

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und
Schmerztherapie

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

**Analysen zur Studienregistrierung und selektiven Endpunktberichterstattung in
585 klinischen Studien, die Medikamente zur PONV Prophylaxe untersuchten**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Manuel Riemer

aus Bamberg

Würzburg, März 2022

Referent: Prof. Dr. Peter Kranke

Koreferent: apl. Prof. Dr. rer. nat. Christoph Otto

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

23.09.2022

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Selektive Endpunktberichterstattung (Selective Outcome Reporting)	1
1.2	Das Studienprotokoll.....	1
1.2.1	Hintergründe.....	1
1.2.2	Studienregister	2
1.2.3	Globale Maßnahmen zur Reduktion von Bias	5
1.2.4	Studienregistrierung und SOR im Bereich der Anästhesie	9
1.3	Ziele der Dissertation	9
2	Material und Methoden	11
2.1	Auswahlkriterien für den Studieneinschluss und die Suchstrategie	11
2.2	Studienauswahl und Datenextraktion.....	12
2.3	Studienregistrierung.....	12
2.4	Beurteilung der Fachjournalrichtlinien	13
2.4.1	Durchführung der Beurteilung	13
2.5	Biasrisiko (RoB) von Studienergebnissen	13
2.5.1	Biasrisiko durch SOR.....	14
2.5.2	Beurteilung schwerwiegender Diskrepanzen (Major discrepancies) zwischen Studienprotokoll und Studienveröffentlichung.....	15
2.6	Statistische Analysen.....	16
3	Ergebnisse.....	17
3.1	Ergebnisse der Studiensuche	17
3.2	Studienregistrierung im zeitlichen Verlauf	18
3.3	Fachjournalrichtlinien	18
3.4	Selektive Endpunktberichterstattung.....	19
3.4.1	Schwerwiegende Diskrepanzen zwischen Studienprotokoll und Studienveröffentlichung	20

3.5	Unterschiede zwischen registrierten und nicht registrierten Studien	22
3.5.1	Gesamtbiasrisiko	22
3.5.2	Studienfinanzierung	22
3.5.3	Herkunftsland der Studie	23
4	Diskussion	25
4.1	Diskussion der Ergebnisse	25
4.2	Grenzen und Limitationen der Methodik	27
5	Schlussfolgerung und Ausblick	29
6	Zusammenfassung	30
7	Abstract	31
8	Literaturverzeichnis.....	32

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Zusatzmaterial

V Danksagung

VI Lebenslauf

VII Publikationen

1 Einleitung

1.1 Selektive Endpunktberichterstattung (Selective Outcome Reporting)

Über Ergebnisse klinischer Studien sollte zwingend transparent, vollständig und nicht selektiv berichtet werden. Gelingt dies nicht, besteht ein Biasrisiko (engl. risk of bias) von Studienergebnissen, was beispielsweise zu einer Überschätzung von Wirksamkeit und Unterschätzung von Sicherheitsrisiken führen kann [1]. Neben Bias durch Nichtveröffentlichung von Studien, was als Publikationsbias (engl. publicationbias) [2] bezeichnet wird, gibt es Bias durch selektive Berichterstattung von Endpunkten (engl. selective outcome reporting bias, SOR) [3]. Letzteres beschreibt die Tatsache, dass über Endpunkte „nachträglich“ und in Kenntnis der Ergebnisse selektiv berichtet wird. Die Endpunktberichterstattung erfolgt über ausgewählte positive und signifikante Studienendpunkte (insbesondere selektiv ausgewählte Messzeitpunkte und/ oder auch Subgruppenergebnisse), unter Vernachlässigung von negativen Ergebnissen [4, 5]. Bestimmte Studienergebnisse werden möglicherweise überhaupt nicht („selektive Nichtberichterstattung von Ergebnissen“) oder unvollständig („selektive Unterberichterstattung von Ergebnissen“) beschrieben [6]. Publikationsbias und SOR-Bias können die Evidenz verfälschen und Einfluss auf klinische Entscheidungen nehmen.

Grundlage einer SOR-Bias Analyse ist der Vergleich von festgelegten Studienendpunkten im Studienprotokoll, mit den Angaben zu den Endpunkten in der endgültigen Studienpublikation [7].

1.2 Das Studienprotokoll

1.2.1 Hintergründe

In einem Studienprotokoll werden die Ziele, das Design, die Methodik, statistische Überlegungen und Aspekte im Zusammenhang mit der Organisation klinischer Studien beschrieben [8]. Bereits 1997 wurde durch den Kongress der Vereinigten Staaten von Amerika (USA) das Modernisierungsgesetz der Food and Drug Administration (FDA) verabschiedet, welches sich erstmals mit der Registrierung von Studienprotokollen befasste. Demnach mussten die Nationalen Gesundheitseinrichtungen (NIH) eine öffentliche Informationsquelle zu bestimmten klinischen Studien einrichten, welche von der FDA reguliert wurde. 2006 legte die World Health Organisation (WHO) Richtlinien für eine Protokollregistrierung fest. Darin ist beschrieben, dass eine adäquate

Studienregistrierung einen Mindestdatensatz von 20 Elementen zur geplanten Studie enthalten sollte [9]. Das Studienprotokoll sollte sorgfältig entworfen werden, um statistisch und wissenschaftlich fundierte Antworten auf die gestellten Fragen und Ziele der Studie geben zu können. Es stellt das Kerndokument dar, welches die Studienanforderungen an alle Beteiligten, die für die Genehmigung, Durchführung, Aufsicht und Analyse der Studie zuständig sind, übermittelt. Essentielle Elemente (beispielsweise Informationen über Ein- und Ausschlusskriterien, Informationen über die Behandlung, Methoden und Zeitpunkte uvm.) sollten Teil des Protokolls sein [10]. Studienprotokolle sollten in sogenannten Studienregistern eingetragen werden.

1.2.2 Studienregister

Die Einführung von Studienregistern diene als Grundpfeiler, für die Gewährleistung von Transparenz klinischer Forschung einerseits und die Rechenschaftspflicht bei der Planung, Durchführung und Berichterstattung klinischer Studien andererseits [11]. Im Februar 2000 wurde die, von der National Library of Medicine entwickelte, erste Version des webbasierten Studienregisters, ClinicalTrials.gov, der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. 2007 führte die WHO ein eigenes Suchportal, die International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ein, das einen zentralen Zugriff auf Studien bietet, die in verschiedenen internationalen Registern registriert sind. Im selben Jahr verabschiedete der Kongress der USA den „FDA Amendments Act“ [12]. Es mussten mehr Studienformen registriert und zusätzliche Informationen zur Studienregistrierung eingereicht werden [9]. Das Gesetz schrieb auch zum ersten Mal die Pflicht zur Vorlage von Studienergebnissen vor. Außerdem wurden durch das Gesetz Strafen festgelegt, sollten Studien nicht registriert oder Ergebnisse nicht veröffentlicht werden. Im Oktober 2008 änderte die Generalversammlung der World Medical Association die Deklaration von Helsinki [13]. Zwei neue Grundsätze forderten die prospektive Studienprotokollregistrierung und die Offenlegung von Studienergebnissen als ethische Verpflichtung. Seitdem wurden zahlreiche restriktivere Maßnahmen zur Protokollregistrierung beschlossen. So wurde beispielsweise 2014 vom NIH eine Richtlinie vorgeschlagen, die sicherstellen sollte, dass alle NIH-finanzierten, klinischen Studien auf ClinicalTrials.gov registriert und anschließend Ergebnisse zeitnah eingereicht und veröffentlicht werden [14].

Seit der Einführung von ClinicalTrials.gov, als erster Plattform zur Studienprotokollregistrierung in den USA, hat sich ein breit gefächertes Netzwerk an

nationalen Registern gebildet. Die WHO ICTRP listet aktuell siebzehn verschiedene Primärregister auf [15]. Diese werden in die WHO ICTRP Protokollsuche einbezogen, da sie die WHO Registrierungskriterien erfüllen. Folgende Studienregister sind aktuell Primärregister:

1. Australisches neuseeländisches Register für klinische Studien (ANZCTR)
2. Brasilianisches Register für klinische Studien (ReBec)
3. Chinesisches Register für klinische Studien (ChiCTR)
4. Informationsdienst für klinische Forschung (CRiS), Republik Korea
5. Register für klinische Studien - Indien (CTRI)
6. Kubanisches öffentliches Register für klinische Studien (RPCEC)
7. EU-Register für klinische Studien (EU-CTR)
8. Deutsches Register für klinische Studien (DRKS)
9. Iranisches Register für klinische Studien (IRCT)
10. International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
11. Japan Primary Registries Network (JPRN)
12. Libanesisches Register für klinische Studien (LBCTR)
13. Thailändisches Register für klinische Studien (TCTR)
14. Das niederländische nationale Prozessregister (NTR)
15. Panafrikanisches Register für klinische Studien (PACTR)
16. Peruanisches Register für klinische Studien (REPEC)
17. Register für klinische Studien in Sri Lanka (SLCTR)

Neben Primärregistern führt die WHO Studienregister auch als sogenannte Partnerregister. Einerseits weisen beide bestimmte Kriterien für Inhalt, Qualität, Gültigkeit, Zugänglichkeit, Identifizierung, technische Kapazitäten und Verwaltung auf, andererseits gibt es zwischen ihnen Unterschiede. Primärregister müssen einen nationalen oder regionalen Auftrag oder die Unterstützung der Regierung haben. Sie müssen von einer gemeinnützigen Agentur verwaltet werden und dürfen keine Limitationen bei der Registrierung, beispielsweise bezüglich einer entsprechenden Studienintervention, aufweisen. Außerdem erfüllen nur Primärregister die Anforderungen des Internationalen Komitees medizinischer Journal Editoren (ICMJE). [15].

Das ICMJE stellt somit sicher, dass sie keine Studienregister akzeptiert, die möglicherweise auf direktem Wege mit gewinnorientierten Einrichtungen assoziiert sind [16]. Partnerregister müssen entweder einem Primärregister der WHO oder einem vom ICMJE eigens genehmigten Register zugeordnet sein. Das ICTRP kann somit von Partnerregistern nicht auf direktem Wege Daten erhalten. Es liegt also in der Verantwortung der Primärregister, sicherzustellen, dass ihre Partnerregister die WHO Registrierungskriterien erfüllen. Folgende Register sind aktuell Partnerregister der WHO ICTRP [15]:

1. Zentrum für klinische Studien, Register für klinische Studien – Chinesische Universität Hongkong. Verbundes Register: ChiCTR
2. Das Register für klinische Studien zur Akupunktur-Moxibustion (AMCTR) in Peking. Verbundenes Register: ChiCTR

Folgende Register, werden weder als Primärregister oder Partnerregister der WHO ICTRP aufgeführt, sind aber durch die ICMJE als zertifizierte Register akzeptiert [15]:

1. ClinicalTrials.gov
2. University hospital Medical Information Network (UMIN)
3. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT)

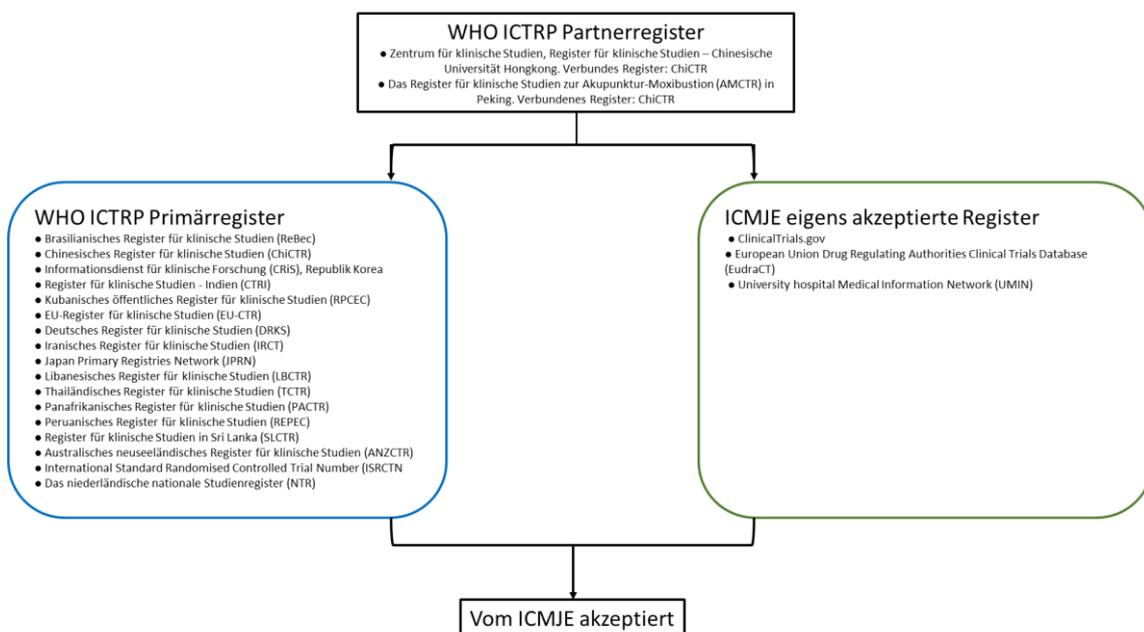


Abbildung 1: Übersicht aller Studienregister

Darstellung der Zugehörigkeit ICMJE akzeptierter Studienregister

1.2.3 Globale Maßnahmen zur Reduktion von Bias

2004 wurde neben der Einführung von Studienregistern, ein weiterer entscheidender Schritt zur Verbesserung der Transparenz in der klinischen Forschung getan. Das ICMJE kündigte an, dass Journale als Voraussetzung für eine Publikation einer klinischen Studie, eine prospektive Studienregistrierung in einem öffentlichen Studienregister verlangen sollten [17].

Nach 2004 entstanden weitere globale Impulse, die zur vermehrten Registrierung von Studienprotokollen beitragen sollten. Dazu gehören das „Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT)“ Statement [18], das „Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)“ Statement [19] und die „AllTrials“ Initiative [20]. Gemeinsames Ziel dieser Maßnahmen ist es, die Qualität der Durchführung von klinischen Studien zu erhöhen. Anhand dieser Checklisten, Ratschläge und Erklärungen können Studienprüfer*innen beginnend bei der exakten Anfertigung eines Studienprotokolls bis hin zur kritischen Überprüfung und Veröffentlichung ihrer Ergebnisse breite Unterstützung erfahren.

Das „SPIRIT“ Statement

Das „SPIRIT Statement 2013“ enthält evidenzbasierte Empfehlungen für den Mindestinhalt eines Studienprotokolls [21]. Dabei handelt es sich um eine Checkliste mit 33 Punkten und einer erklärenden Abbildung. Jeder einzelne Punkt der Checkliste wird in einem eigens veröffentlichten Erläuterungs- und Ausarbeitungspapier erklärt.

Seit der Veröffentlichung 2013 wurden Erweiterungen und Aktualisierungen vorgenommen. Im Januar 2019 wurde eine aktualisierte Version, die das Statement um Studien aus dem Bereich der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) erweiterte. Im September 2019 folgte eine Erweiterung für Interventionen mit künstlicher Intelligenz [18].

Das „CONSORT“ Statement

Ähnlich wie das „SPIRIT“ Statement bietet auch das „CONSORT“ Statement eine evidenzbasierte Mindestempfehlung für die Berichterstattung von Studien [22]. Es soll transparente Berichterstattung erleichtern, um eine kritische Bewertung und Interpretation der Ergebnisse zu fördern. Auch das „CONSORT Statement“ enthält eine Checkliste, bestehend aus 25 Punkten und einem Flussdiagramm. Der Aufbau der Checkliste ähnelt dabei dem Aufbau einer Publikation: Einleitung, Methodik, Ergebnisse und Diskussion. Für jeden dieser Teile sollen dann die entsprechenden Informationen

der geplanten Studie angegeben werden. Auch für das „CONSORT“ Statement gibt es ein eigens angefertigtes Erklärungs- und Ausarbeitungsdokument [19].

