

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

der Universität Würzburg

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Patrick Meybohm

**Untersuchung des Publikationsbias im Rahmen des Cochrane-Reviews „Drugs for
preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a
network meta-analysis“**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Debora Mayer

aus Kempten

Würzburg, März 2023

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.2023

Die Promovendin ist Ärztin

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	POSTOPERATIVE ÜBELKEIT UND ERBRECHEN	1
1.2	SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEITEN UND (NETZWERK-) META-ANALYSEN	5
1.3	BIAS-RISIKO	6
1.4	PUBLIKATIONSBIAS.....	7
1.5	GRAFISCHE UND STATISTISCHE METHODEN ZUR UNTERSUCHUNG DES PUBLIKATIONSBIAS	9
1.5.1	<i>Funnel Plot und contour-enhanced Funnel Plot</i>	9
1.5.2	<i>Tests für Funnel Plot Asymmetrie</i>	12
1.5.3	<i>Trim-and-Fill-Methode</i>	13
1.6	HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG	15
2	MATERIAL UND METHODEN	17
2.1	EINSCHLUSSKRITERIEN FÜR STUDIEN IN DEN COCHRANE REVIEW	17
2.1.1	<i>Studiendesign</i>	17
2.1.2	<i>Studienteilnehmer*innen</i>	17
2.1.3	<i>Interventionen</i>	18
2.1.4	<i>Endpunkte</i>	19
2.2	SUCHSTRATEGIE ZUR IDENTIFIKATION DER STUDIEN	20
2.2.1	<i>Elektronische Suche</i>	20
2.2.2	<i>Weitere Quellen</i>	21
2.3	DATENSAMMLUNG UND ANALYSE	21
2.3.1	<i>Screening</i>	22
2.3.2	<i>Datenextraktion</i>	23
2.3.3	<i>Untersuchung des Biasrisikos</i>	24
2.3.4	<i>(Netzwerk-) Meta-Analyse</i>	25
2.4	PUBLIKATIONSBIAS.....	25
3	ERGEBNISSE	27

3.1	STUDIENSUCHE UND ALLGEMEINE STUDIENCHARAKTERISTIKA	27
3.2	PUBLIKATIONSBIAS.....	30
3.3	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE ZUM PUBLIKATIONSBIAS.....	46
4	DISKUSSION.....	48
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	54
6	ENGLISCHER ABSTRACT	55
7	LITERATURVERZEICHNIS	56
I	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	63
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
III	TABELLENVERZEICHNIS.....	64
IV	ANHANG	65
V	DANKSAGUNG.....	81
VI	PUBLIKATIONEN	82

1 Einleitung

1.1 Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) gehören neben Schmerzen zu den häufigsten Komplikationen, mit denen Patient*innen und auch Anästhesist*innen nach einem chirurgischen Eingriff konfrontiert werden. Postoperatives Erbrechen tritt mit einer Inzidenz von bis zu 30% auf, die Inzidenz von postoperativer Übelkeit liegt bei bis zu 50% und in Hochrisikogruppen beträgt das Risiko von PONV sogar 80% (C. C. Apfel, Laara, Koivuranta, Greim, & Roewer, 1999; Koivuranta, Laara, Snare, & Alahuhta, 1997; Watcha & White, 1992).

In den letzten Jahrzehnten sind Mortalität und Morbidität, welche direkt auf die Anästhesie zurückzuführen sind, drastisch gesunken (Braz et al., 2009; Li, Warner, Lang, Huang, & Sun, 2009). Aus diesem Grund treten Parameter wie das Wohlbefinden und die Patientenzufriedenheit nach Operationen immer mehr in den Vordergrund (Kranke & Eberhart, 2011). Zur Quantifizierung der Patientenzufriedenheit und der Qualität der postoperativen Periode gibt es zahlreiche Bewertungssysteme. In verschiedenen Studien hierzu zeigte sich, dass neben postoperativen Schmerzen besonders Übelkeit und Erbrechen einen sehr hohen Stellenwert einnehmen (Myles et al., 2018; Myles et al., 1999; Myles, Reeves, Anderson, & Weeks, 2000). Teilweise wurden Übelkeit und Erbrechen von den Patient*innen sogar als unangenehmer und schwerwiegender im Vergleich zu Schmerzen eingestuft (L. H. J. Eberhart, Morin, Wulf, & Geldner, 2002; Macario, Weinger, Carney, & Kim, 1999).

