"/>
State11	<input type="text"/>
State12	<input type="text"/>
State13	<input type="text"/>
State14	<input type="text"/>
State15	<input type="text"/>
State16	<input type="text"/>
State17	<input type="text"/>
State18	<input type="text"/>
State19	<input type="text"/>
State20	<input type="text"/>

Trait Answers	
Trait21	<input type="text"/>
Trait22	<input type="text"/>
Trait23	<input type="text"/>
Trait24	<input type="text"/>
Trait25	<input type="text"/>
Trait26	<input type="text"/>
Trait27	<input type="text"/>
Trait28	<input type="text"/>
Trait29	<input type="text"/>
Trait30	<input type="text"/>
Trait31	<input type="text"/>
Trait32	<input type="text"/>
Trait33	<input type="text"/>
Trait34	<input type="text"/>
Trait35	<input type="text"/>
Trait36	<input type="text"/>
Trait37	<input type="text"/>
Trait38	<input type="text"/>
Trait39	<input type="text"/>
Trait40	<input type="text"/>

Anhang Nr. 3:

Fragebogen zur Selbstbeschreibung

STAI-G Form X 1

Name _____ Mädchenname _____
 Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre
 Beruf _____ Geschlecht m/w
 Datum _____ Institution _____
 Uhrzeit _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt , d. h. in diesem Moment , fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren augenblicklichen Gefühlszustand am besten beschreibt.				
	ÜBERHAUPT NICHT	EIN WENIG	ZIEMLICH	SEHR
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, daß etwas schiefgehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4

Anhang Nr. 4:

Fragebogen zur Selbstbeschreibung

STAI-G Form X 2

Name _____ Mädchenname _____
 Vorname _____ Geburtsdatum _____ Alter _____ Jahre
 Beruf _____ Geschlecht m/w
 Datum _____ Institution _____
 Uhrzeit _____

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im allgemeinen fühlen.				
	FAST NIE	MANCHMAL	OFT	FAST IMMER
21. Ich bin vergnügt	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
28. Ich glaube, daß mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
29. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, daß ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4

Anhang Nr. 5:

The European-Multi-Center-Study (EMCT2000) to Quantify the Benefits of Antiemetic Strategies Postoperativer Erhebungsbogen (I)

Center:

Code:

Ankunft AWR: Initialen (Vor-,Nachn.) Geburtsdatum

Emetische Ereignisse

Zeitpunkt	Art des Ereignisses	assoziierte Sympt.	Auslöser	Antiemetikum	Menge in mg
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Würgen <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/> Schwindel <input type="checkbox"/> Drehschwindel <input type="checkbox"/> Geruch <input type="checkbox"/> Schwitzen <input type="checkbox"/> Zittern <input type="checkbox"/> Müdigkeit <input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Aufsitzen <input type="checkbox"/> Laufen <input type="checkbox"/> orale Aufnahme <input type="checkbox"/> n. Schmerzmed. <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Zofran <input type="checkbox"/> Fortecortin <input type="checkbox"/> DHBP <input type="checkbox"/> Vomex A <input type="checkbox"/> andere	<input type="text"/> Schwere der assoziierten Übelk. (VAS) während Ereign. 10 min später 30 min später
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Würgen <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/> Schwindel <input type="checkbox"/> Drehschwindel <input type="checkbox"/> Geruch <input type="checkbox"/> Schwitzen <input type="checkbox"/> Zittern <input type="checkbox"/> Müdigkeit <input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Aufsitzen <input type="checkbox"/> Laufen <input type="checkbox"/> orale Aufnahme <input type="checkbox"/> n. Schmerzmed. <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Zofran <input type="checkbox"/> Fortecortin <input type="checkbox"/> DHBP <input type="checkbox"/> Vomex A <input type="checkbox"/> andere	<input type="text"/> Schwere der assoziierten Übelk. (VAS) während Ereign. 10 min später 30 min später
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Würgen <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/> Schwindel <input type="checkbox"/> Drehschwindel <input type="checkbox"/> Geruch <input type="checkbox"/> Schwitzen <input type="checkbox"/> Zittern <input type="checkbox"/> Müdigkeit <input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Aufsitzen <input type="checkbox"/> Laufen <input type="checkbox"/> orale Aufnahme <input type="checkbox"/> n. Schmerzmed. <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Zofran <input type="checkbox"/> Fortecortin <input type="checkbox"/> DHBP <input type="checkbox"/> Vomex A <input type="checkbox"/> andere	<input type="text"/> Schwere der assoziierten Übelk. (VAS) während Ereign. 10 min später 30 min später
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Würgen <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Andere	<input type="checkbox"/> Schwindel <input type="checkbox"/> Drehschwindel <input type="checkbox"/> Geruch <input type="checkbox"/> Schwitzen <input type="checkbox"/> Zittern <input type="checkbox"/> Müdigkeit <input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Aufsitzen <input type="checkbox"/> Laufen <input type="checkbox"/> orale Aufnahme <input type="checkbox"/> n. Schmerzmed. <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Zofran <input type="checkbox"/> Fortecortin <input type="checkbox"/> DHBP <input type="checkbox"/> Vomex A <input type="checkbox"/> andere	<input type="text"/> Schwere der assoziierten Übelk. (VAS) während Ereign. 10 min später 30 min später