Die „AllTrials“ Initiative

Im Jahr 2013 gestartet, fordert die Initiative, dass alle früheren und gegenwärtigen klinischen Studien registriert und ihre Ergebnisse berichtet werden sollen. Bei der Registrierung der Studie existieren vier Informationsebenen:

1. Registrierung der klinischen Studie in einem Studienregister
2. Eine kurze Zusammenfassung der Studienergebnisse
3. Vollständige Angaben zur Methodik und zu den Ergebnissen der Studie
4. Individuelle Patientendaten der Studie

Für die Registrierung zukünftiger klinischer Studien in einem Studienregister fordert die Initiative eine prospektive Protokollregistrierung. Dabei muss die Registrierung der Studie mit einer Zusammenfassung des Studienprotokolls vor Einschluss des ersten Studienteilnehmers erfolgen [23]. Alle früheren Studien sollten laut „AllTrials“ retrospektiv, also nachträglich, registriert werden. Dies sei gerade für Arzneimittel und Interventionsstudien wichtig, auf deren Erkenntnissen die aktuelle Medizin praktiziert wird und soll auch Studien einschließen, die vor der Einrichtung von Studienregistern durchgeführt wurden. Außerdem schlagen die Autoren*innen eine Standardisierung der internationalen Register vor. Zwar stünden heute internationale, nationale und regionale Studienregister zur Verfügung, jedoch seien die Einträge nicht immer miteinander verbunden. Forscher*innen und Patient*innen sei es derzeit nicht möglich, alle Studien zu finden, selbst wenn diese registriert wurden. Abschließend fordert die Initiative, dass es nicht möglich sein dürfte, eine Studie zu finanzieren, ein Produkt zu verkaufen oder überhaupt die Erlaubnis zur Durchführung einer klinischen Studie zu bekommen, ohne dass eine Studienprotokollregistrierung nachgewiesen wurde. Das gelte auch für die Finanzierung von Studien durch Regierungen [20].

Die Rationale hinter den Initiativen

Eine prospektive Registrierung von Studien kann nicht nur vor der Nichtveröffentlichung von Studien schützen, sondern auch gegen die selektive Berichterstattung von Endpunkten. Die Vorteile einer Studienregistrierung können in ihrer Gesamtheit nur erreicht werden, wenn Studien vollständig, beispielsweise im Sinne des von der WHO empfohlenen 20-teiligen Registrierungsdatensatzes, registriert werden [24]. Die Entscheidungen zur selektiven Endpunktberichterstattung sind häufig motiviert von dem

Veröffentlichungsdruck statistisch signifikanter Ergebnisse. Dabei kann es zu einer Änderung, Einführung oder Weglassen von mindestens einem primären Endpunkt kommen [25]. Selektive Endpunktberichterstattung tritt in 40 bis 62% aller veröffentlichten klinischen Studien auf [26]. Ereignisse, wie die 2004/2005 beschlossene Empfehlung der ICMJE nur noch Studien mit Studienprotokoll zu publizieren, hatten erheblichen Einfluss. Meilensteine, die eine Kehrtwende bei der Studienregistrierung brachten, können der Abbildung 2 entnommen werden. Insbesondere zwischen 2004 und 2005 stieg dadurch die Anzahl veröffentlichter Studienprotokolle von 3294 auf 15752. Allerdings kann dabei auch ein „Aufholeffekt“ beobachtet werden [27].

Trotz der Bemühungen hin zu einer vollständigen Transparenz bei der Registrierung und Berichterstattung klinischer Studienergebnisse, konnte Al-Durra et al. zeigen, dass im Jahr 2018 unter allen veröffentlichten randomisiert, kontrollierten Studien (RCTs) in PubMed-indexierten Journalen und allen Studienregistern der WHO nur 42% eine prospektive Studienregistrierung aufwiesen [28].

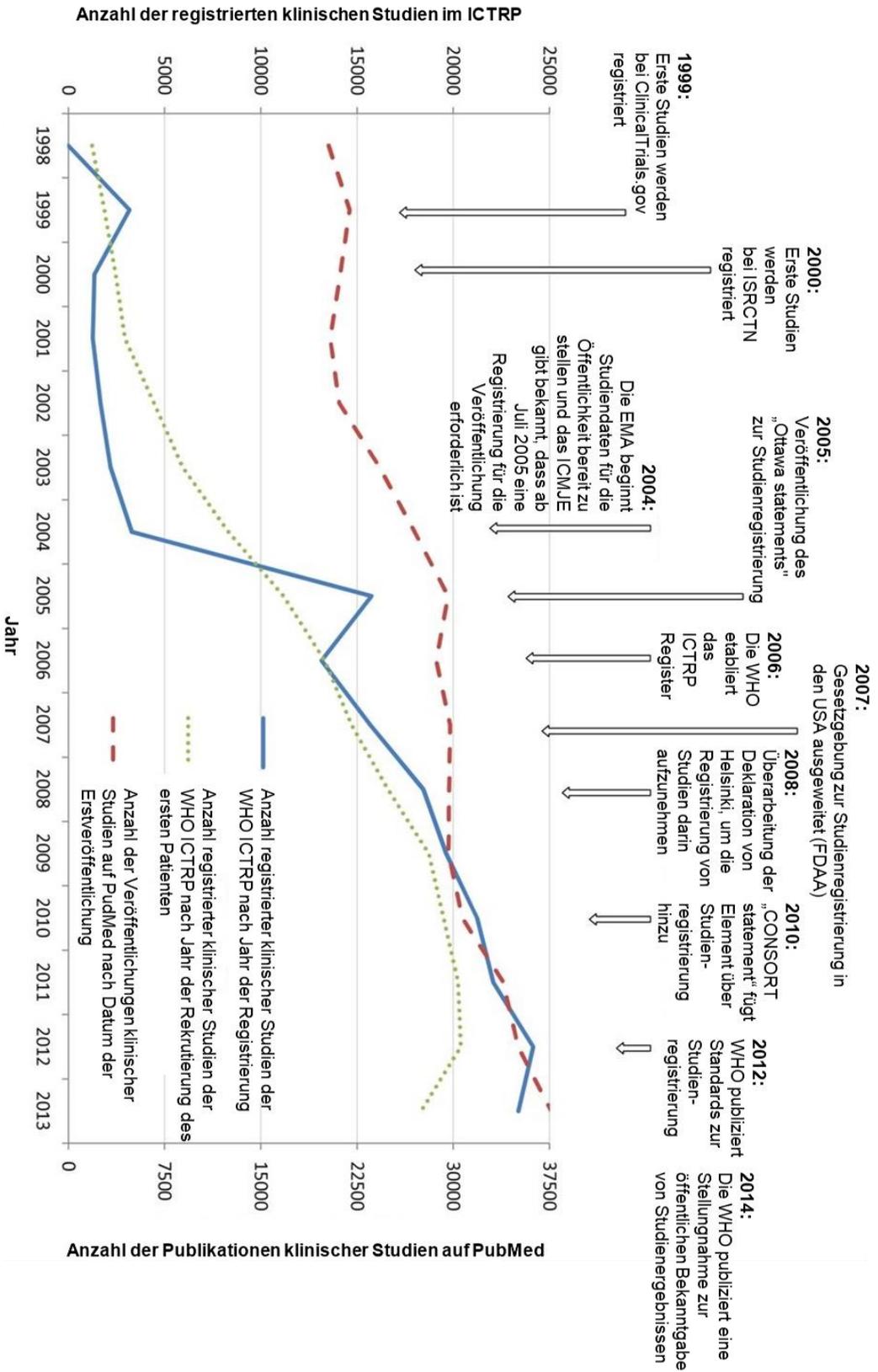


Abbildung 2: Meilensteine bei der Studienregistrierung
 Auswirkungen von Gesetzesänderungen und globalen Initiativen zur Registrierung von Studienprotokollen ab 1998 bis 2013 [27]. Quelle: modifiziert nach Vergever et al., 2015

1.2.4 Studienregistrierung und SOR im Bereich der Anästhesie

Anästhesiologische Studien werden laut Jones et al. selten (35%) und wenn dann häufig inadäquat (88%), d. h. nach dem Studieneinschluss des ersten Patienten und ohne klar definierten primären Endpunkt, registriert [29]. Nach meinem Wissenstand gibt es bisher keine andere Forschungsarbeit, die Untersuchungen der Studienregistrierung und selektiver Endpunktberichterstattung in einem bestimmten Bereich der Anästhesie anhand eines breiten Spektrums verschiedener Journale, anstellte.

1.3 Ziele der Dissertation

Der erste Teil dieser Dissertation bestand in der Erfassung und Analyse des Studienpools für den 2020 veröffentlichten Cochrane Review zur medikamentösen Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) [30, 31]. Damit verbunden waren folgende Ziele:

1. Identifizierung geeigneter Studien mittels Title-/Abstract-Screening und Volltext-Screening
2. Datenextraktion der eingeschlossenen Studien
3. Kritische Beurteilung („critical appraisal“) eingeschlossener Studien mittels eines vorab festgelegten Bewertungsbogens.

Der im Cochrane-Review inkludierte Studienpool von 585 RCTs ist somit auch das erste Teilergebnis dieser Dissertation.

Der zweite Teil der Dissertation bestand in der Untersuchung eingeschlossener Studien, bezüglich ihrer Studienregistrierung und Bewertung der selektiven Endpunktberichterstattung anhand des Cochrane RoB Tools 1.0.

Folgenden Ziele ließen sich daraus formulieren:

1. Identifikation des Registrierungsverhaltens der 585 eingeschlossenen RCTs des Cochrane Reviews zur medikamentösen Prävention postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) nach Vollnarkose
2. Bewertung des SOR Bias und Analyse schwerwiegender Diskrepanzen zwischen Studienprotokoll und Studienpublikation innerhalb des prospektiv registrierten Studienpools
3. Untersuchung bestimmter Charakteristika (Gesamtbias, Finanzierung und Studienort) bezüglich statistischer Unterschiede zwischen registrierten und nicht registrierten Studien.

Darüber hinaus sollen die Ergebnisse dieser Arbeit Autor*innen klinischer Studien bezüglich der Themen Studienregistrierung und adäquate Endpunktberichterstattung von PONV-Studien sensibilisieren.

2 Material und Methoden

Diese retrospektive Arbeit war Teil des 2020 veröffentlichten Cochrane Reviews mit Netzwerk-Metaanalyse: „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ [30, 31]. Der Review wurde in der Cochrane Datenbank für systematische Übersichtsarbeiten registriert (PROSPERO CRD42017083360). Diese Promotionsarbeit untersuchte das identische Studienset, das in der systematischen Übersichtsarbeit eingeschlossen wurde. Der Promovend war Mitglied des Review-Teams und mit der Erstellung des Studiensets befasst, deshalb ist die dort angewendete Methodik auch Teil dieser Dissertation. Details der Methodik für die Erarbeitung des Studienpools von 585 RCTs können dem veröffentlichten Review entnommen werden [30, 31].

2.1 Auswahlkriterien für den Studieneinschluss und die Suchstrategie

In den Cochrane-Review wurden alle RCTs eingeschlossen, über die als Volltext oder als umfassender klinischer Studienbericht in einem Studienregister berichtet wurde. Dabei gab es keine Einschränkungen bei der Sprache der Veröffentlichung. Die eingeschlossenen Studien untersuchten erwachsene Teilnehmer*innen, die sich jedweder Art einer Operation unter Vollnarkose unterzogen hatten. Es wurden Studien eingeschlossen, die einzelne oder mehrere pharmakologische Interventionen mit antiemetischer Wirkung untersuchten und deren Medikamente zu einer der folgenden sechs Wirkstoffklassen gehörten: 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten, D₂-Rezeptor-Antagonisten, NK₁-Rezeptor-Antagonisten, Kortikosteroide, Antihistaminika (Histamin-1-Rezeptor-Antagonisten) und Anticholinergika. Dabei wurden die Medikamente zueinander, zu keiner Behandlung oder zu einem Placebo verglichen.

Die Suchstrategie für die Identifizierung der RCTs umfasste das Durchsuchen des Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, CINAHL, Studienregister (ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP) und die Referenzlisten relevanter systematischer Übersichtsarbeiten. Die Suche wurde im November 2017 durchgeführt [30, 31].

2.2 Studienauswahl und Datenextraktion

Jeweils zwei Mitglieder des Review Studienteams bewerteten unabhängig voneinander die vorhandenen Studien für den Studieneinschluss und extrahierte deren Daten. Folgende Daten wurden als relevant für diese Arbeit zur Registrierung von Studienprotokollen und Bewertung der selektiven Endpunktberichterstattung extrahiert: Protokollregistrierungsnummer(n), Studienstart (Datum des Studieneinschlusses des ersten Teilnehmers) und -dauer, sowie die Studienendpunkte inklusive der Ergebnisse.

Es wurden für diese Arbeit primäre Endpunkte von Studien als solche definiert und extrahiert, wenn sie entweder in den Volltexten oder in den klinischen Studienberichten als primäre Endpunkte explizit beschrieben wurden. Wenn innerhalb der Studie keine primären Endpunkte beschrieben wurden, wurden die Endpunkte extrahiert, welche für die Berechnung der Stichprobengröße verwendet wurden. War auch so die Identifikation eines Endpunktes nicht möglich, wurde die Studie als „nicht auswertbar“ für die Analyse der selektiven Endpunktberichterstattung, klassifiziert. Zudem wurden Informationen zur Studienfinanzierung, Anzahl beteiligter Studienzentren und der Ort der Studiendurchführung extrahiert.

2.3 Studienregistrierung

Studien galten als registriert, wenn in der Publikation der Studie eine Protokollregistrierungsnummer angegeben war. Um weitere registrierte, unveröffentlichte Studien oder weitere registrierte Studienprotokolle, welche in der dazugehörigen Studie nicht beschrieben wurden, zu identifizieren, wurden die Suchergebnisse der Studienprotokollsuche manuell mit der Trefferliste eingeschlossener Studien der veröffentlichten Studien verglichen. Um zu beurteilen, ob die Studienregistrierung pro- oder retrospektiv erfolgte, wurde das Datum des Studieneinschlusses der ersten Teilnehmer*innen (in einigen Register „Studienbeginn“ genannt) und das Datum der Studienregistrierung (in manchen Registern „Erstveröffentlichung“ genannt) verglichen. Wenn das Datum der Studienregistrierung vor oder am selben Datum des Studieneinschlusses der ersten Teilnehmer*in war, galt die Studie als prospektiv registriert [23]. Jede Studienregistrierung nach Studienbeginn wurde ansonsten als retrospektiv klassifiziert.

2.4 Beurteilung der Fachjournalrichtlinien

Untersuchungen der Fachjournale wurden im August 2020 durchgeführt. Die Journale wurden bezüglich der Einhaltung der ICMJE Empfehlung analysiert. Die in den Journalen veröffentlichten Studien sollten demnach eine prospektive Studienprotokollregistrierung aufweisen. Bei den Studien handelte es sich um den Studienpool des Cochrane Reviews. Das Datum der Aufnahme der ICMJE-Empfehlung in die Redaktionsrichtlinie des Fachjournals, wurde anhand des aufgeführten Datums der ICMJE-Website (<http://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/>) festgelegt. Wenn ein Journal dort nicht aufgeführt war, wurden die „Hinweise für Autor*innen“ auf den Internetseiten der Journale auf entsprechende Informationen zur Terminierung der ICMJE Empfehlung, überprüft. War es dennoch nicht möglich Informationen über den Status der ICMJE Empfehlung zu erhalten, wurde angenommen, dass die ICMJE Empfehlung keine Voraussetzung für eine Veröffentlichung in diesem Journal darstellt.

2.4.1 Durchführung der Beurteilung

Es wurde das Übernahmedatum der ICMJE-Empfehlung in die Richtlinien des Journals mit dem Veröffentlichungsdatum und dem Registrierungsstatus der jeweiligen Studie verglichen, um zu beurteilen, ob sich durch die Aufnahme der Empfehlung in die Richtlinie des Journals, die Anzahl der prospektiven Studienregistrierungen erhöhte. Diese Untersuchung wurde beschränkt auf die Zeit ab 2004, seitdem die veröffentlichten und eingeschlossenen Studien des Reviews Studienregistrierungen aufwiesen. 2004 ist außerdem dasselbe Jahr, in dem die Richtlinie der ICMJE veröffentlicht wurde.