Neben dem reduzierten Wohlbefinden der Patient*innen kann es durch PONV auch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen. In Fallberichten werden Aspirationspneumonie, Boerhaave-Syndrom, ausgeprägte Hautemphyseme, Pneumothorax, Trachealruptur und Visusverlust als Folge von PONV beschrieben (Atallah, Riu, Nguyen, Seguin, & Fourcade, 2004; Baric, 2000; Bremner & Kumar, 1993; Irefin, Farid, & Senagore, 2000; Reddy, Butt, & Samra, 2008; Schumann R, 1999; Toprak, Keles, Kaygisiz, & Tok, 2004; Zhang & Mathura, 2005).

Weiterhin sind auch die wirtschaftlichen Folgen von PONV zu berücksichtigen. PONV führt zu einer erhöhten Hospitalisierungsrate ambulant geplanter operativer Eingriffe und insgesamt zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, was letztendlich erhöhte Kosten im Gesundheitsbereich verursacht (L. Eberhart et al., 2014; H. S. Smith, Smith, & Smith, 2012).

Die genaue Pathophysiologie von PONV ist bislang noch nicht ausreichend geklärt. Es sind aber eine Reihe von Risikofaktoren bekannt, die mit einem erhöhten Auftreten von PONV assoziiert sind. Hier unterscheidet man zwischen Patienten-, Anästhesie-, Operations-abhängigen und allgemeinen Risikofaktoren (Rusch, Eberhart, Wallenborn, & Kranke, 2010). Die einzelnen Faktoren sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten von PONV (Rusch et al., 2010)

Patientenabhängige Risikofaktoren	Weibliches Geschlecht
	PONV-Anamnese
	Reisekrankheit
	Nichtraucher*innen
Anästhesieabhängige Risikofaktoren	Volatile Anästhetika
	Anästhesiedauer
	Lachgas
Operationsabhängige Risikofaktoren	Art der Operation
Allgemeine Risikofaktoren	Opioide postoperativ
	Opioide intraoperativ

Der Einfluss des Operationstyps auf das Risiko von PONV wird kontrovers diskutiert. Während einige Studien eine Assoziation zwischen der Art der Operation und einer erhöhten Inzidenz von PONV vermuten lassen (Gan et al., 2007), wird dieser Zusammenhang in anderen Studien dementiert und durch andere Korrelationsfaktoren erklärt. So lässt sich zum Beispiel die erhöhte Inzidenz von PONV bei gynäkologischen Operationen durch das weibliche Patientenkollektiv erklären (C. C. Apfel et al., 1998; C.C. Apfel et al., 2007).

Zur Risikoeinschätzung von PONV sind verschiedene Bewertungssysteme entwickelt worden. Das bekannteste und auch in der klinischen Praxis häufig verwendete Bewertungssystem ist der vereinfachte Score nach Apfel. Dieser besteht aus vier Risikofaktoren: weibliches Geschlecht, Reisekrankheit oder PONV in der Anamnese, Nichtraucher*innen und postoperativer Gebrauch von Opioiden (C. C. Apfel, Kranke, Eberhart, Roos, & Roewer, 2002). Das PONV-Risiko ist direkt abhängig von der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren und wird mit Werten zwischen 10% bei keinem Risikofaktor und 79% bei vier Risikofaktoren angegeben. (C. C. Apfel et al., 1999).

Es gibt zahlreiche pharmakologische und nicht pharmakologische Möglichkeiten, die das PONV-Risiko reduzieren können. Neben den direkt antiemetisch wirkenden Medikamenten gibt es auch Medikamente mit indirektem Opioid-sparendem Effekt, wie zum Beispiel Gabapentin (Grant et al., 2016). Der Einsatz von Anästhetika mit geringerem emetischem Potential, wie zum Beispiel Propofol, und die Vermeidung volatiler Anästhetika (C. C. Apfel et al., 2004; Miller et al., 2018) ist eine weitere Möglichkeit das Basisrisiko von PONV zu verringern. Opioide können durch die Anwendung von Regionalanästhesie (Weinstein et al., 2018) oder systemisch wirkenden nicht-Opioid Analgetika, wie zum Beispiel Lidocain (Weibel et al., 2018), vermieden oder zumindest drastisch reduziert werden. Neben pharmakologischen Interventionen werden auch nicht-pharmakologische Interventionen, wie zum Beispiel Akupunktur, angewandt (Lee, Chan, & Fan, 2015).