Schmerz Ereignisse

Zeitpunkt	Art d. Schmerzes	proviziert durch	Schmerzcharakter	Analgetikum	Opioid	Applikation	Epidurales Opioid:
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Wundschmerz <input type="checkbox"/> Halbschmerz <input type="checkbox"/> Rückenschmerz <input type="checkbox"/> anderer Schm.	<input type="checkbox"/> Atmen <input type="checkbox"/> Husten <input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Stehen <input type="checkbox"/> Sitzen <input type="checkbox"/> nichts	<input type="checkbox"/> permanent <input type="checkbox"/> kommend u. gehend <input type="checkbox"/> bei Bewegung <input type="checkbox"/> während Atmen <input type="checkbox"/> während Schlucken <input type="checkbox"/> nicht beschrieben	<input type="checkbox"/> Paracetamol <input type="checkbox"/> propacetamol <input type="checkbox"/> ketoprofen <input type="checkbox"/> Nalvaigin <input type="checkbox"/> Voltaren	<input type="checkbox"/> Dipidolor <input type="checkbox"/> oxycodone <input type="checkbox"/> Fentanyl <input type="checkbox"/> Morphin	<input type="checkbox"/> I.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> I.m. <input type="checkbox"/> PCA <input type="checkbox"/> rektal	Infusionsrate (ml/h) <input type="text"/> Bolus (ml) <input type="text"/> Summe (ml) <input type="text"/> Schwere d. Schmerz (VAS) während, 10 und 30 min später
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Wundschmerz <input type="checkbox"/> Halbschmerz <input type="checkbox"/> Rückenschmerz <input type="checkbox"/> anderer Schm.	<input type="checkbox"/> Atmen <input type="checkbox"/> Husten <input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Stehen <input type="checkbox"/> Sitzen <input type="checkbox"/> nichts	<input type="checkbox"/> permanent <input type="checkbox"/> kommend u. gehend <input type="checkbox"/> bei Bewegung <input type="checkbox"/> während Atmen <input type="checkbox"/> während Schlucken <input type="checkbox"/> nicht beschrieben	<input type="checkbox"/> Paracetamol <input type="checkbox"/> propacetamol <input type="checkbox"/> ketoprofen <input type="checkbox"/> Nalvaigin <input type="checkbox"/> Voltaren	<input type="checkbox"/> Dipidolor <input type="checkbox"/> oxycodone <input type="checkbox"/> Fentanyl <input type="checkbox"/> Morphin	<input type="checkbox"/> I.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> I.m. <input type="checkbox"/> PCA <input type="checkbox"/> rektal	Infusionsrate (ml/h) <input type="text"/> Bolus (ml) <input type="text"/> Summe (ml) <input type="text"/> Schwere d. Schmerz (VAS) während, 10 und 30 min später