2.5 Biasrisiko (RoB) von Studienergebnissen

Im Zuge des Cochrane-Reviews wurde das RoB der eingeschlossenen Studien unter Verwendung des Cochrane „RoB 1.0“ Instrumentes bewertet. Die Cochrane RoB-Domänen umfassen die Generierung der Randomisierungssequenz, Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung, Verblindung von Teilnehmer*innen und Studienpersonal, Verblindung bei der Endpunkterhebung, fehlende Daten bei der Endpunkterhebung, selektive Endpunktberichterstattung (SOR) und andere Ursachen für Bias. Die Beschreibung der entsprechenden RoB Domänen sowie deren Bewertungsalgorithmen werden im Cochrane Review im Detail beschrieben. Das Gesamtbias jeder Studie wurde anhand der Bewertungen der Domänen „Generierung

der Randomisierungssequenz“, „Verblindung von Teilnehmer*innen, Studienpersonal sowie Ergebnisbewerter*innen“ und „fehlende Daten bei der Endpunkterhebung“ festgelegt. Ein geringes Gesamtbiasrisiko wiesen Studien auf, die bei allen einzelnen Domänen ein geringes Biasrisiko erhielten. Wenn mindestens eine Domäne ein hohes Biasrisiko aufwies oder alle Domänen mit unklarem Biasrisiko beurteilt wurden, wurde das Gesamtbiasrisiko der Studie als hoch eingestuft. Für alle übrigen Fälle wurde das Gesamtbiasrisiko als „unklares Biasrisiko“ eingestuft. In dieser Arbeit wird insbesondere und ausführlich über die Ergebnisse der Domäne „selektive Endpunktberichterstattung“ (SOR) berichtet.

2.5.1 Biasrisiko durch SOR

Grundlage für eine Risikobewertung der selektiven Endpunktberichterstattung (SOR) ist die prospektive Studienregistrierung. Alle nicht registrierten und retrospektiv registrierten Studien wurden als Studien mit unklarem Risiko (unclear risk of bias) bei der Risikobewertung der selektiven Endpunktberichterstattung bewertet. Für alle prospektiv registrierten Studien wurde das SOR bewertet, indem die Art, Reihenfolge (primär versus sekundär) und die Zeitpunkte der im Studienprotokoll angegebenen Endpunkte mit den Endpunkten der veröffentlichten Studie verglichen wurden. Hierzu wurden die Endpunkte aus den neusten Versionen des veröffentlichten Studienprotokolls entnommen. Als Teil der Cochrane-Risikobewertung bezüglich Bias wurde die selektive Endpunktberichterstattung (SOR) mit niedrigem Biasrisiko beschrieben, wenn erstens ein prospektiv registriertes Studienprotokoll verfügbar war und zweitens die primären Endpunkte dort klar beschrieben waren. Diese mussten in der veröffentlichten Studie exakt den Endpunkten des Studienprotokolls entsprechen. Ein hohes Biasrisiko bei der selektiven Endpunktberichterstattung wurde dann festgestellt, wenn mindestens einer der vordefinierten primären Endpunkte im registrierten Studienprotokoll von den Endpunkten der veröffentlichten Studie abwich.

2.5.2 Beurteilung schwerwiegender Diskrepanzen (Major discrepancies) zwischen Studienprotokoll und Studienveröffentlichung

All jene Studien mit hohem Biasrisiko bei der Domäne „selektive Endpunktberichterstattung“ wurden weiter auf sogenannte schwerwiegende Diskrepanzen zwischen dem registrierten Studienprotokoll und der veröffentlichten Studie untersucht.

Die verschiedenen Entitäten der schwerwiegenden Diskrepanzen der Endpunkte wurden gemäß der Klassifikation nach Chan et al. [25] und Mathieu et al. [32] beschrieben als:

1. Ein primärer Protokollendpunkt, der als sekundärer Endpunkt in der veröffentlichten Studie publiziert wurde
2. Ein primärer Protokollendpunkt, der in der veröffentlichten Studie gar nicht berichtet wurde
3. Ein neuer primärer Endpunkt, der der veröffentlichten Studie hinzugefügt wurde
4. Ein primärer Endpunkt der veröffentlichten Studie, der als ein sekundärer Protokollendpunkt registriert wurde
5. Veränderungen in der Zeiterfassung von primären Endpunkten zwischen Studienprotokoll und veröffentlichter Studie.

Bei allen prospektiv registrierten Studien mit „schwerwiegenden Diskrepanzen“ wurden die veröffentlichten Ergebnisse der Endpunkte auf deren statistische Signifikanz hin untersucht [25, 32]. Die Ergebnisse der primären Endpunkte wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn sie ein Signifikanzniveau $p \leq 0,05$ erreichten oder wenn Autor*innen der Studie Endpunkte als statistisch signifikant deklarierten. Wenn es zu Ergebnissen der veröffentlichten Studie keine Angaben bezüglich der statistischen Signifikanz primärer Endpunkte gab, wurden die schwerwiegenden Diskrepanzen als „nicht auswertbar“ beschrieben. Endpunktdiskrepanzen wurden als „statistisch signifikant begünstigend“ angesehen, wenn:

1. Ein statistisch signifikanter in der Studie veröffentlichter primärer Endpunkt nicht im dazugehörigen Studienprotokoll registriert war
2. Ein primärer Protokollendpunkt als nicht signifikanter sekundärer Studienendpunkt in der Veröffentlichung beschrieben oder gänzlich weggelassen wurde.

2.6 Statistische Analysen

Median- und Interquartilsbereiche (IQR) wurden für stetige Variablen berechnet und absolute und relative Häufigkeiten bei kategorialen Variablen, einschließlich dem „Gesamtbiasrisiko“, „Finanzierung“ und „Studienort“. Bei einzelnen unabhängigen Variablen wurde der Pearson's Chi-Quadrat-Test verwendet. $P \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Statistische Analysen und Grafiken wurden mit RStudio (Integrated Development für R. PBC, Boston, MA) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Studiensuche

Das erste Ergebnis dieser Dissertation ist der im Cochrane Review eingeschlossene Studienpool von insgesamt 585 RCTs zur medikamentösen PONV Prophylaxe nach Vollnarkose [30, 31]. 75 der 585 Studien wurden in einem Studienregister registriert (Zusatzmaterial 1 und 2); 58 dieser registrierten Studien verwiesen in der Veröffentlichung auf eine Protokollregistrierungsnummer, 11 Studien gaben keine Registrierungsnummer an [33-43]. Sechs weitere Studien veröffentlichten die Ergebnisse in einem Studienprotokoll oder einem klinischen Studienbericht und sind bis dato nicht als Journalpublikation erschienen [44-49] (Zusatzmaterial 3). Tatsächlich wurden 83 Registrierungen bei 11 verschiedenen Registern identifiziert, wobei zu berücksichtigen ist, dass acht RCTs jeweils bei zwei verschiedenen Registern registriert wurden (Zusatzmaterial 3). Die meisten Studien wurden auf dem Register ClinicalTrials.gov (50/83) registriert, gefolgt von dem EU-Register für klinische Studien (EU Clinical Trials Register) (11/83). Von den 75 registrierten Studien wurden 36% (27/75) prospektiv und 64% (48/75) retrospektiv registriert (Zusatzmaterial 3) (Abb. 3 Flussdiagramm).

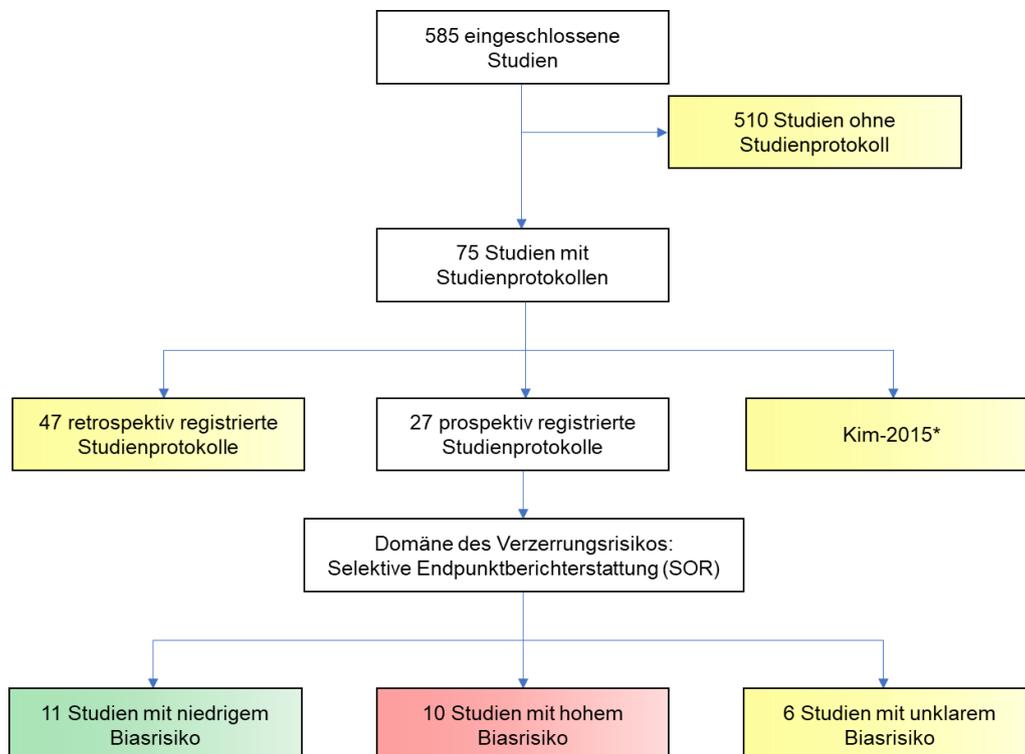


Abbildung 3: Flussdiagramm aller eingeschlossenen Studien

Flussdiagramm der eingeschlossenen Studien mit und ohne Studienprotokoll. * Konnte weder prospektiv noch retrospektiv zugeordnet werden

3.2 Studienregistrierung im zeitlichen Verlauf

Die Veröffentlichungen der Studien, die in den Cochrane-Review eingeschlossen wurden, datierten zwischen 1965 und 2017 (Abb. 4a). Ab 1996 wurden jährlich mehr als 15 Studien veröffentlicht. Die erste Studie [50] mit Protokoll wurde 2002 registriert und 2004 veröffentlicht. Im Laufe der Zeit nach 2004 stieg die Anzahl registrierter Studien. Dabei stiegen der Anteil retrospektiver Registrierungen stärker an als die prospektiven Registrierungen (Abb. 4b).

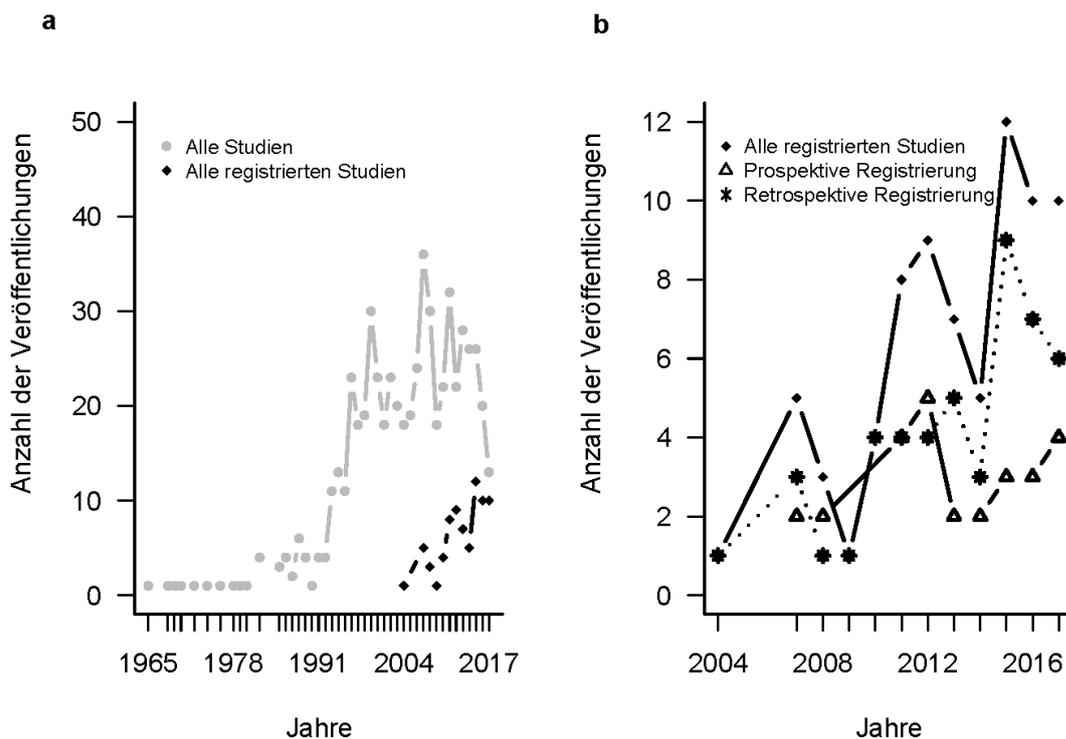


Abbildung 4: Zeitliche Entwicklung der Studienregistrierung

Jährliche Anzahl an Veröffentlichungen aller eingeschlossenen Studien (n = 585) von 1965 bis 2017 (a) und aller registrierten Studien (n = 75) von 2004 bis 2017 (b). Die erste registrierte Studie wurde 2004 veröffentlicht [51]. Quelle: Riemer et al., 2021

3.3 Fachjournalrichtlinien

Für die weitere Analysen diente der Studienpool aus den Jahren 2004 bis 2017. Das Jahr 2004 markierte den Zeitpunkt der Bekanntgabe des ICMJE, wonach Studienregistrierung als wichtige Voraussetzung für eine Journalpublikation postuliert wurde. Der Anteil registrierter Studien ab 2004 beträgt 22% (75/334), 8% (27/334) prospektive Registrierungen. 63% (47/75) der registrierten Studien im Vergleich zu 49%

(127/259) der nicht registrierten Studien (2004 bis 2017) wurden in Journalen veröffentlicht, die am Datum der Bewertung, der ICMJE Empfehlung zur prospektiven Studienregistrierung folgten ($p = 0,051$; $\text{Chi}^2 = 3,802$, $df = 1$). Von den 47 registrierten Studien, die in Journalen veröffentlicht wurden, die der Empfehlung des ICMJE folgten, wurde die Hälfte der Studien vor (24/47) und die andere Hälfte (23/47) nach dem Datum veröffentlicht, an dem die ICMJE-Empfehlung in die Richtlinien der Journale aufgenommen wurde (Zusatzmaterial 4). Im Gegensatz dazu wurde die Mehrheit nicht registrierter Studien (120/127) veröffentlicht, bevor die Journale die ICMJE-Empfehlung in den Richtlinien enthielten. Die ICMJE-Empfehlung war durchschnittlich zwei Jahre früher in den Richtlinien derjenigen Journale enthalten, die registrierte Studien veröffentlichen (2014 (IQR 2010 bis 2017)), im Vergleich zu Journalen, die nicht registrierte Studien veröffentlichen (2016 (IQR 2014 bis 2018)). Unter den registrierten Studien, veröffentlicht in Journalen, die der ICMJE Empfehlung folgten, stieg der Anteil der prospektiven Registrierungen von 25% (6/24) vor dem Datum, auf 48% (11/23) nach dem Datum der Aufnahme der ICMJE-Empfehlung in die Richtlinie des jeweiligen Journals (Zusatzmaterial 4).