Zu den antiemetisch wirksamen Medikamenten gehören eine Vielzahl an Wirkstoffen, welche sich in sechs verschiedene Klassen einteilen lassen (Gan, 2007; Gan et al., 2014; Horn, Wallisch, Homanics, & Williams, 2014; Wiesmann, Kranke, & Eberhart, 2015).

1. 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten
2. D₂-Rezeptor Antagonisten
3. NK₁-Rezeptor Antagonisten
4. Kortikosteroide
5. Antihistaminika (H₁-Rezeptor Antagonisten)
6. Anticholinergika

Fünf der Substanzklassen wirken antiemetisch, indem sie spezifische Rezeptoren an der Area postrema oder an den freien Nervenenden des Nervus vagus antagonisieren. Die genaue antiemetische Wirkung der Kortikosteroide ist dagegen nicht bekannt (Gan, 2007; Gan et al., 2014; Horn et al., 2014; Wiesmann et al., 2015).

Neben der erwünschten antiemetischen Wirkung sind für die einzelnen Substanzklassen auch charakteristische Nebenwirkungen beschrieben (Diemunsch, Joshi, & Brichant, 2009; Gan et al., 2014; Horn et al., 2014; Wiesmann et al., 2015).

1. 5-HT₃ Rezeptor Antagonisten: Kopfschmerzen, Obstipation
2. D₂-Rezeptor Antagonisten: Extrapyramidale Symptome, Sedierung, Arrhythmie, QT-Verlängerung
3. NK₁-Rezeptor Antagonisten: Schwindel, Kopfschmerzen
4. Kortikosteroide: Hyperglykämie, Immunsuppression, Wundheilungsstörungen
5. Antihistaminika: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Harnverhalt
6. Anticholinergika: Mundtrockenheit, Sehstörungen

In den Leitlinien nach Gan (Gan et al., 2020; Gan et al., 2014) werden die am häufigsten verwendeten pharmakologischen und nicht pharmakologischen Möglichkeiten zur Prävention und Therapie von PONV beschrieben. Nach diesen Leitlinien sind bei Patient*innen mit einem moderaten PONV-Risiko ein bis zwei Interventionen zur Prophylaxe von PONV empfohlen, bei Patient*innen mit hohem Risiko sind mehr als zwei Interventionen empfohlen (Gan et al., 2020; Gan et al., 2014).

Carlisle und Stevenson erstellten 2006 einen systematischen Cochrane Review mit über 700 Studien und untersuchten darin die Prävention von PONV durch die verschiedenen vorhandenen antiemetischen Medikamente bei Erwachsenen und Kindern im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Nebenwirkungen (J. B. Carlisle & Stevenson, 2006). Aus den Daten von 737 Studien und 103 237 Patient*innen wurden acht Medikamente (Droperidol, Metoclopramid, Ondansetron, Tropisetron, Dolasetron, Dexamethason, Cyclizin und Granisetron) mit einer ähnlichen Wirksamkeit in der Prävention von PONV gefunden (J. B. Carlisle & Stevenson, 2006). In den Leitlinien nach Gan wird eine Kombinationstherapie verschiedener Medikamentenklassen empfohlen (Gan et al., 2020).

1.2 Systematische Übersichtsarbeiten und (Netzwerk-) Meta-Analysen

Wegen des schnellen Zugewinns an Informationen durch neue Studien und Forschungsarbeiten erlangt die Erstellung von Übersichtsarbeiten immer mehr an Bedeutung (Petticrew & Roberts, 2006). Um Primärliteratur zusammenzufassen gibt es mehrere Ansätze. Zu den unterschiedlichen Möglichkeiten zählen narrative Reviews, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Beim Erstgenannten handelt es sich um eine selektive Auswahl an Primärliteratur mit dem Ziel einen breiten Überblick zu einem bestimmten Thema zu vermitteln (Montori, Swiontkowski, & Cook, 2003). Für eine systematische Übersichtsarbeit hingegen werden möglichst alle relevanten Studien systematisch gesucht und analysiert. Hinzu kommen eine Bewertung der Studienqualität und kritische Beurteilung der Ergebnisse und möglicher Unterschiede zwischen den Studien (Ressing, Blettner, & Klug, 2009). Bei Meta-Analysen werden ergänzend hierzu noch zusätzlich statistische Methoden zur Berechnung von Effektschätzern als quantitative Zusammenfassung angewandt (Blettner, Sauerbrei, Schlehofer, Scheuchenpflug, & Friedenreich, 1997). In vielen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen geht es um paarweise Vergleiche, Intervention A im Vergleich zu Intervention B. Tatsächlich stehen jedoch für eine bestimmte Situation meist mehr als