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Wundschmerz <input type="checkbox"/> Halbschmerz <input type="checkbox"/> Rückenschmerz <input type="checkbox"/> anderer Schm.	<input type="checkbox"/> Atmen <input type="checkbox"/> Husten <input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Stehen <input type="checkbox"/> Sitzen <input type="checkbox"/> nichts	<input type="checkbox"/> permanent <input type="checkbox"/> kommend u. gehend <input type="checkbox"/> bei Bewegung <input type="checkbox"/> während Atmen <input type="checkbox"/> während Schlucken <input type="checkbox"/> nicht beschrieben	<input type="checkbox"/> Paracetamol <input type="checkbox"/> propacetamol <input type="checkbox"/> ketoprofen <input type="checkbox"/> Nalvaigin <input type="checkbox"/> Voltaren	<input type="checkbox"/> Dipidolor <input type="checkbox"/> oxycodone <input type="checkbox"/> Fentanyl <input type="checkbox"/> Morphin	<input type="checkbox"/> I.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> I.m. <input type="checkbox"/> PCA <input type="checkbox"/> rektal	Infusionsrate (ml/h) <input type="text"/> Bolus (ml) <input type="text"/> Summe (ml) <input type="text"/> Schwere d. Schmerz (VAS) während, 10 und 30 min später
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Wundschmerz <input type="checkbox"/> Halbschmerz <input type="checkbox"/> Rückenschmerz <input type="checkbox"/> anderer Schm.	<input type="checkbox"/> Atmen <input type="checkbox"/> Husten <input type="checkbox"/> Bewegung <input type="checkbox"/> Stehen <input type="checkbox"/> Sitzen <input type="checkbox"/> nichts	<input type="checkbox"/> permanent <input type="checkbox"/> kommend u. gehend <input type="checkbox"/> bei Bewegung <input type="checkbox"/> während Atmen <input type="checkbox"/> während Schlucken <input type="checkbox"/> nicht beschrieben	<input type="checkbox"/> Paracetamol <input type="checkbox"/> propacetamol <input type="checkbox"/> ketoprofen <input type="checkbox"/> Nalvaigin <input type="checkbox"/> Voltaren	<input type="checkbox"/> Dipidolor <input type="checkbox"/> oxycodone <input type="checkbox"/> Fentanyl <input type="checkbox"/> Morphin	<input type="checkbox"/> I.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> I.m. <input type="checkbox"/> PCA <input type="checkbox"/> rektal	Infusionsrate (ml/h) <input type="text"/> Bolus (ml) <input type="text"/> Summe (ml) <input type="text"/> Schwere d. Schmerz (VAS) während, 10 und 30 min später

Anhang Nr. 5:

Epidural Cocktail

Lokalanästhetikum	Epi/Opioid	Konzentration	Menge	Epidural start:
<input type="checkbox"/> bupivacain	<input type="checkbox"/> fentanyl	Local _____ %	_____ ml	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> ropivacain	<input type="checkbox"/> sufentanil	Opioid _____ mg/ml	_____ ml	
<input type="checkbox"/> levobupivacain	<input type="checkbox"/> morphine	NaCl 0.9% <input type="checkbox"/>	_____ ml	
<input type="checkbox"/> mepivacain	<input type="checkbox"/> andere			
<input type="checkbox"/> andere	<input type="checkbox"/> kein			
<input type="checkbox"/> kein				