3.4 Selektive Endpunktberichterstattung

Das Biasrisiko durch selektive Endpunktberichterstattung konnte nur für prospektiv registrierte Studien evaluiert werden. Für nicht registrierte (259/334) und retrospektiv (48/334) registrierte Studien wurde das Biasrisiko als unklar bezüglich der selektiven Endpunktberichterstattung bewertet. 41% (11/27) der 27 prospektiv registrierten Studien erhielten die Bewertung eines geringen Biasrisikos durch selektive Endpunktberichterstattung (Zusatzmaterial 3). Wegen fehlenden oder mangelhaften Informationen zu ihren Endpunkten wurde das Biasrisiko bei ungefähr einem Fünftel der Studien (6/27) als unklar bewertet (Zusatzmaterial 3). Die übrigen 37% der Studien (10/27) wurden mit einem „hohen Biasrisiko“ durch selektive Endpunktberichterstattung bewertet und wurden einer weiteren Bewertung nach der Entität der schwerwiegenden Diskrepanzen zwischen dem Studienprotokoll und der Veröffentlichung unterzogen (Tabelle 1).

3.4.1 Schwerwiegende Diskrepanzen zwischen Studienprotokoll und Studienveröffentlichung

Bei etwa einem Drittel (6/19) aller Diskrepanzen zeigte sich ein Wechsel von primär registrierten Endpunkten hin zu sekundären Endpunkten im veröffentlichten Artikel. In 26% der Studien wurde den Veröffentlichungen entweder ein neuer primärer Endpunkt hinzugefügt (5/19) oder es ergaben sich Veränderungen bei der Zeiterfassung von primären Endpunkten zwischen Studienprotokoll und veröffentlichter Studie (5/19). Zwei Studien berichteten primär registrierte Protokollendpunkte nicht in deren Publikation. Die Hochstufung eines sekundären Protokollendpunkts zu einem primären Endpunkt in der Veröffentlichung trat ein Mal auf.

15 der 19 schwerwiegenden Diskrepanzen konnten bezüglich der statistischen Signifikanz ihrer Endpunktergebnisse bewertet werden (Tabelle 1, Zusatzmaterial 3 und 5). Insgesamt begünstigten 12 von 15 auswertbaren schweren Diskrepanzen ein statistisch signifikantes Endpunktergebnis. Bezogen auf alle Studien mit hohem Biasrisiko durch selektive Endpunktberichterstattung begünstigten 80% (8/10) mindestens ein statistisch signifikantes Endpunktergebnis.

Schwerwiegende Diskrepanzen zwischen Protokollregistrierung und Publikation	n (%)
RCTs mit schwerwiegenden Diskrepanzen	
Alle prospektiv registrierten RCTs	27 (100%)
RCTs mit schwerwiegenden Diskrepanzen zwischen Studienprotokoll und Publikation	10 (37.0%)
Entitäten schwerwiegender Diskrepanzen zwischen der Registrierung und der Publikation	
Alle schwerwiegenden Diskrepanzen	19 (100%)
Ein primärer Protokollendpunkt, der als sekundärer Endpunkt in der veröffentlichten Studie publiziert wurde	6 (31.6%)
Ein neuer primärer Endpunkt, der der veröffentlichten Studie hinzugefügt wurde	5 (26.3%)
Veränderungen in der Zeiterfassung von primären Endpunkten zwischen Studienprotokoll und veröffentlichter Studie	5 (26.3%)
Ein primärer Protokollendpunkt, der in der veröffentlichten Studie gar nicht berichtet wurde	2 (10.5%)
Ein primärer Endpunkt der veröffentlichten Studie, der als sekundärer Protokollendpunkt registriert wurde	1 (5.3%)
Zusammenhang zwischen Diskrepanzen primärer Endpunkte und statistisch signifikanten Ergebnissen der RCTs	
Alle schwerwiegenden Diskrepanzen	19 (100%)
Nicht auswertbar	4 (21.1%)
Auswertbar	15 (78.9%)
Diskrepanz begünstigte statistisch signifikantes Ergebnis	12
Diskrepanz begünstigte statistisch signifikantes Ergebnis nicht	2
Unklar	1
Alle auswertbaren, publizierten RCTs mit schwerwiegenden Diskrepanzen, die statistisch signifikante Ergebnisse begünstigten	8

Tabelle 1: Schwerwiegende Diskrepanzen

3.5 Unterschiede zwischen registrierten und nicht registrierten Studien

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, registrierte und nicht registrierte Studien hinsichtlich ihres Gesamtrisikos für Bias zu vergleichen. Dies wurde mit dem Cochrane Risk of Bias Assessment Tool 1.0 erhoben. Darüber hinaus wurden Analysen dieser beiden Gruppen bezüglich ihrer Finanzierung und des Studienstandorts durchgeführt.

3.5.1 Gesamtbiasrisiko

Der Anteil der Studien, die mit Hilfe des Cochrane Tools ein niedriges, unklares oder hohes Gesamtbiasrisiko bei der Bewertung aufwiesen, war im registrierten und nicht registrierten Studienpool, die zwischen 2004 und 2017 veröffentlicht wurden, unterschiedlich ($p < 0,001$; $\text{Chi}^2 = 33,894$, $\text{df} = 2$). Registrierte Studien hatten häufiger ein niedriges Gesamtbias im Vergleich zu nicht registrierten Studien (64% vs. 28%) (Abb. 5a). Zudem wurden nicht registrierte Studien häufiger mit einem unklaren Gesamtbias bewertet (53% vs. 23%). Es wurde kein Unterschied zwischen pro- und retrospektiv registrierten Studien bezüglich des Gesamtbias gefunden ($p = 0,80$; $\text{Chi}^2 = 0,44$, $\text{df} = 2$) (Abb. 5b).

3.5.2 Studienfinanzierung

Zwischen registrierten und nicht registrierten Studien, die zwischen 2004 und 2017 veröffentlicht wurden, ergab sich bezüglich der Finanzierung ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$; $\text{Chi}^2 = 57,543$, $\text{df} = 2$). Registrierte Studien berichteten häufiger über ihre Finanzierung als nicht registrierte Studien (73% vs. 30%) (Abb. 5c). Unter registrierten Studien belief sich der Anteil der Industrie bzw. Industrieunabhängigen Finanzierung auf 33% (25/75) bzw. 40% (30/75). Unter nicht registrierte Studien waren diese Anteile 7% (17/259) bzw. 23% (60/259) (Abb. 5c). ($p = 0,06$; $\text{Chi}^2 = 5,60$, $\text{df} = 2$) (Abb. 5d).

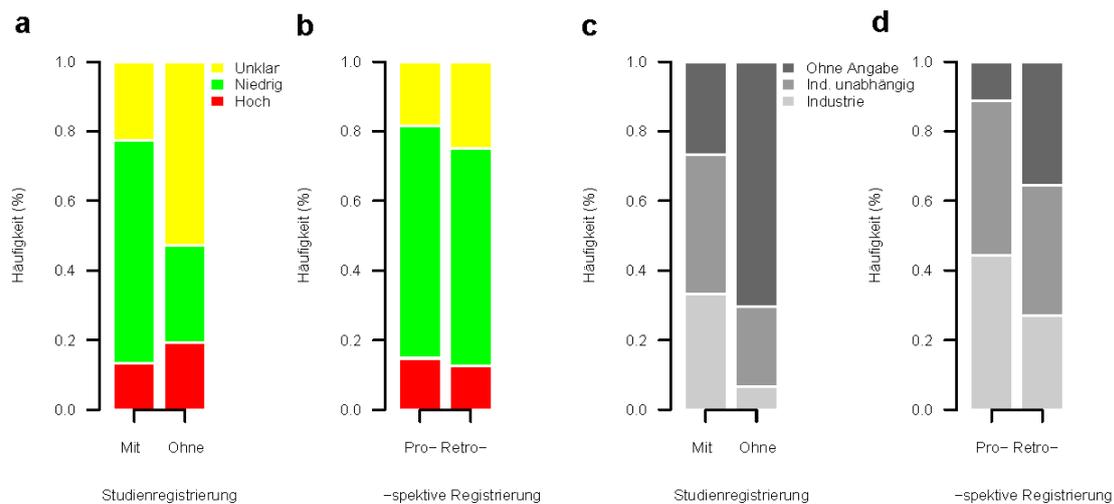


Abbildung 5: Zusammenhang Registrierung und Bias bzw. Studienfinanzierung

Zusammenhang zwischen dem Status der Registrierung und dem Gesamtbiasrisiko (**a, b**) bzw. der Art der Finanzierung (**c, d**) der eingeschlossenen Studien. Relative Häufigkeit (%) aller veröffentlichten Studien (**a und c**, $n = 334$) und aller registrierten Studien (**b und d**, $n = 75$) von 2004 bis 2017. Beurteilung des Gesamtbiasrisiko als niedrig, unklar und hoch. Art der Finanzierung klassifiziert als Industrie, Industrieunabhängig und als solche „Ohne Angabe“ [51]. Quelle: Riemer et al., 2021

3.5.3 Herkunftsland der Studie

Etwa die Hälfte aller eingeschlossenen Studien des Cochrane Reviews wurden in Asien durchgeführt (298/585), gefolgt von Nordamerika (96/585) und Europa (148/585). Es fand sich ein signifikanter Unterschied in der geografischen Verteilung von registrierten und nicht registrierten Studien, die zwischen 2004 und 2017 veröffentlicht wurden ($p < 0,001$; $\text{Chi}^2 = 47,293$, $\text{df} = 4$). Im Vergleich zu nicht registrierten Studien war bei registrierten Studien der Anteil asiatischer Studien geringer und der Anteil multizentrischer Studien höher (Abb. 6a). Registriert waren insgesamt 92% (11/12) der multizentrischen Studien und nur 15% (32/219) aller Studien aus Asien (Abb. 6b). Zwischen pro- und retrospektiv registrierten Studien war bezüglich des Studienstandorts kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p = 0,30$; $\text{Chi}^2 = 4,84$, $\text{df} = 4$). In Summe wurden 55% (6/11) der multizentrischen und nur 25% (8/32) der asiatischen Studien prospektiv registriert.

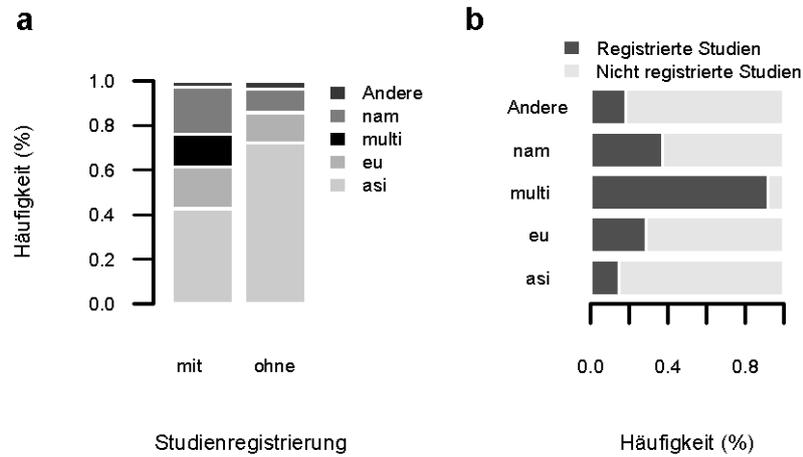


Abbildung 6: Zusammenhang Registrierungen und Studienort

Zusammenhang zwischen dem Status der Registrierung und dem Studienort aller eingeschlossenen Studien von 2004 bis 2017 (n = 334). Relative Häufigkeit (%) aufgetragen für registrierte und nicht registrierte Studien (a) und dem Studienort (b). Asien (asi), Europa (eu), Nordamerika (nam), multizentrische Studienstandorte (multi) und Andere [51]. Quelle: Riemer et al., 2021

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden zur Analyse der Studienregistrierung und des Biasrisikos durch selektive Endpunktberichterstattung, 585 anästhesiologische Studien untersucht, die in dem 2020 veröffentlichten Cochrane Review zur medikamentösen Prophylaxe von PONV inkludiert worden waren [30, 31]. Im Jahr 2004 erfolgte die Veröffentlichung der ersten Studie mit einem registrierten Studienprotokoll [50]. Noch im selben Jahr veröffentlichte das ICMJE ihre Initiative, die eine prospektive Registrierung klinischer Studien forderte [17]. Nach der ICMJE-Ankündigung im Jahr 2004 wurden 334 der eingeschlossenen Studien veröffentlicht, aber für nur 22% (75/334) der Studien erfolgte eine Studienregistrierung. Die Mehrheit der registrierten Studien wurde retrospektiv registriert und nur 36% (27/75) der Registrierungen erfolgten prospektiv. Der Anteil an prospektiv registrierten Studien erhöhte sich von 25%, vor Aufnahme der ICMJE-Empfehlung in die Richtlinien der Journale, auf 48%, nach Aufnahme. 41% (11/27) der prospektiv registrierten Studien waren frei von Bias durch selektive Endpunktberichterstattung und 37% (10/27) der Studien zeigten Hinweise auf das Vorliegen von Bias durch selektive Endpunktberichterstattung mit insgesamt 19 schwerwiegende Diskrepanzen zwischen registriertem Studienprotokoll und Publikation. Bei 80% (8/10) der Studien mit Bias durch selektive Endpunktberichterstattung wurde festgestellt, dass es zu einer Begünstigung mindestens eines statistisch signifikanten Ergebnisses kam.

Registrierte Studien verglichen mit nicht registrierten Studien wiesen allgemein häufiger ein niedriges Gesamtbiasrisiko auf und berichteten häufiger über die Art ihrer Studienfinanzierung. Die meisten multizentrischen Studien waren registriert, wobei zeigte sich, dass nur eine Minderheit der Studien aus Asien stammte.

Frühere Arbeiten zur Studienregistrierung klinischer Studien in der Anästhesie konzentrierten sich hauptsächlich auf RCTs, die in Journalen der Anästhesiologie, Schmerz- oder Intensivmedizin mit hohem Impact Faktor veröffentlicht wurden und fokussierten sich dabei auf den Zeitraum eines Jahres oder noch kürzerer Zeitabschnitte [29, 52-54]. Die vorliegende Arbeit bildet zum Thema Studienregistrierung und selektive Endpunktberichterstattung von Studien zur antiemetischen Prophylaxe nach Vollnarkose zum einen, einen größeren Zeitrahmen ab und weist zum anderen keine Limitationen bezüglich des Impact Faktors eingeschlossener Journale auf. Nach bestem Wissen und Gewissen ist dies die erste Arbeit, die sich:

- Erstens mit der Studienregistrierung und dem Bias durch selektive Endpunktberichterstattung in dem spezifischen Bereich der PONV-Forschung auseinandersetzt,
- Zweitens dabei eine Vielzahl unterschiedlicher Journale, unabhängig von deren Impact Faktor berücksichtigt und
- Drittens in der ein Zeitabschnitt für die eingeschlossenen Studien entsprechend weit gefasst wurde.

Der Anteil an Studienregistrierung ist mit 22% (75/334) in dieser Arbeit verglichen mit früheren Anästhesiestudien, die zwischen 35% und 78% lagen, niedriger [29, 52-54]. Einerseits könnte der Unterschied an den unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen liegen. Die hier eingeschlossenen Studien gehen auf einen Zeitraum bis zum Jahr 2004 zurück, in dem die Empfehlung der ICMJE möglicherweise noch nicht genügend Aufmerksamkeit erlangt hatte. So zeigt zum Beispiel Viergever et al., dass sich die weltweite Zahl der registrierten klinischen Studien in ihrer Gesamtheit zwischen 2004 und 2013 verfünffacht hat [27].

Auf der anderen Seite wurde im Vergleich zu anderen Untersuchungen der Studienpool in dieser Arbeit nicht nur auf Studien beschränkt, die in High-Impact-Journalen veröffentlicht wurden [29, 52-54]. Journale mit hohem Impact Faktor fordern häufiger eine Studienregistrierung als solche mit geringem Impact Faktor [55]. Demnach konnte hier gezeigt werden, dass registrierte Studien häufiger in Journalen veröffentlicht wurden, wenn diese der ICMJE-Richtlinie folgten.