zwei Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung. Um die Effektivität und mögliche Risiken von mehreren verschiedenen Interventionen simultan miteinander vergleichen zu können, sind Netzwerk-Meta-Analysen (NMA) geeignete Analyseoptionen (Higgins et al., 2020). Sobald direkte Vergleiche von mindestens drei Interventionen vorliegen, kann ein Netzwerk erstellt werden. Ausgehend hiervon können dann auch indirekte Vergleiche zwischen Interventionen untersucht werden, für die es keine direkten Vergleiche in Form klinischer Studien gibt. Eine NMA kombiniert somit sowohl direkte, als auch indirekte Vergleiche von mindestens drei Interventionen (Higgins et al., 2020).

Für die Erstellung eines Cochrane-Reviews, wie auch für systematische Übersichtsarbeiten, werden ausgehend von einer konkreten Fragestellung alle dazu relevanten Primärstudien gesucht, gesammelt und analysiert, um daraus evidenzbasiertes Wissen abzuleiten. Sie zeichnen sich außerdem durch ihren einheitlichen Aufbau anhand festgelegter Methoden und Qualitätsstandards aus. Zudem werden Cochrane-Reviews regelmäßig aktualisiert und durch die neuesten Forschungsergebnisse ergänzt, um die Aktualität dieser Arbeiten zu gewährleisten. Nicht zuletzt dadurch gelten sie international als Goldstandard für hohe Qualität und vertrauenswürdige Informationen (Higgins et al., 2020; The Cochrane Collaboration, 2021).

1.3 Bias-Risiko

Verschiedene Faktoren können in Studien zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse (Bias) führen. Eine unzureichende Randomisierung oder nicht verdeckte Zuteilung der Teilnehmer*innen zu den Studiengruppen führt zu einem Selektions-Bias. Die Verblindung der Teilnehmer*innen und des Personals reduziert den Performance-Bias. Eine Verblindung der Endpunkt-Datenerheber*innen soll den Detection-Bias minimieren und die vollständige Endpunktdatenerhebung wirkt einem Attrition-Bias entgegen. Ein Reporting-Bias kann durch eine selektive Berichterstattung der Endpunkte entstehen. Weiterhin ist auch der Publikations-Bias zu nennen, der durch das Fehlen

nicht signifikanter Studien auftritt (Higgins et al., 2020). Die zuletzt genannte Biasform ist Thema dieser Dissertation und wird im Folgenden näher erklärt.

1.4 Publikationsbias

Die Aussagekraft von Übersichtsarbeiten kann wesentlich durch den Zugang zu bestehenden Studiendaten limitiert sein. Idealerweise werden in systematischen Übersichtsarbeiten alle relevanten Studienergebnisse zu einem bestimmten Thema gebündelt und analysiert, um daraus Schlussfolgerungen ziehen zu können. Wenn die Veröffentlichung wissenschaftlicher Daten jedoch von der Größe und Richtung der Ergebnisse abhängig ist, kann es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen. Man spricht in diesem Fall von einem Publikationsbias (Chan et al., 2014). Studien mit „positiven“, signifikanten Ergebnissen werden häufiger, schneller und eher in bekannten Journalen veröffentlicht als nicht signifikante oder „negative“ Ergebnisse. Dadurch werden diese Studien auch häufiger zitiert, in den Datenbanken leichter gefunden und erlangen einen größeren Bekanntheitsgrad (Higgins et al., 2020). Die Wahrscheinlichkeit solcher Studien auch in Übersichtsarbeiten aufgenommen zu werden, ist dadurch ebenfalls wesentlich erhöht.

Dieses Problem ist erstmals durch M.B. Smith im Jahre 1956 erkannt und beschrieben worden (M. B. Smith, 1956). Durch Rosenthal wurde der Begriff „file drawer problem“ geprägt. Er kritisierte, dass nur 5% der Studien tatsächlich publiziert würden, während 95% der Studien aufgrund von nicht signifikanten Ergebnissen nie an die Öffentlichkeit gelangten (Rosenthal, 1979).