Widrige Ereignisse

Zeitpunkt Ereignis	Schwere des Ereignis	Medikament gegen Komplikation oder Zustand	Applikation	Outcome
<input type="checkbox"/> keine Intervention notwendig	<input type="checkbox"/> Intervention ohne postop. Konsequenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> vollständ. Genes.
<input type="checkbox"/> Intervention mit postop. Konsequenz	<input type="checkbox"/> schwerwiegendes widriges Ereignis	Dosis (mg) _____	<input type="checkbox"/> oral	<input type="checkbox"/> Defizit
Datum	Behandlung		<input type="checkbox"/> i.m.	<input type="checkbox"/> Tod
			<input type="checkbox"/> rektal	<input type="checkbox"/> unbekannt
			<input type="checkbox"/> sublingual	
			<input type="checkbox"/> inhalational	
			<input type="checkbox"/> external	

Zeitpunkt Ereignis	Schwere des Ereignis	Medikament gegen Komplikation oder Zustand	Applikation	Outcome
<input type="checkbox"/> keine Intervention notwendig	<input type="checkbox"/> Intervention ohne postop. Konsequenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> vollständ. Genes.
<input type="checkbox"/> Intervention mit postop. Konsequenz	<input type="checkbox"/> schwerwiegendes widriges Ereignis	Dosis (mg) _____	<input type="checkbox"/> oral	<input type="checkbox"/> Defizit
Datum	Behandlung		<input type="checkbox"/> i.m.	<input type="checkbox"/> Tod
			<input type="checkbox"/> rektal	<input type="checkbox"/> unbekannt
			<input type="checkbox"/> sublingual	
			<input type="checkbox"/> inhalational	
			<input type="checkbox"/> external	

Zeitpunkt Ereignis	Schwere des Ereignis	Medikament gegen Komplikation oder Zustand	Applikation	Outcome
<input type="checkbox"/> keine Intervention notwendig	<input type="checkbox"/> Intervention ohne postop. Konsequenz	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> i.v.	<input type="checkbox"/> vollständ. Genes.
<input type="checkbox"/> Intervention mit postop. Konsequenz	<input type="checkbox"/> schwerwiegendes widriges Ereignis	Dosis (mg) _____	<input type="checkbox"/> oral	<input type="checkbox"/> Defizit
Datum	Behandlung		<input type="checkbox"/> i.m.	<input type="checkbox"/> Tod
			<input type="checkbox"/> rektal	<input type="checkbox"/> unbekannt
			<input type="checkbox"/> sublingual	
			<input type="checkbox"/> inhalational	
			<input type="checkbox"/> external	

Bei Entlassung vom Aufwachraum (AWR)

VAS max Übelkeit _____ (0-10)

mit Übelkeit assoziierte Symptome im AWR

<input type="checkbox"/> Schwindel	<input type="checkbox"/> Zittern
<input type="checkbox"/> Drehschwindel	<input type="checkbox"/> Müdigkeit
<input type="checkbox"/> Geruch	<input type="checkbox"/> keine
<input type="checkbox"/> Schwitzen	

Patientenbeschreibung _____

VAS max Schmerz _____ (0-10)

Art des postop. Opioids

<input type="checkbox"/> Dipidolor	<input type="checkbox"/> Morphin	Applikation
<input type="checkbox"/> oxycodone	<input type="checkbox"/> anderes	
<input type="checkbox"/> Fentanyl	Menge (mg) _____	

<input type="checkbox"/> konventionell
<input type="checkbox"/> i.v. PCA
<input type="checkbox"/> epidural PCA
<input type="checkbox"/> unbekannt

Gesamtmenge epidural 2h _____ ml

Entlassungszeitpunkt AWR _____

zum Zeitpunkt 24h nach OP (Zuhause oder auf Station)

VAS max Übelkeit _____ (0-10)

mit Übelkeit assoziierte Symptome nach 24h

<input type="checkbox"/> Schwindel	<input type="checkbox"/> Zittern
<input type="checkbox"/> Drehschwindel	<input type="checkbox"/> Müdigkeit
<input type="checkbox"/> Geruch	<input type="checkbox"/> keine
<input type="checkbox"/> Schwitzen	

Patientenbeschreibung _____

VAS max Schmerz _____ (0-10)

Gesamtmenge Opioid: _____ mg

Gesamtmenge epidural 24h _____ ml

Kommentar 24h: _____

stationär od. ambulant?