Nur 8% (27/334) der eingeschlossenen, veröffentlichten Studien zwischen 2004 und 2017 wurden prospektiv registriert. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit einer Studie von Jones et al., in der gezeigt wurde, dass nur 14% der 860 RCTs, die 2007, 2010, 2013 und 2015 in den Top 6 der allgemeinen Anästhesiologie-Journale veröffentlicht wurden, prospektiv registriert waren [29].

Retrospektive Studienregistrierung ist ein ernstzunehmendes Problem in der klinischen Forschung. Sie gibt keine Garantie, dass Studien nicht zugunsten eines bestimmten Ergebnisses (nach)registriert wurden [27]. Betrachtete man die Anzahl von Studienregistrierung (pro- und retrospektiv) aller veröffentlichter Studien in Journalen insgesamt, die der ICMJE Empfehlung folgten, ergab sich kein Unterschied in der Zeit vor und nach dem Datum der Annahme der ICMJE-Richtlinie. Trotzdem kann diese Arbeit aufzeigen, dass sich nach der Richtlinienannahme der Anteil prospektiver Registrierungen innerhalb der entsprechenden Journale erhöhte.

Die prospektive Registrierung allein verhindert jedoch nicht das Risiko für Bias durch selektive Endpunktberichterstattung. Nur 41% (11/27) der prospektiv registrierten Studien waren frei von SOR und 37% (10/27) wurden sogar als Studien mit hohem Biasrisiko identifiziert. Zu den häufigsten Formen der selektiven Endpunktberichterstattung in dieser Arbeit gehörte ein Wechsel von primären zu sekundären Endpunkten, Einführung neuer primärer Endpunkte und Änderungen bei der Zeiterfassung von Endpunkten. Zwei Drittel aller Diskrepanzen hatten einen Einfluss auf die Ergebnisse, die weiterführend beurteilt werden konnten. In 80% (8/10) dieser Fälle traten diese nämlich zugunsten eines statistisch signifikanten Ergebnisses auf.

Diese Daten stehen im Einklang mit Ergebnissen von Mathieu et al., wonach 83% der veröffentlichten RCTs Endpunktdiskrepanzen aufwiesen, die zugunsten eines statistisch signifikanten Ergebnisses auftraten. Die Studie behandelte dabei RCTs aus dem Jahr 2008 und fokussierte sich auf 10 allgemeinmedizinische Journale mit hohem Impact Faktor [32].

Des Weiteren kann Studienregistrierung als Qualitätskriterium klinischer Studien erachtet werden. Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass registrierte Studien häufiger ein niedriges Gesamtbiasrisiko in der Cochrane RoB Bewertung aufwiesen und darüber hinaus häufiger über ihre Art der Finanzierung berichteten. Daher zeigte sich im Rahmen dieser Arbeit die Studienregistrierung als ein zuverlässiges Qualitätsmessinstrument für RCTs. Es konnte zudem gezeigt werden, dass asiatische Studien, welche den größten Anteil aller Studien des Cochrane-Reviews ausmachten, mit nur 15% (32/219) seltener registriert wurden als Studien aus anderen Teilen der Welt. Dies gilt insbesondere im Vergleich zu Europa und Nordamerika. Multizentrische Studien, also Studien, die an verschiedenen Standorten der ganzen Welt durchgeführt wurden, wurden am häufigsten registriert.

4.2 Grenzen und Limitationen der Methodik

Diese Arbeit weist Limitationen auf. Für die Publikation [51] dieser Arbeit, wurde kein eigenes Studienprotokoll registriert. Erst während der Durchführung des Cochrane Reviews, wurde ersichtlich, welche Tragweite die insuffiziente Studienregistrierung und das SOR in PONV Studien einnimmt. Folglich wäre nachträglich nur eine retrospektive Registrierung möglich gewesen. Eine derartige Registrierung stünde allerdings im Widerspruch zur Botschaft dieser Arbeit. Als Teil des zuvor veröffentlichten Cochrane Reviews zur PONV Prophylaxe wurde eine umfassende Literaturrecherche

durchgeführt. Diese war ebenfalls Grundlage dieser Arbeit. Mehrere eingeschlossene Studien hatten bei den Veröffentlichungen Duplikate in verschiedenen Journalen und wurden von verschiedenen Erstautor*innen in den Studienregistern aufgeführt; dies erschwerte den Prozess der Datensynthese. Jedoch sind Referenzen und Datensätze dieser Arbeit und der dazugehörigen Publikation frei zugänglich [30] und so ist es möglich, durch externe Einsichtnahme, Fehler innerhalb des Datensatzes, der Analyse oder der Interpretation, zu identifizieren und zu kommunizieren.

Außerdem ist es möglich, dass der Anteil registrierter Studien unterschätzt wurde und sich dadurch die Daten zur selektiven Endpunktberichterstattung in prospektiv registrierten Studien geringfügig verändern könnte. Denn es wurden keine Anfragen an Studienautoren*innen in folgenden Fällen gesendet:

1. Bei fehlender Angabe der Protokollregistrierungsnummer in den Publikationen
2. Bei insuffizienter Angabe von Informationen, die zur Auswertung der Studienprotokolle und Beurteilung des Risikos zur selektiven Endpunktberichterstattung nötig waren.

Als prospektiv wurde die Studienregistrierung in dieser Arbeit definiert, wenn die Studienregistrierung vor oder am selben Datum des Studieneinschlusses der ersten Teilnehmer*in lag. Diese Definition entspricht der WHO Definition zur Studienregistrierung [23]. Somit wäre es allein aufgrund dieser Definition möglich, dass die Zahl der prospektiv registrierten Studien unterschätzt wurde. Dieser Ansatz wurde dennoch bewusst mit dem Ziel gewählt, klar definierte Zeitpunkte für die Auswertung zu verwenden. Es wurde das Biasrisiko durch selektive Endpunktberichterstattung und die Registrierung für Studien bewertet, die ab 2004 veröffentlicht wurden und in dem die erste aller eingeschlossenen Studien registriert wurde. 2004 wurde die Studienregistrierung als eine Notwendigkeit guter klinischer Praxis durch das ICMJE eingeführt. Durch zeitliche Latenzen, die vom Studienstart bis zur Veröffentlichung der Ergebnisse entstehen, waren Wissenschaftler*innen und Studienautor*innen womöglich nicht in der Lage, für Publikationen kurz nach der ICMJE Ankündigung ein prospektives Protokoll vorzulegen. Daher kann es zu einer erwartbar verzögerten Zunahme der prospektiven Studienregistrierung gekommen sein. Abschließend muss erwähnt werden, dass diese Arbeit nur Studien zur medikamentösen PONV Prophylaxe nach Vollnarkose berücksichtigte und somit die Daten und Erkenntnisse daraus nur bedingt auf andere Gebiete der Anästhesiologie übertragbar sind.

5 Schlussfolgerung und Ausblick

Insgesamt waren nur 3% (11/334) der untersuchten Studien sowohl prospektiv und vollständig registriert, als auch frei von Bias durch selektive Endpunktberichterstattung. Dies ist ein alarmierendes Zeichen und mehr als zehn Jahre nach der Einführung internationaler Empfehlungen zur prospektiven Studienregistrierung, eine klare Unzulänglichkeit in der klinischen PONV Forschung. Allerdings ist der Bereich der PONV Forschung hier kein Außenseiter. Andere Fachbereiche, z.B. die Psychotherapie, berichteten über ähnliche Zahlen. Nur 5% der RCTs seien hier frei von Bias durch selektive Endpunktberichterstattung [56].

Es sollte Studienautor*innen und Wissenschaftler*innen stärker bewusst werden, dass sowohl eine vollständige, transparente und prospektive Studienregistrierung, als auch die Adhärenz der Veröffentlichung gemäß den im Protokoll festgelegten Angaben als ein wichtiges Qualitätskriterium angesehen wird, welches wiederum das Vertrauen in die Ergebnisse ihrer Studie stärkt.

6 Zusammenfassung

Im Jahr 2017, 13 Jahre nachdem das ICMJE die prospektive Protokollregistrierung zur Notwendigkeit für zuverlässige klinische Studien erklärt hat, ist die Häufigkeit und Qualität der Studienregistrierung im Bereich der PONV-Forschung sehr gering. Für nur ein Fünftel der seit dem Jahr 2004 publizierten klinischen Studien, die in den 2020 veröffentlichten PONV Cochrane Review aufgenommen wurden, wurden Studienprotokolle registriert. Von diesen waren fast zwei Drittel retrospektiv registriert. Schlussendlich konnten weniger als 50% der prospektiv registrierten Studien als frei von Bias bei der selektiven Endpunktberichterstattung identifiziert werden. Dies ist ein alarmierendes Defizit. Diese Arbeit zeigt auch, dass registrierte Studien im Allgemeinen häufiger mit einem niedrigen Gesamtbiasrisiko beurteilt wurden. Dies legt die Studienregistrierung als Qualitätskriterium für RCTs in der klinischen PONV-Forschung nahe. Bias durch selektive Endpunktberichterstattung verringert die Vertrauenswürdigkeit von Studienergebnissen. Wissenschaftler*innen und Kliniker*innen sollten sich darüber im Klaren sein, dass nur die Adhärenz bezüglich einer adäquaten Protokollregistrierung und die transparente Berichterstattung über vordefinierte Endpunkte, unabhängig von Richtung und Bedeutung deren Ergebnisse, letztlich die Evidenz der PONV-Forschung in der Zukunft stärken kann.

7 Abstract

In 2017, 13 years after the ICMJE declared prospective protocol registration a necessity for reliable clinical studies, the frequency and quality of trial registration in the field of PONV research is very poor. Only one fifth of the clinical trials published in 2004 or later and included in the recently published Cochrane review referenced a registered trial protocol of which almost two third were registered retrospectively. In the end, of the prospectively registered trials less than 50% were free of selective outcome reporting bias. This is an alarming deficit. This work also showed that registered trials in general were more frequently judged as overall low risk of bias regarding the Cochrane Risk of Bias assessment, suggesting trial registration as a quality criterion for RCTs in PONV clinical research. Selective outcome reporting reduces trustworthiness in findings of clinical trials. Investigators and clinicians should be aware that only following a properly registered protocol and transparently reporting of predefined outcomes, regardless of the direction and significance of the result, will ultimately strengthen the body of evidence in the field of PONV research in the future.

8 Literaturverzeichnis

1. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kolsch H, Kaiser T: **Reporting bias in medical research - a narrative review.** *Trials* 2010, **11**:37.
2. Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ: **Publication and related biases.** *Health Technology Assessment* 2000, **4**(10):1-115.
3. Hutton JL, Williamson PR: **Bias in Meta-Analysis Due to Outcome Variable Selection within Studies.** *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics)* 2000, **49**(3):359-370.
4. Schmucker C, Meerpohl JJ, Blümle A: **Bias in kontrollierten Studien.** *HNO* 2020, **68**(4):291-300.
5. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Fu R, Abou-Setta AM, Viswanathan MS, McPheeters ML: **AHRQ Methods for Effective Health Care.** In: *Selective Outcome Reporting as a Source of Bias in Reviews of Comparative Effectiveness.* edn. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
6. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, Williamson PR: **The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews.** *British Medical Journal* 2010, **340**:c365.
7. Higgins JPT, Green S: **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].** In: The Cochrane Collaboration; 2011.
8. Cipriani A, Barbui C: **What is a clinical trial protocol?** *Epidemiologia e psichiatria sociale* 2010, **19**(2):116-117.
9. **ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.** [<https://clinicaltrials.gov/>]. Zugriff am 28. Mai 2021.
10. World Health O: **Handbook for good clinical research practice (GCP) : guidance for implementation.** In: Geneva: World Health Organization; 2005.
11. Dickersin K, Rennie D: **Registering clinical trials.** *Journal of the American Medical Association* 2003, **290**(4):516-523.
12. **Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007** [<https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>]. Zugriff am 07. Juni 2021.
13. Krleza-Jerić K, Lemmens T: **7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials.** *Croatian Medical Journal* (1332-8166 (Electronic)).
14. Hudson KL, Collins FS: **Sharing and Reporting the Results of Clinical Trials.** *Journal of the American Medical Association* 2015, **313**(4):355-356.
15. **About the WHO ICTRP** [<https://www.who.int/ictrp/about/en/>]. Zugriff am 28. Mai 2021.

16. **Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals** [<http://www.ICMJE.org>]. Zugriff am 25. Januar 2022.
17. DeAngelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ *et al*: **Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors**. *The Medical Journal of Australia* 2004, **181**(6):293-294.
18. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, Hrobjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA *et al*: **SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials**. *Annals of Internal Medicine* 2013, **158**(3):200-207.
19. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C: **CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials**. *Annals of Internal Medicine* 2010, **152**(11):726-732.
20. **All Trials Registered | All Results Reported** [<https://www.alltrials.net/>]. Zugriff am 27. Mai 2021.
21. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR *et al*: **SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials**. *British Medical Journal* 2013, **346**:e7586.
22. Antes G: **The new CONSORT statement**. *British Medical Journal* 2010, **340**:c1432.
23. World Health O: **International standards for clinical trial registries – 2nd edition**. 2018.
24. De Angelis Cd Fau - Drazen JM, Drazen Jm Fau - Frizelle FA, Frizelle Fa Fau - Haug C, Haug C Fau - Hoey J, Hoey J Fau - Horton R, Horton R Fau - Kotzin S, Kotzin S Fau - Laine C, Laine C Fau - Marusic A, Marusic A Fau - Overbeke AJPM, Overbeke Aj Fau - Schroeder TV *et al*: **Is this clinical trial fully registered?--A statement from the International Committee of Medical Journal Editors**. (1533-4406 (Electronic)).
25. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG: **Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles**. *Journal of the American Medical Association* 2004, **291**(20):2457-2465.
26. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, Decullier E, Easterbrook PJ, Von Elm E, Gamble C *et al*: **Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias**. *PLoS One* 2008, **3**(8):e3081.
27. Viergever RF, Li K: **Trends in global clinical trial registration: an analysis of numbers of registered clinical trials in different parts of the world from 2004 to 2013**. *British Medical Journal Open* 2015, **5**(9):e008932.
28. Al-Durra M, Nolan RP, Seto E, Cafazzo JA: **Prospective registration and reporting of trial number in randomised clinical trials: global cross sectional study of the adoption of ICMJE and Declaration of Helsinki recommendations**. *British Medical Journal* 2020, **369**:m982.

29. Jones PM, Chow JTY, Arango MF, Fridfinnson JA, Gai N, Lam K, Turkstra TP: **Comparison of Registered and Reported Outcomes in Randomized Clinical Trials Published in Anesthesiology Journals.** *Anesthesia and Analgesia* 2017, **125**(4):1292-1300.
30. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, Mayer D, Riemer M, Schaefer MS, Raj D *et al*: **Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis.** (1469-493X (Electronic)).
31. Weibel S, Schaefer MS, Raj D, Rücker G, Pace NL, Schlesinger T, Meybohm P, Kienbaum P, Eberhart LHJ, Kranke P: **Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: an abridged Cochrane network meta-analysis.** (1365-2044 (Electronic)).
32. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P: **Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials.** *Journal of the American Medical Association* 2009, **302**(9):977-984.
33. Agarkar S, Chatterjee AS: **Comparison of ramosetron with ondansetron for the prevention of post-operative nausea and vomiting in high-risk patients.** *Indian Journal of Anaesthesia* 2015, **59**(4):222-227.
34. Alghanem SM, Massad Im Fau - Rashed EM, Rashed Em Fau - Abu-Ali HM, Abu-Ali Hm Fau - Daradkeh SS, Daradkeh SS: **Optimization of anesthesia antiemetic measures versus combination therapy using dexamethasone or ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting.** (1432-2218 (Electronic)).
35. Bang SR, Kim HJ, Ahn EJ, Choi HR, Kim KW, Ko MJ, Kang E, Sung YJ, Ji YI, Jung JW: **Effect of total intravenous anesthesia and prophylactic 5-HT3 receptor antagonist on postoperative nausea and vomiting after gynecologic laparoscopic surgery: A prospective, randomized controlled study.** *Rawal Medical Journal* 2017, **42**:73-77.
36. Blitz JD, Haile M, Kline R, Franco L, Didehvar S, Pachter HL, Newman E, Bekker A: **A randomized double blind study to evaluate efficacy of palonosetron with dexamethasone versus palonosetron alone for prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting in subjects undergoing laparoscopic surgeries with high emetogenic risk.** *American Journal of Therapeutics* 2012, **19**(5):324-329.
37. Choi EK, Kim DG, Jeon Y: **Comparison of the Prophylactic Antiemetic Efficacy of Aprepitant Plus Palonosetron Versus Aprepitant Plus Ramosetron in Patients at High Risk for Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Randomized-controlled Trial.** *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2016, **26**(5):354-357.
38. Jung WS, Kim YB, Park HY, Choi WJ, Yang HS: **Oral administration of aprepitant to prevent postoperative nausea in highly susceptible patients after gynecological laparoscopy.** *Journal of Anesthesia* 2013, **27**(3):396-401.
39. Kakuta N, Tsutsumi YM, Horikawa YT, Kawano H, Kinoshita M, Tanaka K, Oshita S: **Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures.** *The Journal of Medical Investigation* 2011, **58**(3-4):246-251.