Es gibt verschiedene Gründe für die Entstehung von Publikationsbias: Nicht signifikante Ergebnisse werden aus Mangel an Zeit oder Interesse nicht veröffentlicht, Studien mit signifikanten Ergebnissen werden von Journalen bevorzugt publiziert und Sponsoren, wie zum Beispiel die Pharmaindustrie, nehmen gerne abhängig von den Ergebnissen der Studien Einfluss auf die Veröffentlichung dieser (Song, Hooper, & Loke, 2013).

Besonders bei Metaanalysen kann es durch einen Publikationsbias zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse (Über- oder Unterschätzung) kommen. Bei der Suche nach Primärliteratur werden Studien mit signifikanten Ergebnissen schneller und leichter gefunden und somit auch eher in eine Metaanalyse aufgenommen (Fiebig, Rüdebusch, & Urban, 2012). Nicht signifikante Studienergebnisse sind dagegen eher in kleinen Journalen mit begrenzter Reichweite oder als sogenannte graue Literatur zu finden. Unter dem Begriff graue Literatur versteht man wissenschaftliche Texte, die nicht auf klassische Art publiziert werden, sondern z.B. nur als Konferenzberichte, Abschlussarbeiten oder unveröffentlichte Forschungsdaten vorliegen. Dadurch erreichen diese Texte einen geringeren Bekanntheitsgrad und werden auch über gängige Datenbanken seltener gefunden (Hopewell & Clarke, 2005).

Publikationsbias kann somit die Verlässlichkeit der Ergebnisse von Metaanalysen stark reduzieren (Palma Perez & Delgado Rodriguez, 2006). Durch die Verzerrung kann der Effekt einer Intervention stark über- oder unterschätzt werden, wodurch dann falsche Schlussfolgerungen gezogen werden. Gerade in systematischen Reviews basierend auf klinischen Studien kann dies in Form von Behandlungsempfehlungen auch direkte Auswirkungen auf die Patient*innen haben (Easterbrook, Berlin, Gopalan, & Matthews, 1991; Song et al., 2013; J. A. C. Sterne, Egger, & Moher, 2011).

Bei der Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit sollte daher der Publikationsbias zwingend berücksichtigt werden. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um das Risiko eines Publikationsbias bereits im Vorfeld zu minimieren.

Ein uneingeschränkter Zugang zu allen Studien und Studienergebnissen ist hierfür essenziell. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Studie in Datenbanken gefunden wird, darf nicht von ihren Ergebnissen abhängig sein. Dies kann dadurch erreicht werden, dass alle Studien bereits vor Beginn in einem Studienregister registriert werden, und dass sichergestellt wird, dass alle Studien unabhängig von ihren Ergebnissen auch veröffentlicht werden (Song et al., 2013; Thornton & Lee, 2000). Ein weiterer wichtiger Schritt besteht darin, dass die Autor*innen von systematischen Übersichtsarbeiten sowohl Daten von veröffentlichten, als auch von unveröffentlichten Studien suchen und

einschließen. Dies kann dadurch erreicht werden, dass verschiedene elektronische Datenbanken, sowie Studienregister nach passenden Studien durchsucht werden. Durch regelmäßige Aktualisierungen kann die Validität einer Übersichtsarbeit zusätzlich gesteigert werden (Song et al., 2013; J. A. C. Sterne et al., 2011).

Im Anschluss an eine intensive und umfassende Literaturrecherche können die Ergebnisse einer Metaanalyse auf das Vorliegen eines Publikationsbias untersucht werden. Dies kann mithilfe verschiedener grafischer und statistischer Methoden erfolgen. Aufgrund der unterschiedlichen Stärken und Schwächen der verschiedenen Methoden ist es sinnvoll, sowohl grafische, als auch statistische Methoden in Kombination anzuwenden (J. A. Sterne, Gavaghan, & Egger, 2000).

Publikationsbias ist nicht der einzige Faktor, der die Qualität und somit die Aussagekraft einer Metaanalyse beeinflussen kann. Das Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) System bewertet anhand verschiedener Kriterien die Qualität der Evidenz einer Effektschätzung einer Metaanalyse zu einem Endpunkt (Balshem et al., 2011; The GRADE Working Group). Neben dem Publikationsbias fließen auch das Biasrisiko der Studien, fehlende Präzision, Indirektheit und Heterogenität in diese Bewertung ein. Bei der NMA wird als weiteres Kriterium auch die Inkohärenz berücksichtigt (Brignardello-Petersen et al., 2019). Für eine vollständige Einordnung und Bewertung der Evidenz sollte die Effektschätzung einer Metaanalyse zu einem Endpunkt beurteilt werden.