<input type="checkbox"/> stationär
<input type="checkbox"/> ambulant
<input type="checkbox"/> unbekannt

Investigator _____

(c) Layout J. Wermelt

Fragen Sie bitte bei Ihrer postoperativen Visite nach widrigen Ereignissen und besonderen Vorkommnissen wie: Ängstlichkeit, Rastlosigkeit, Dyskinesien, Sedierung, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Zittern, Hypotension, Hypertension, Harnverhalt, Verstopfung oder anderen.

Anhang Nr. 6:

Sehr geehrte, liebe Patientin,

sehr geehrter, lieber Patient,

wir möchten gerne von Ihnen erfahren, wie Sie sich fühlen und wie Sie sich von der Operation und der Narkose erholt haben. Bitte markieren Sie die Aussagen, die für zutreffen.

Während der letzten **2** Stunden ...

	überhaupt nicht	manchmal	die meiste Zeit
1. habe ich mich insgesamt gut gefühlt			
2. haben mir andere geholfen (besonders die Schwestern und Ärzte)			
3. konnte ich Erklärungen und Anweisungen verstehen und war nicht verwirrt			
4. konnte ich ohne Hilfe auf die Toilette gehen und meine Körperpflege selbst erledigen			
5. konnte ich gut Wasser lassen und hatte keine Probleme mit Magen oder Darm			
6. konnte ich problemlos durchatmen			
7. war ich frei von Kopf-, Rücken-, oder Muskelschmerzen			
8. war ich frei von Übelkeit, Würgen oder Erbrechen			
9. war ich frei von starken Akutschmerzen oder mittelstarken Dauerschmerzen			

Gesamtsumme: 0-18

Anhang Nr. 6:

Sehr geehrte, liebe Patientin,

sehr geehrter, lieber Patient,

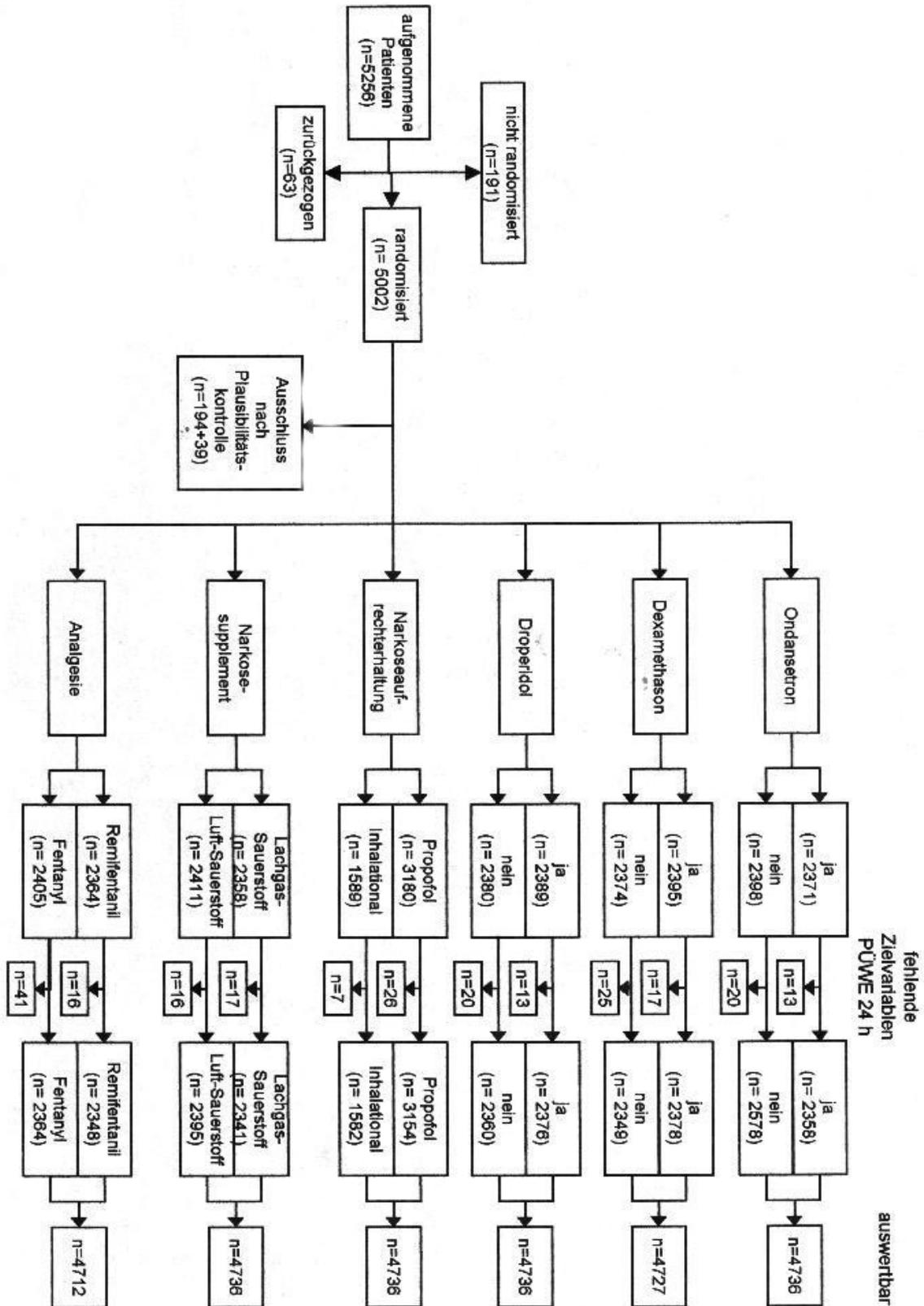
wir möchten gerne von Ihnen erfahren, wie Sie sich fühlen und wie Sie sich von der Operation und der Narkose erholt haben. Bitte markieren Sie die Aussagen, die für zutreffen.

Während der letzten **24** Stunden ...

	überhaupt nicht	manchmal	die meiste Zeit
1. habe ich mich insgesamt gut gefühlt			
2. haben mir andere geholfen (besonders die Schwestern und Ärzte)			
3. konnte ich Erklärungen und Anweisungen verstehen und war nicht verwirrt			
4. konnte ich ohne Hilfe auf die Toilette gehen und meine Körperpflege selbst erledigen			
5. konnte ich gut Wasser lassen und hatte keine Probleme mit Magen oder Darm			
6. konnte ich problemlos durchatmen			
7. war ich frei von Kopf-, Rücken-, oder Muskelschmerzen			
8. war ich frei von Übelkeit, Würgen oder Erbrechen			
9. war ich frei von starken Akutschmerzen oder mittelstarken Dauerschmerzen			

Gesamtsumme: 0-18

Anhang Nr. 7: Studienprofil



Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Apfel danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates. Außerdem war er mir ein vorbildlicher Betreuer, der mir half, mich in das Thema und die Statistik einzuarbeiten und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Bei Herrn Prof. Dr. A. Thiede bedanke ich mich für die prompte Übernahme des Koreferates. Mein Dank gilt auch meinem Chef Herrn Dr. J. N. Meierhofer, durch den die Durchführung der Studie in unserer Abteilung möglich wurde. Die Bereitstellung seiner exzellent ausgestatteten Bibliothek erleichterte mir die Literaturrecherche enorm. Außerdem danke ich meinem Oberarzt Herrn Dr. W. Leidinger für seine Motivation und Unterstützung zu Datenspeicherung und -transfer.