40. Kim SH, Hong Jy Fau - Kim WO, Kim Wo Fau - Kil HK, Kil Hk Fau - Karm M-H, Karm Mh Fau - Hwang J-H, Hwang JH: **Palonosetron has superior prophylactic antiemetic efficacy compared with ondansetron or ramosetron in high-risk patients undergoing laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blinded study.** (2005-6419 (Print)).
41. Kizilcik N, Bilgen S, Menda F, Ture H, Aydin B, Kaspar EC, Koner O: **Comparison of Dexamethasone-Dimenhydrinate and Dexamethasone-Ondansetron in Prevention of Nausea and Vomiting in Postoperative Patients.** *Aesthetic Plastic Surgery* 2017, **41**(1):204-210.
42. Ryoo SH, Yoo JH, Kim MG, Lee KH, Kim SI: **The effect of combination treatment using palonosetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting versus dexamethasone alone in women receiving intravenous patient-controlled analgesia.** *Korean Journal of Anesthesiology* 2015, **68**(3):267-273.
43. Sánchez-Rodríguez PE, Fuentes-Orozco C Fau - González-Ojeda A, González-Ojeda A: **Effect of dexamethasone on postoperative symptoms in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial.** (1432-2323 (Electronic)).
44. NCT00888329: **Aprepitant for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Elective Hysterectomy.** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00888329> 2009.
45. NKO101287: **The purpose of this study is to determine the effectiveness of this medication in preventing nausea and vomiting in female patients at risk for post-operative nausea and vomiting (PONV).** www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKO101287 2004.
46. NKT102245: **The primary purpose of this study is to determine an effective dose of this NK-1 anti-emetic medication to prevent nausea and vomiting in females after surgery.** www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKT1022452018 2005.
47. NKT102260: **This study is looking at a range of doses of this NK-1 receptor antagonist drug, for both safety and effectiveness in prevention PONV.** www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKT1022602018 2005.
48. NKT102552: **This study is being conducted to see if adding GW679769 (casopitant) to ZOFTRAN will significantly decrease the number of patients who experience nausea and vomiting after surgery.** www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKT1025522018 2006.
49. PALO-04-07: **A Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel Group, Balanced, Stratified Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and the Safety of Single IV Doses of Palonosetron 0.025 mg, 0.050 mg, and 0.075 mg versus Placebo to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting Following Elective Gynecologic or Breast Surgery.** www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-000298-232005 2005.
50. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, Zernak C, Danner K, Jokela R, Pocock SJ *et al*: **A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting.** *The New England Journal of Medicine* 2004, **350**(24):2441-2451.

51. Riemer M, Kranke P, Helf A, Mayer D, Popp M, Schlesinger T, Meybohm P, Weibel S: **Trial registration and selective outcome reporting in 585 clinical trials investigating drugs for prevention of postoperative nausea and vomiting.** *BMC Anesthesiology* 2021, **21**(1):249.
52. Bonnot B, Yavchitz A, Mantz J, Paugam-Burtz C, Boutron I: **Selective primary outcome reporting in high-impact journals of anaesthesia and pain.** *British Journal of Anaesthesia* 2016, **117**(4):542-543.
53. El-Boghdadly K, Wiles MD, Atton S, Bailey CR: **Adherence to guidance on registration of randomised controlled trials published in Anaesthesia.** *Anaesthesia* 2018, **73**(5):556-563.
54. Jones CW, Platts-Mills TF: **Quality of registration for clinical trials published in emergency medicine journals.** *Annals of Emergency Medicine* 2012, **60**(4):458-464 e451.
55. Hooft L, Korevaar Da Fau - Molenaar N, Molenaar N Fau - Bossuyt PMM, Bossuyt Pm Fau - Scholten RJPM, Scholten RJ: **Endorsement of ICMJE's Clinical Trial Registration Policy: a survey among journal editors.** (1872-9061 (Electronic)).
56. Bradley HA, Rucklidge JJ, Mulder RT: **A systematic review of trial registration and selective outcome reporting in psychotherapy randomized controlled trials.** *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2017, **135**(1):65-77.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
FDA	Food and Drug Administration
ICMJE	The International Committee of Medical Journal Editors
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
NIH	National Institute of Health
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
RCTs	Randomized Controlled Trials
RoB	Risk of bias, Biasrisiko
SOR	Selective Outcome Reporting
SPIRIT	Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials
USA	United States of America
WHO	World Health Organisation

II Abbildungsverzeichnis

Abdruckgenehmigungen für alle Abbildungen über <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Abbildung 1: Übersicht aller Studienregister	4
Abbildung 2: Meilensteine bei der Studienregistrierung.....	8
Abbildung 3: Flussdiagramm aller eingeschlossenen Studien.....	17
Abbildung 4: Zeitliche Entwicklung der Studienregistrierung	18
Abbildung 5: Zusammenhang Registrierung und Bias bzw. Studienfinanzierung	23
Abbildung 6: Zusammenhang Registrierungen und Studienort	24

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schwerwiegende Diskrepanzen	21
--	----

IV Zusatzmaterial

Zusatzmaterial 1: Auflistung aller eingeschlossenen Studien mit registriertem Studienprotokoll ¹⁻⁷⁵

1. Agarkar S, Chatterjee AS: Comparison of ramosetron with ondansetron for the prevention of post-operative nausea and vomiting in high-risk patients. Indian Journal of Anaesthesia 2015; 59: 222-227
2. Alghanem SM, Massad IM, Rashed EM, Abu-Ali HM, Daradkeh SS: Optimization of anesthesia antiemetic measures versus combination therapy using dexamethasone or ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. Surgical Endoscopy 2010; 24: 353-358
3. Altorjay A, Melson T, Chinachoit T, Kett A, Aqua K, Levin J, et al: Casopitant and ondansetron for postoperative nausea and vomiting prevention in women at high risk for emesis: a phase 3 study. Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960) 2011; 146: 201-206
4. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, et al: A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. New England Journal of Medicine 2004; 350: 2441-2451
5. Areeruk P, Ittichaikulthol W, Termpornlert S, Pravitharangul T, Nganlasom J, Charoensap C, et al: The effect of a single dose dexamethasone on postoperative pain in patients undergoing gynecological laparotomy surgery. Chotmaihet Thangphaet [Journal of the Medical Association of Thailand] 2016; 99: 1239-1244

6. Bang SR, Kim HJ, Ahn EJ, Choi HR, Kim KW, Ko MJ, et al: Effect of total intravenous anesthesia and prophylactic 5-HT₃ receptor antagonist on postoperative nausea and vomiting after gynecologic laparoscopic surgery: a prospective, randomized controlled study. *Rawal Medical Journal* 2017; 42: 73-77

7. Bang YS, Kim YU, Oh D, Shin EY, Park SK: A randomized, double-blind trial evaluating the efficacy of palonosetron with total intravenous anesthesia using propofol and remifentanil for the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. *Journal of Anesthesia* 2016; 30: 935-940

8. Bataille A, Letourneux JF, Charneau A, Lemedioni P, Léger P, Chazot T, et al: Impact of a prophylactic combination of dexamethasone-ondansetron on postoperative nausea and vomiting in obese adult patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy

during closed-loop propofol-remifentanil anaesthesia: A randomised double-blind placebo- controlled study. *European Journal of Anaesthesiology* 2016; 33: 898-905

9. Benevides ML, Oliveira SS, de Aguiar-Nascimento JE: The combination of haloperidol, dexamethasone, and ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized double-blind trial. *Obesity Surgery* 2013; 23: 1389-1396

10. Bergese SD, Puente EG, Antor MA, Vilorio AL, Yildiz V, Kumar NA, et al: A prospective, randomized, double-blinded, double-dummy pilot study to assess the preemptive effect of triple therapy with aprepitant, dexamethasone, and promethazine versus ondansetron, dexamethasone and promethazine on reducing the incidence of postoperative nausea and vomiting experienced by patients undergoing craniotomy under general anesthesia. *Frontiers in Medicine* 2016; 3: 29-29

11. Bjerregaard LS, Jensen PF, Bigler DR, Petersen RH, Møller-Sørensen H, Gefke K, et al: High-dose methylprednisolone in video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: a randomized controlled trial. *European Journal of Cardio Thoracic Surgery* 2018; 53: 209-215
12. Blitz JD, Haile M, Kline R, Franco L, Didehvar S, Pachter HL, et al: A randomized double blind study to evaluate efficacy of palonosetron with dexamethasone versus palonosetron alone for prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting in subjects undergoing laparoscopic surgeries with high emetogenic risk. *American Journal of Therapeutics* 2012; 19: 324-329
13. Choi EK, Kim DG, Jeon Y: Comparison of the prophylactic antiemetic efficacy of aprepitant plus palonosetron versus aprepitant plus ramosetron in patients at high risk for postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized-controlled trial. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques* 2016; 26: 354-357
14. Chun HR, Jeon IS, Park SY, Lee SJ, Kang SH, Kim SI: Efficacy of palonosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 112: 485-490
15. Corcoran T, Paech M, Law D, Muchatuta NA, French M, Ho KM: Intraoperative dexamethasone alters immune cell populations in patients undergoing elective laparoscopic gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2017; 119: 221-230
16. Cortes-Flores AO, Jimenez-Tornero J, Morgan-Villela G, Delgado-Gomez M, Zuloaga-Fernandez Del Valle CJ, Garcia-Renteria J, et al: Effects of preoperative dexamethasone on postoperative pain, nausea, vomiting and respiratory function in women undergoing conservative breast surgery for cancer: results of a controlled clinical trial. *European Journal of Cancer Care* 2018; 27: e12686-e12686

17. de Oliveira Gs Jr, Ahmad S, Fitzgerald PC, Marcus RJ, Altman CS, Panjwani AS, et al: Dose ranging study on the effect of preoperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107: 362-371
18. de Oliveira Gs Jr, Bialek J, Marcus RJ, McCarthy R: Dose-ranging effect of systemic diphenhydramine on postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, clinical trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; 34: 46-52
19. Dewinter G, Teunkens A, Vermeulen K, Devroe S, Van Hemelrijck J, Meuleman C, et al: Alizapride and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled noninferiority study. *European Journal of Anaesthesiology* 2016; 33: 96- 103
20. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, Girao MJ, Eberhart L, Irwin MG, Aprepitant-Ponv Protocol 091 International Study Group, et al.: Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99: 202-211
21. Eidi M, Kollahdouzan K, Hosseinzadeh H, Tabaqi R: A comparison of preoperative ondansetron and dexamethasone in the prevention of post-tympanoplasty nausea and vomiting. *Iranian Journal of Medical Sciences* 2012; 37: 166-172
22. Fahlenkamp AV, Stoppe C, Cremer J, Biener IA, Peters D, Leuchter R, et al: Nausea and vomiting following balanced xenon anesthesia compared to sevoflurane: A Post-Hoc explorative analysis of a randomized controlled trial. *PLOS One* 2016; 11: e0153807- e0153807

23. Feroci F, Rettori M, Borrelli A, Lenzi E, Ottaviano A, Scatizzi M: Dexamethasone prophylaxis before thyroidectomy to reduce postoperative nausea, pain, and vocal dysfunction: a randomized clinical controlled trial. *Head and Neck* 2011; 33: 840-846

24. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, Philip BK, Singla N, Minkowitz H, Aprepitant-Ponv Study Group, et al.: A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 104: 1082-1089

25. Gan TJ, Gu J, Singla N, Chung F, Pearman MH, Bergese SD, Rolapitant Investigation Group, et al.: Rolapitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 112: 804-812

26. Gan TJ, Kranke P, Minkowitz HS, Bergese SD, Motsch J, Eberhart L, et al: Intravenous amisulpride for the prevention of postoperative nausea and vomiting: two concurrent, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 2017; 126: 268-275

27. Gómez-Hernández J, Orozco-Alatorre AL, Domínguez-Contreras M, Ocegüera-Villanueva A, Gómez-Romo S, Alvarez Villaseñor AS, et al: Preoperative dexamethasone reduces postoperative pain, nausea and vomiting following mastectomy for breast cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 692-692

28. Green MS, Green P, Malayaman SN, Hepler M, Neubert LJ, Horrow JC: Randomized, double-blind comparison of oral aprepitant alone compared with aprepitant and transdermal scopolamine for prevention of postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 109: 716-722

29. Habib AS, Keifer JC, Borel CO, White WD, Gan TJ: A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesthesia and Analgesia* 2011; 112: 813-818
30. Hemmati HR, Ghorbani R, Hossein-Zadeh B, Ebrahim-Zadeh H, Shakeri S: The effect of single dose of dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2014; 16: 15-21
31. Hessami MA, Yari M: Granisetron versus dexamethasone in prophylaxis of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology and Pain Medicine* 2012; 2: 81-84
32. Hu X, Tan F, Gong L: Higher dose of palonosetron versus lower dose of palonosetron plus droperidol to prevent postoperative nausea and vomiting after eye enucleation and orbital hydroxyapatite implant surgery: a randomized, double-blind trial. *Drug design, Development and Therapy* 2017; 11: 1465-1472
33. Joo J, Park S, Park HJ, Shin SY: Ramosetron versus ondansetron for postoperative nausea and vomiting in strabismus surgery patients. *BMC Anesthesiology* 2016; 16: 41-41
34. Joo J, Park YG, Baek J, Moon YE: Haloperidol dose combined with dexamethasone for PONV prophylaxis in high-risk patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blind, dose-response and placebo-controlled study. *BMC Anesthesiology* 2015; 15: 99-99
35. Jung WS, Kim YB, Park HY, Choi WJ, Yang HS: Oral administration of aprepitant to prevent postoperative nausea in highly susceptible patients after gynecological laparoscopy. *Journal of Anesthesia* 2013; 27: 396-401

36. Kakuta N, Kume K, Hamaguchi E, Tsutsumi R, Mita N, Tanaka K, et al: The effects of intravenous fosaprepitant and ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients who underwent lower limb surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *Journal of Anesthesia* 2015; 29: 836-841

37. Kakuta N, Tsutsumi YM, Horikawa YT, Kawano H, Kinoshita M, Tanaka K, et al: Neurokinin-1 receptor antagonism, aprepitant, effectively diminishes post-operative nausea and vomiting while increasing analgesic tolerance in laparoscopic gynecological procedures. *Journal of Medical Investigation* 2011; 58: 246-251

38. Kim SH, Hong JY, Kim WO, Kil HK, Karm MH, Hwang JH: Palonosetron has superior prophylactic antiemetic efficacy compared with ondansetron or ramosetron in high-risk patients undergoing laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double-blinded study. *Korean Journal of Anesthesiology* 2013; 64: 517-523

39. Kim SH, Oh CS, Lee SJ: Efficacy of palonosetron and ramosetron on postoperative nausea and vomiting related to intravenous patient-controlled analgesia with opioids after gynecological laparoscopic surgery (double-blinded prospective randomized controlled trial). *Journal of Anesthesia* 2015; 29: 585-592

40. Kim WJ, Kang H, Shin HY, Baek CW, Jung YH, Woo YC, et al: Ramosetron, midazolam, and combination of ramosetron and midazolam for prevention of postoperative

nausea and vomiting: a prospective, randomized, double-blind study. *Journal of International Medical Research* 2013; 41: 1203-1213

41. Kizilcik N, Bilgen S, Menda F, Türe H, Aydın B, Kaspar EC, et al: Comparison of dexamethasone-dimenhydrinate and dexamethasone-ondansetron in prevention of nausea and vomiting in postoperative patients. *Aesthetic Plastic Surgery* 2017; 41: 204-210

42. Ko-lam W, Sandhu T, Paiboonworachat S, Pongchairerks P, Junrungsee S, Chotirosniramit A, et al: Metoclopramide, versus its combination with dexamethasone in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2015; 98: 265-272
43. Koyuncu O, Leung S, You J, Oksar M, Turhanoglu S, Akkurt C, et al: The effect of ondansetron on analgesic efficacy of acetaminophen after hysterectomy: a randomized double blinded placebo controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2017; 40: 78-83
44. Kranke P, Eberhart L, Motsch J, Chassard D, Wallenborn J, Diemunsch P, et al: I.V. APD421 (amisulpride) prevents postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111: 938-945
45. Kranke P, Röhm KD, Diemunsch P, Gan TJ, Apfel CC, Eberhart L, et al: Intravenous buspirone for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 68: 1465-1472
46. Kurz A, Fleischmann E, Sessler DI, Buggy DJ, Apfel C, Akça O: Effects of supplemental oxygen and dexamethasone on surgical site infection: a factorial randomized trial. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 115: 434-443
47. Lee WS, Lee KB, Lim S, Chang YG: Comparison of palonosetron, granisetron, and ramosetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic gynecologic surgery: a prospective randomized trial. *BMC Anesthesiology* 2015; 15: 121-121

48. Mathiesen O, Jørgensen DG, Hilsted KL, Trolle W, Stjernholm P, Christiansen H, et al: Pregabalin and dexamethasone improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2011; 55: 297-305
49. Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, et al: Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2009; 53: 227-235
50. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Shear T, Vender JS, et al: The effect of single low-dose dexamethasone on blood glucose concentrations in the perioperative period: a randomized, placebo-controlled investigation in gynecologic surgical patients. *Anesthesia and Analgesia* 2014; 118: 1204-1212
51. NCT00888329: Aprepitant for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Elective Hysterectomy, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00888329, 2009
52. Nielsen RV, Siegel H, Fomsgaard JS, Andersen JD, Martusevicius R, Mathiesen O, et al: Preoperative dexamethasone reduces acute but not sustained pain after lumbar disk surgery: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2015; 156: 2538-2544
53. NKO101287: The purpose of this study is to determine the effectiveness of this medication in preventing nausea and vomiting in female patients at risk for post-operative nausea and vomiting (PONV), www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKO101287, 2018
54. NKT102245: The primary purpose of this study is to determine an effective dose of this NK-1 anti-emetic medication to prevent nausea and vomiting in females after surgery, www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKT102245, 2018

55. NKT102260: This study is looking at a range of doses of this NK-1 receptor antagonist drug, for both safety and effectiveness in prevention PONV, www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKT102260, 2018

56. NKT102552: This study is being conducted to see if adding GW679769 (casopitant) to ZOFTRAN will significantly decrease the number of patients who experience nausea and vomiting after surgery, www.gsk-studyregister.com/study?uniqueStudyId=NKT102552, 2018

57. PALO-04-07: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel Group, Balanced, Stratified Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and the Safety of Single IV Doses of Palonosetron 0.025 mg, 0.050 mg, and 0.075 mg versus Placebo to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting Following Elective Gynecologic or Breast Surgery, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-000298-23, 2005

58. Park SK, Cho EJ, Kang SH, Lee YJ, Kim DA: A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy of ramosetron and palonosetron for prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopic surgery. *Korean Journal of Anesthesiology* 2013; 64: 133-137

59. Rettori M, Feroci F, Borrelli A, Ottaviano A, Coppola A, Castagnoli A, et al: A single effective way to reduce post-thyroidectomy discomfort: a clinical trial. *Minerva Chirurgica* 2011; 66: 197-205

60. Ryoo SH, Yoo JH, Kim MG, Lee KH, Kim SI: The effect of combination treatment using palonosetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting versus dexamethasone alone in women receiving intravenous patient-controlled analgesia. *Korean Journal of Anesthesiology* 2015; 68: 267-273

61. Ryu JH, Chang JE, Kim HR, Hwang JW, Oh AY, Do SH: Ramosetron vs. ramosetron plus dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) after laparoscopic cholecystectomy: prospective, randomized, and double-blind study. *International Journal of Surgery* 2013; 11: 183-187
62. Sánchez-Rodríguez PE, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A: Effect of dexamethasone on postoperative symptoms in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial. *World Journal of Surgery* 2010; 34: 895-900
63. Segelman J, Pettersson H, Svensen C, Divander MB, Barenius B, Segelman J: Analgesic effect of a single dose of betamethasone after ambulatory knee arthroscopy: a randomized controlled trial. *Journal of Anesthesia* 2016; 30: 803-810
64. Singla NK, Singla SK, Chung F, Kutsogiannis DJ, Blackburn L, Lane SR, et al: Phase II study to evaluate the safety and efficacy of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant (GW679769) administered with ondansetron for the prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting in high-risk patients. *Anesthesiology* 2010; 113: 74- 82
65. Sinha AC, Singh PM, Williams NW, Ochroch EA, Goudra BG: Aprepitant's prophylactic efficacy in decreasing postoperative nausea and vomiting in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2014; 24: 225-231
66. Soga T, Kume K, Kakuta N, Hamaguchi E, Tsutsumi R, Kawanishi R, et al: Fosaprepitant versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients who undergo gynecologic abdominal surgery with patient-controlled epidural analgesia: a prospective, randomized, double-blind study. *Journal of Anesthesia* 2015; 29: 696-701

67. Song JW, Shim JK, Choi SH, Soh S, Jang J, Kwak YL: Comparison of Ramosetron and Palonosetron for Preventing Nausea and Vomiting after Spinal Surgery: Association With ABCB1 Polymorphisms. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2017; 29: 406-414
68. Tarantino I, Warschkow R, Beutner U, Kolb W, Luthi A, Luthi C, Schmied BM, Clerici T: Efficacy of a single preoperative dexamethasone dose to prevent nausea and vomiting after thyroidectomy (the tPONV Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Annals of surgery* 2015; 262: 934-940
69. Tolver MA, Strandfelt P, Bryld EB, Rosenberg J, Bisgaard T: Randomized clinical trial of dexamethasone versus placebo in laparoscopic inguinal hernia repair. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 1374-1380
70. Tsutsumi YM, Kakuta N, Soga T, Kume K, Hamaguchi E, Tsutsumi R, Tanaka K: The effects of intravenous fosaprepitant and ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting in neurosurgery patients: a prospective, randomized, double-blinded study. *Biomed Research International* 2014; 2014: 307025-307025
71. Vallejo MC, Phelps AL, Ibinson JW, Barnes LR, Milord PJ, Romeo RC, et al: Aprepitant plus ondansetron compared with ondansetron alone in reducing postoperative nausea and vomiting in ambulatory patients undergoing plastic surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2012; 129: 519-526
72. Worni M, Schudel HH, Seifert E, Inglin R, Hagemann M, Vorburger SA, et al: Randomized controlled trial on single dose steroid before thyroidectomy for benign disease to improve postoperative nausea, pain, and vocal function. *Annals of Surgery* 2008; 248: 1060-1066

73. Yang C, Jung SM, Bae YK, Park SJ: The effect of ketorolac and dexamethasone on the incidence of sore throat in women after thyroidectomy: a prospective double-blinded randomized trial. *Korean Journal of Anesthesiology* 2017; 70: 64-71
74. Yang XY, Xiao J, Chen YH, Wang ZT, Wang HL, He DH, et al: Dexamethasone alone vs in combination with transcutaneous electrical acupoint stimulation or tropisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in gynaecological patients undergoing laparoscopic surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 115: 883-889
75. Zhou H, Xu H, Zhang J, Wang W, Wang Y, Hu Z: Combination of dexamethasone and tropisetron before thyroidectomy to alleviate postoperative nausea, vomiting, and pain: randomized controlled trial. *World Journal of Surgery* 2012; 36: 1217-1224

Zusatzmaterial 2: Studien mit registrierten Studienprotokollen

Studien-ID	Protokollregistrierungsnummer	Pro-/retrospektive Registrierung	Risiko der selektiven Ergebnisberichterstattung (SOR)	SOR: Anzahl der schwerwiegenden Diskrepanzen
Agarkar-2015	CTRI/2013/02/003357	retrospektiv	unklar	-
Alghanem-2010	NCT00825071	retrospektiv	unklar	-
Altorjay-2011	(Pro) EUCTR2005-005856-42-GB, (Retro) NCT00326248	pro und retrospektiv	niedrig	-
Apfel-2004	Controlled Clinical Trials 24 (2003), 736-751	retrospektiv	unklar	-
Areeruk-2016	TCTR20151116001	retrospektiv	unklar	-
Bang-2016	NCT01478165	retrospektiv	unklar	-
Bang-2017	KCT0001930	retrospektiv	unklar	-
Bataille-2016	NCT01876290	retrospektiv	unklar	-
Benevides-2013	RBR-4bxdhb	retrospektiv	unklar	-
Bergese-2016	NCT01474915	retrospektiv	unklar	-
Bjerregaard-2018	EUCTR2012-004451-3	prospektiv	niedrig	-
Blitz-2012	NCT00952133	retrospektiv	unklar	-
Choi-2016	NCT02597907	retrospektiv	unklar	-
Chun-2014	KCT0000537	retrospektiv	unklar	-
Corcoran-2017	ACTRN12608000340336	prospektiv	unklar (weder Protokoll noch Publikation geben Auskunft über die „Zeiterfassung“)	-
Cortes-Flores-2018	NCT02305173	retrospektiv	unklar	-
DeOliveira-2011	NCT01052038	prospektiv	hoch	4
DeOliveira-2016	NCT01451762	retrospektiv	unklar	-
Dewinter-2016	EUCTR2008-004789-20	prospektiv	unklar (weder Protokoll noch Publikation geben Auskunft über die „Zeiterfassung“)	-
Diemunsch-2007	NCT00090246	retrospektiv	unklar	-
Eidi-2012	IRCT201106154005N4	retrospektiv	unklar	-
Fahlenkamp-2016	EUCTR2008-004132-20, NCT00793663	prospektiv	hoch	2
Feroci-2011	NCT00888303	retrospektiv	unklar	-
Gan-2007	NCT00090155	retrospektiv	unklar	-
Gan-2011	NCT00539721	prospektiv	niedrig	-
Gan-2017	NCT01991821, NCT01991860 (US Phase)	retrospektiv	unklar	-

Gomez-Hernandez-2010	NCT01116713	retrospektiv	unklar	-
Green-2012	NCT00717054	prospektiv	hoch	2
Habib-2011	NCT00734929	retrospektiv	unklar	-
Hemmati-2014	IRCT2014062118168N1	retrospektiv	unklar	-
Hessami-2012	IRCT138903033939N1	retrospektiv	unklar	-
Hu-2017	ChiCTR-IPR-15005852	prospektiv	hoch	2
Joo-2015	NCT01639599	retrospektiv	unklar	-
Joo-2016	KCT0000688	retrospektiv	unklar	-
Jung-2013	NCT01440673	retrospektiv	unklar	-
Kakuta-2011	JPRN-UMIN000003850	prospektiv	unklar (die Studie gibt ihren primären Endpunkt nicht an)	-
Kakuta-2015	UMIN000012999	prospektiv	unklar (weder Protokoll noch Publikation geben Auskunft über die „Zeiterfassung“)	-
Kim-2015	KCT0000183	unklar wegen widersprüchlicher Informationen (gewertet als retrospektiv)	-	-
Kim-SH-2013	NCT01169805	prospektiv	hoch	2
Kim-WJ-2013	ACTRN12612000757819	retrospektiv	unklar	-
Kizilcik-2017	NCT02382146	retrospektiv	unklar	-
Ko-iam-2015	TCTR20140128001	retrospektiv	unklar	-
Koyuncu-2017	NCT02296333	retrospektiv	unklar	-
Kranke-2012	NCT00895830	prospektiv	niedrig	-
Kranke-2013	NCT01510704	prospektiv	niedrig	-
Kurz-2015	NCT00273377	retrospektiv	unklar	-
Lee-WS-2015	NCT01752374	retrospektiv	unklar	-
Mathiesen-2009	NCT00209495	retrospektiv	unklar	-
Mathiesen-2011	NCT00378547	retrospektiv	unklar	-
Murphy-2014	NCT01545700	retrospektiv	unklar	-
NCT00888329	NCT00888329	retrospektiv	unklar	-
Nielsen-2015	NCT01953978	retrospektiv	unklar	-
NKO101287	(Pro) EUCTR2004-001021-22-FI, (Retro) NCT00600990	pro und retrospektiv	niedrig	-
NKT102245	(Pro) NCT00274690, (Retro) EUCTR2004-000369-37	pro und retrospektiv	niedrig	-
NKT102260	EUCTR2004-000370-31, NCT00108095	retrospektiv	unklar	-
NKT102552	EUCTR2005-005855-16-BE	prospektiv	niedrig	-
PALO-04-07	EUCTR2005-000298-23	prospektiv	niedrig	-

Park-2013	NCT01476280	retrospektiv	unklar	-
Rettori-2011	NCT00888303	retrospektiv	unklar	-
Ryoo-2015	KCT0000581	retrospektiv	unklar	-
Ryu-2013	KCT0000267	retrospektiv	unklar	-
Sanchez-Rodriguez-2010	NCT01030614	retrospektiv	unklar	-
Segelman-2016	EUCTR2009-014717-27	prospektiv	unklar (weder Protokoll noch Publikation geben Auskunft über die „Zeiterfassung“)	-
Singla-2010	NCT00108095	retrospektiv	unklar	-
Sinha-2014	NCT00956215	prospektiv	hoch	1
Soga-2015	JPNR-UMIN000007613	prospektiv	hoch	2
Song-2017	NCT02480088	retrospektiv	unklar	-
Tarantino-2015	NCT01189292	prospektiv	niedrig	-
Tolver-2012	NCT01170780	prospektiv	niedrig	-
Tsutsumi-2014	JPNR-UMIN000008621	prospektiv	unklar (weder Protokoll noch Publikation geben Auskunft über die „Zeiterfassung“)	-
Vallejo-2012	NCT00659945	prospektiv	hoch	1
Worni-2008	NCT00619086	retrospektiv	unklar	-
Yang-2015	NCT02096835	retrospektiv	unklar	-
Yang-2017	NCT02039427	prospektiv	hoch	1
Zhou-2012	ChiCTR-TRC-09000558	prospektiv	hoch	2

Zusatzmaterial 3: Liste der Journale, die registrierte Studien veröffentlichten (n = 75), mit Datum der Annahme der ICMJE-Richtlinie.