Ich danke auch den Kollegen und dem Pflegepersonal des Klinikums Garmisch-Partenkirchen für ihre Mitarbeit und Unterstützung bei der Durchführung der vielen Studiennarkosen sowie den Schwestern und Pflegern der Aufwachräume und Bettenstationen, ohne die diese klinische Studie nicht möglich gewesen wäre. Weiterhin bedanke ich mich bei den Patienten, die sich zur Verfügung stellten und durch ihr bereitwilliges Antworten auf alle Fragen zum Gelingen der Studie beitrugen.

Ein großes Dankeschön gilt auch allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe um Priv.-Doz. Dr. C. Apfel, die hier nicht namentlich erwähnt sind. Insbesondere möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Kredel bedanken, der nicht müde wurde, meine Emails zu beantworten.

Zu guter Letzt danke ich von ganzem Herzen meinen Geschwistern und Freunden insbesondere meinem Lebensgefährten Wolfgang, meinem Bruder Hans-Jürgen und meinen Freunden Beate und Christoph. Durch ihre Unterstützung wurde die Fertigstellung dieser Arbeit massiv erleichtert.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Carmen Tamara Zernak
Geburtsdatum/-ort	04.10.1968 Vorbach
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig, ein Kind
Konfession	römisch-katholisch

Schulbildung

09/1974 - 07/1980	Volksschule Schlammersdorf
09/1980 - 07/1984	Realschule Auerbach
09/1984 - 02/1985	Fachoberschule Bayreuth
03/1985 - 07/1987	Berufsschule Weiden
09/1987 - 07/1990	Berufsoberschule Bayreuth und Würzburg
07/1990	Abitur

Berufsausbildung

10/1984	Ausbildung zur Schwesternhelferin
03/1985 - 07/1987	Ausbildung zur Arzthelferin,

Studium

09/1991 - 08/1992	Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität Giessen
10/1992 - 03/1998	Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
06/1999	3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

04/1998 - 06/1998	Chirurgische Universitätsklinik Würzburg
06/1998 - 08/1998	Central NF Regional Health Center, Memorial University, NF, Canada
08/1998 - 10/1998	Baton Rouge General Medical Center, LA, USA
10/1998 - 12/1998	Medizinische Poliklinik der Universität Würzburg
01/1999	Anästhesiologische Abteilung der Universität Würzburg
02/1999 - 03/1999	Earl K. Long Medical Center, Louisiana State University, LA, USA

Berufstätigkeit

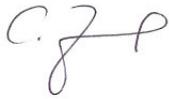
10/1999 – 3/2001

Ärztin im Praktikum, Abteilung für Innere Medizin,
Klinikum Garmisch-Partenkirchen

4/2001
seit 4/01

Approbation zur Ärztin
Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie und
operative Intensivmedizin,
Klinikum Garmisch-Partenkirchen

Garmisch-Partenkirchen, Februar 2004



Carmen Zernak

Publikationen

- A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting

Christian C. Apfel, MD, Kari Korttila, FRCA, PhD, Mona Abdalla, PhD, Heinz Kerger, MD, Alparslan Turan, MD, Ina Vedder, MD, Carmen Zernak, MD, Klaus Danner, MD, Rita Jokela, MD, PhD, Stuart J. Pocock, PhD, Stefan Trenkler, MD, Markus Kredel, MD, Andreas Biedler, MD, Daniel I. Sessler, MD, and Norbert Roewer, for the IMPACT Investigators
New England Journal of Medicine 2004. 350: 2441-2451

- Topoisomerase Activities in Undifferentiated Acute Myeloblastic Leukemias and Monocytic Differentiated Leukemias

F. Gieseler, A. Glasmacher, D. Kämpfe, C. Zernak, S. Valsamas, J. Kunze, and M. Clark
Recent Results in Cancer Research 1997. 143: 321-327