Journal	Gesamt (n=75)	Datum (M/T/J) der Aufnahme der ICMJE-Richtlinie bezüglich prospektiver Registrierung	Veröffentlichung vor oder im Jahr des Datums (n)/ *(Anzahl prospektiver Registrierungen)	Veröffentlichung nach dem Datum (n)/ *(Anzahl prospektiver Registrierungen)
Acta Anaesthesiologica Scandinavica	2/75 (2.6%)	1/1/2010 [§]	1	1
Aesthetic Plastic Surgery	1/75 (1.3%)	7/16/18*	1	0
American Journal of Therapeutics	1/75 (1.3%)	NA	na	na
Anesthesia & Analgesia	4/75 (5.3%)	3/3/16*	4 / *(1)	0
Anesthesiology	2/75 (2.6%)	5/1/2013 [§]	1	1
Anesthesiology and Pain Medicine	1/75 (1.3%)	9/12/11*	0	1
Annals of Surgery	2/75 (2.6%)	7/1/2007 [§]	0	2 / *(1)
Archives of Surgery	1/75 (1.3%)	NA	na	na
BioMed Research International	1/75 (1.3%)	NA	na	na
BMC Anesthesiology	3/75 (4.0%)	pro/retro #	na	na
BMC Cancer	1/75 (1.3%)	pro/retro #	na	na
British Journal of Anaesthesia	8/75 (10.6%)	1/1/2009 [§]	1	7 / *(4)
British Journal of Surgery	1/75 (1.3%)	wo date	na	na
Drug Design, Development and Therapy	1/75 (1.3%)	9/4/14*	0	1 / *(1)
European Journal of Anaesthesiology	2/75 (2.6%)	1/1/2015 [§]	0	2 / *(1)
European Journal of Cancer Care	1/75 (1.3%)	pro/retro #	na	na
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	1/75 (1.3%)	3/24/14*	0	1 / *(1)
European Journal of Clinical Pharmacology	1/75 (1.3%)	12/20/16*	1 / *(1)	0
Frontiers in Medicine	1/75 (1.3%)	5/27/15*	0	1
Head & Neck	1/75 (1.3%)	NA	na	na
Indian Journal of Anaesthesia	1/75 (1.3%)	5/29/18*	1	0

International Journal of Surgery	1/75 (1.3%)	3/10/15*	1	0
Iranian Journal of Medical Sciences	1/75 (1.3%)	1/19/10*	0	1
Journal of Anesthesia	6/75 (8.0%)	4/1/2013 [§]	1	5 / *(3)
Journal of Babol University of Medical Sciences	1/75 (1.3%)	NA	na	na
Journal of Clinical Anesthesia	2/75 (2.6%)	NA	na	na
Journal of International Medical Research	1/75 (1.3%)	pro/retro #	na	na
Journal of Neurosurgical Anesthesiology	1/75 (1.3%)	wo date [§]	na	na
Journal of the Medical Association of Thailand	2/75 (2.6%)	4/10/19*	2	0
Korean Journal of Anesthesiology	4/75 (5.3%)	7/27/17*	4 / *(2)	0
Minerva Chirurgica	1/75 (1.3%)	NA	na	na
Obesity Surgery	2/75 (2.6%)	7/16/18*	2 / *(1)	0
Pain	1/75 (1.3%)	8/19/15*	1	0
Plastic and Reconstructive Surgery	1/75 (1.3%)	6/2/20*	1 / *(1)	0
PLOS ONE	1/75 (1.3%)	pro/retro #	na	na
Rawal Medical Journal	1/75 (1.3%)	NA	na	na
Surgical Endoscopy	1/75 (1.3%)	7/2/20*	1	0
Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques	1/75 (1.3%)	NA	na	na
The Journal of Medical Investigation	1/75 (1.3%)	NA	na	na
The New England Journal of Medicine	1/75 (1.3%)	7/1/2008 [§]	1	0
World Journal of Surgery	2/75 (2.6%)	pro/retro #	na	na
Keine Publikation in einem Journal (klinischer Studienreport)	6/75 (8.0%)	na	na	na

NA (not available): dt.: nicht verfügbar, na (not applicable): dt. nicht anwendbar, wo date:dt. ohne Angabe eines Datums

*<http://www.icmje.org/journals-following-the-icmje-recommendations/> (ausgewertet am 8/13/2020)

[§]Daten von den Internetseiten der Journale entnommen

#pro/retro: Das Journal fordert, dass Studien prospektiv in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert wurden. Wenn die Studie nicht oder nachträglich registriert wurde, sind die Gründe dafür zu erläutern (und müssen gerechtfertigt sein).

Zusatzmaterial 4: Schwerwiegende Diskrepanzen von Hochrisiko- SOR

Studien mit prospektiver Studienregistrierung

Studien-ID	Schwerwiegende Diskrepanzen
DeOliveira-2011	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ein nicht signifikanter Endpunkt, der in der Publikation ein nicht primärer Endpunkt ist: "The presence of sore throat was less in the dexamethasone 0.1 mg/kg group compared with saline at 24h, but the incidence and severity was not different between dexamethasone groups." ¹ 2. Ein neuer statistisch signifikanter primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde eingeführt: "The median (IQR) global recovery score (QoR-40) 24h after discharge in the dexamethasone 0.1 mg/kg group was 193 (192–195) which was greater than the score for the dexamethasone 0.05 mg/kg, 179 (175–185) (P = 0.004) or saline, 171 (160–182) groups (P = 0.005)." ³ 3. Der sekundäre Endpunkt "QoR-40" wurde zu einem primären Endpunkt in der Publikation: "The median (IQR) global recovery score (QoR-40) 24h after discharge in the dexamethasone 0.1 mg/kg group was 193 (192–195) which was greater than the score for the dexamethasone 0.05 mg/kg, 179 (175–185) (P = 0.004) or saline, 171 (160–182) groups (P = 0.005)." ⁴ 4. Die Zeiterfassung im Protokoll wird beschrieben mit "Sore throat pain at 24 hours [Time Frame: 24 hours]". Der primäre Endpunkt der Studie bei der Zeiterfassung wird beschrieben mit "Sore throat assessment 1, 3 and 24h." ⁵
Fahlenkamp-2016	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der primäre Protokollendpunkt "the average depth of hypnosis", der nicht mehr erwähnt wird, kann nicht ausgewertet werden: "because the publishedtext contained no results concerning the registered primary outcome" ² 2. Die Zeiterfassung im Protokoll wird beschrieben mit "nausea assessed at 2,6 and 24h after anaesthesia". Der primäre Endpunkt der Studie bei der Zeiterfassung wird beschrieben mit "early nausea". Der nicht signifikante Endpunkt: "late nausea" ist in der Studie kein primärer Endpunkt mehr: ("Late-onset nausea (2-6h and6-24hpost anaesthesia) and vomiting were not affected by anaesthetic technique in a relevant way" ⁵
Green-2012	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der primäre Protokollendpunkt "incidence of PONV" wurde zum sekundären Endpunkt der Studie. Dies ist ein "nicht signifikanter Endpunkt, der in der Studie nicht erwähnt oder als nicht primär beschrieben wurde": "The incidence of PONV in the post-anaesthesia care unit did not differ nor did the use of rescue medications." ¹ 2. Der neue primäre Endpunkt der Studie heißt: "Complete response from 1-24h". Dieser ist ein nicht signifikanter Endpunkt der Studie: "The aprepitant alone and aprepitant with scopolamine did not differ in complete responses (63% vs 57%, P = 0.57) or net clinical benefit (26% vs 19%, P = 0.38)" ³

Hu-2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der primäre Protokollendpunkt "severity of nausea and vomiting" wurde zum sekundären Endpunkt der Studie. Dies ist ein "nicht signifikanter Endpunkt, der in der Studie nicht erwähnt oder als nicht primär beschrieben wurde": "No significant difference was found between the vomiting scores of each group. A significant difference in the nausea score was observed at 0–4 h (P=0.0007) and 24–48 h (P=0.0002) between each group. The nausea severity in Group P7.5 and Group P+D was significantly lower than that in Group P2.5 at 0–4 h (PP2.5–P7.5=0.0159, PP2.5–P+D=0.0003) and 24–48 h (PP2.5–P7.5=0.0032, PP2.5–P+D=0.0032), while the nausea score between Group P7.5 and Group P+D was similar (P=0.3580). No significant difference in the vomiting score was observed at any other intervals, between the three groups (Table 2)" ¹ 2. Die Veröffentlichung enthält keine Informationen zum primären Protokollendpunkt "time to treatment failure" ²
Kim-SH-2013	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der neue primäre Endpunkt der Studie heißt: "need to rescue medication". Der primäre Endpunkt begünstigt ein statistisch signifikantes Ergebnis: "The rescue antiemetic was used less frequently in the palonosetron group than in the other 2 groups etc." ³ 2. Die Veröffentlichung enthält keine Informationen zum primären Protokollendpunkt der Zeit "73h." ⁵
Sinha-2014	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der primäre Protokollendpunkt "incidence of nausea" wurde zum sekundären Endpunkt der Studie. Dies ist ein "nicht signifikanter Endpunkt, der in der Studie nicht erwähnt oder als nicht primär beschrieben wurde": "The incidence of nausea was not significantly different in the two groups" ¹
Soga-2015	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der primäre Protokollendpunkt "PONV" wurde zum sekundären Endpunkt der Studie. Dies ist ein "nicht signifikanter Endpunkt, der in der Studie nicht erwähnt oder als nicht primär beschrieben wurde": "The PONV incidence, complete response rate, nausea score, and VAS score were not significant between the two groups at all time points, i.e., 0–2, 0–24, 0–48, and 0–72 h, during the 72-h period after surgery." ¹ 2. Der neue primäre Endpunkt der Studie heißt: "incidence of vomiting". Der primäre Endpunkt begünstigt ein statistisch signifikantes Ergebnis: "The incidence of vomiting was significantly lower among patients in the NK1 group in comparison to the control group at 0–24 h (0 vs 20%, respectively; P = 0.023); 0–48 h (0 vs 20%, respectively; P = 0.023); and 0–72 h (0 vs 30%, respectively; P = 0.010) (Table 3)." ³
Vallejo-2012	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der primäre Protokollendpunkt "incidence of nausea" wurde zum sekundären Endpunkt der Studie. Dies ist ein "nicht signifikanter Endpunkt, der in der Studie nicht erwähnt oder als nicht primär beschrieben wurde": "The incidence of nausea was not significantly different in the two groups." ¹
Yang-2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Die Zeiterfassung im Protokoll wird beschrieben mit "POST assessed at 1,6 and 24 h after extubation". Der primäre Endpunkt der Studie bei der Zeiterfassung wird beschrieben mit "POST assessed at 6 hours after extubation". Die Zeiterfassung begünstigt kein statistisch signifikantes Ergebnis: "Incidences and severities of POST at rest and during swallowing in first 6 hours after extubation were comparable among 4 groups" ⁵

Zhou-2012	<ol style="list-style-type: none"> 1. Der neue primäre Endpunkt der Studie heißt: "pain". Der primäre Endpunkt begünstigt ein statistisch signifikantes Ergebnis: "After the operation, all patients experienced throat pain. At 2, 4, 8, and 16 h postoperatively, the severity of pain was significantly lower in group D and group DT than in group T (P<0.01 for 2h; P<0.05 for 4, 8, and 16h) (Fig. 6)"³ 2. Die Veröffentlichung enthält keine Informationen zum primären Protokollendpunkt der Zeit "73h."⁵
-----------	---

Chan et al. [6] und Mathieu et al. [11] definieren schwerwiegende Diskrepanzen zwischen registrierten und veröffentlichten Ergebnissen anhand der folgenden Kriterien:

1. Ein primärer Protokollendpunkt, der als sekundärer Endpunkt in der veröffentlichten Studie publiziert wurde.¹
2. Ein primärer Protokollendpunkt, der in der veröffentlichten Studie nicht berichtet wurde.²
3. Ein neuer primärer Endpunkt, der der veröffentlichten Studie hinzugefügt wurde.³
4. Ein primärer Endpunkt der veröffentlichten Studie, der als sekundärer Protokollendpunkt registriert wurde.⁴
5. Veränderungen in der Zeiterfassung von primären Endpunkten zwischen Studienprotokoll und veröffentlichter Studie.⁵

V Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. rer. nat. Stephanie Weibel. Seit Beginn dieser Arbeit konnte ich mit offenen Fragen zu ihr kommen, sie machte Anregungen an wichtigen Stellen und ließ mir dennoch den nötigen Freiraum im Schaffensprozess. Sie brachte mir das Handwerkszeug für die Veröffentlichung dieser Ergebnisse bei und ich lernte darüber hinaus vieles von ihr, was sich nicht mit Zahlen oder Statistik abbilden lässt. Ihre Betreuung war außergewöhnlich und ihr Beitrag zur Veröffentlichung der Arbeit von unmessbarem Wert.

Herrn Prof. Dr. Kranke danke ich für die wunderbare Betreuung und Koordination des Cochrane Reviews. Ich bin dankbar für die Chance, die er mir gab, mich in dieses Projekt einzubringen. Erst dabei entstand die Idee dieser Arbeit und Professor Kranke weckte mein Interesse an dem Thema. Ich bedanke mich für seinen wissenschaftlichen Input, den er zur Veröffentlichung dieser Arbeit beitrug. Weiterhin möchte ich mich für die herzliche Aufnahme in die AG Klinische Forschung der Anästhesie Uni Würzburg bedanken, und die großartige Zeit, die ich dort verbringen durfte.

Ich möchte mich bei meiner Familie und im Besonderen bei meinen Eltern bedanken. Sie ermöglichten mir das Studium als Voraussetzung für diese Arbeit. Ohne ihre Hilfe wäre dies nie möglich gewesen. Danke Papa für deine unendliche Loyalität, die du mir entgegenbringst. Ich werde es dir niemals vergessen. Ich danke meiner Mutter für ihre Unterstützung meiner Vorhaben, ohne zu wissen, ob diese gelingen werden.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Partnerin Maria Popp bedanken. Für ihre außergewöhnlichen Fähigkeiten mich zu unterstützen, nie müde darin zu werden, das Beste in mir zu sehen. Für ihre Geduld und den Scharfsinn, den sie mir entgegenbringt und ihre Hilfestellungen, wann immer ich sie brauche. Meine Dankbarkeit ihr gegenüber könnte nicht größer sein. Zudem trug sie, als Teil des Autor*innenteams, entscheidend zur Veröffentlichung dieser Arbeit bei.

VI Lebenslauf

Zur Person

Manuel Riemer, geboren am 27. August 1987 in Bamberg

Akademische und Berufliche Laufbahn

- | | |
|-------------------|---|
| Seit 05/2022 | Beschäftigung als Assistenzarzt, Rotkreuz Krankenhaus Würzburg |
| Seit 10/2017 | Promotionsarbeit in der AG Klinische Forschung und Evidence Based Medicine unter Univ. Prof. Dr. Kranke und PD Dr. rer. nat. Stephanie Weibel |
| 01/2022 – 02/2022 | Beschäftigung als Impfarzt, Impfzentrum Schweinfurt |
| 12/2021 | Erteilung der Approbation als Arzt durch die Regierung von Unterfranken (02.12.2021) |
| 10/2015 – 11/2021 | Studium der Humanmedizin, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Note Staatsexamen: 2,3 |
| 10/2014 – 06/2015 | Studium der Humanmedizin, Universität Marburg |
| 04/2013 – 03/2014 | Studium der Zahnmedizin, Universität Regensburg |
| 03/2009 – 03/2012 | Staatlich anerkannte Berufsausbildung Physiotherapie an der Carus Akademie des Universitätsklinikums Dresden, Note Staatsexamen: 2,0 |
| 09/1999 – 06/2007 | Allgemeine Hochschulreife am Clavius Gymnasium Bamberg, Note 2,4 |

VII Publikationen

Riemer M., Kranke P., Helf A., Mayer D., Popp M., Schlesinger T., Meybohm P., Weibel S. Trial registration and selective outcome reporting in 585 clinical trials investigating drugs for prevention of postoperative nausea and vomiting. *BMC Anesthesiology* 21, 249 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01464-w>

Popp M, Stegemann M, Riemer M, Metzendorf M-I, Romero CS, Mikolajewska A, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 10. Art. No.: CD015025. DOI: 10.1002/14651858.CD015025. Accessed 01 March 2022.

Weibel S, Rücker G, Eberhart LHJ, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, Mayer D, Riemer M, Schaefer MS, Raj D, Backhaus I, Helf A, Schlesinger T, Kienbaum P, Kranke P. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 10. Art. No.: CD012859. DOI: 10.1002/14651858.CD012859.pub2. Accessed 01 March 2022.

Würzburg, den 15.06.2022

Manuel Riemer