1.5 Grafische und statistische Methoden zur Untersuchung des Publikationsbias

1.5.1 Funnel Plot und contour-enhanced Funnel Plot

Eine Möglichkeit der grafischen Analyse bietet der sogenannte Funnel Plot. Funnel Plots sind Streudiagramme, bei denen die Effektstärke auf der x-Achse gegen ein Maß ihrer Präzision auf der y-Achse aufgetragen werden. Indem die Präzision in der Regel mit der Studiengröße zunimmt, ordnen sich größere Studien weiter oben an als kleinere Studien. Zudem weisen größere Studien eine geringere Streuung der Effektstärken auf,

während kleinere Studien weiter um die mittlere Effektstärke streuen (J. A. Sterne & Egger, 2001, 2005). Ohne Vorliegen eines Bias kommt es dadurch zu der typischen Kegelform, bzw. der Form eines umgedrehten Trichters, welche namensgebend für diese Art von Diagrammen war (J. A. Sterne & Egger, 2005). Abbildung 1 stellt exemplarisch einen symmetrischen Funnel Plot dar.

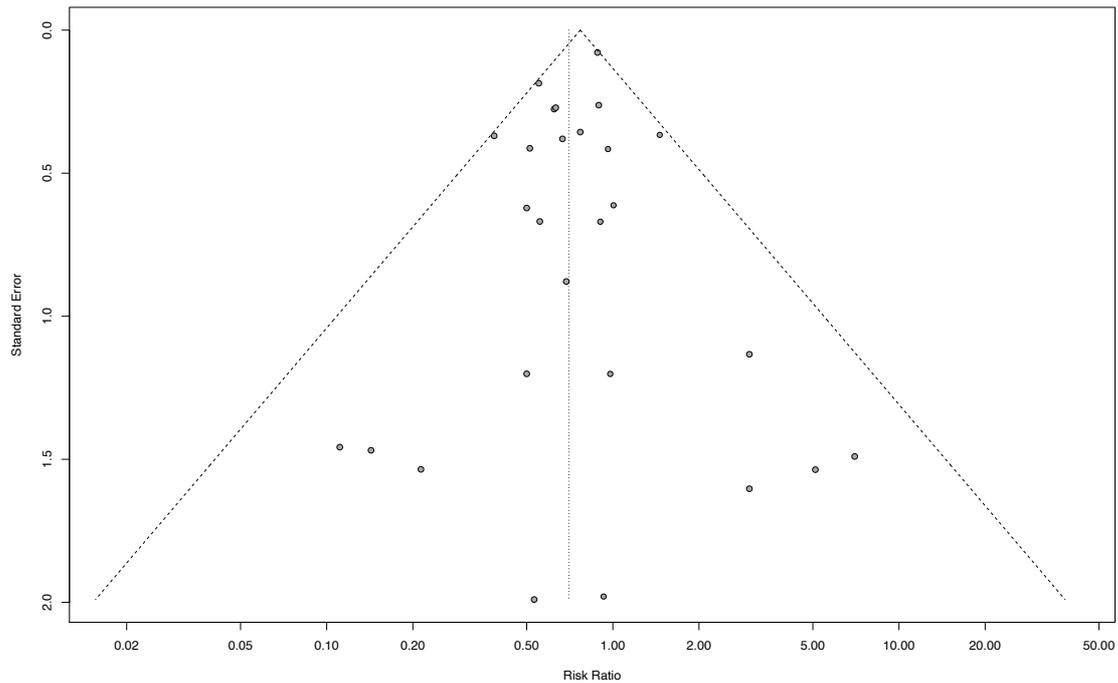


Abbildung 1: Beispiel für einen symmetrischen Funnel Plot

Bei einem asymmetrischen Diagramm muss der Verdacht auf das Vorliegen eines Bias gestellt werden (J. Sterne, Becker, & Egger, 2006). Bei Vorliegen eines Publikationsbias ist zu erwarten, dass vor allem kleine Studien ohne „positive“, signifikante Ergebnisse fehlen und somit hier eine Lücke im Funnel Plot entsteht. Dieser Effekt wird daher auch als „Small-Study-Effekt“ bezeichnet (J. A. Sterne & Egger, 2005). Abbildung 2 zeigt einen asymmetrischen Funnel Plot mit fehlenden kleinen Studien im Bereich eines Relativen Risikos (RR) von > 1 .

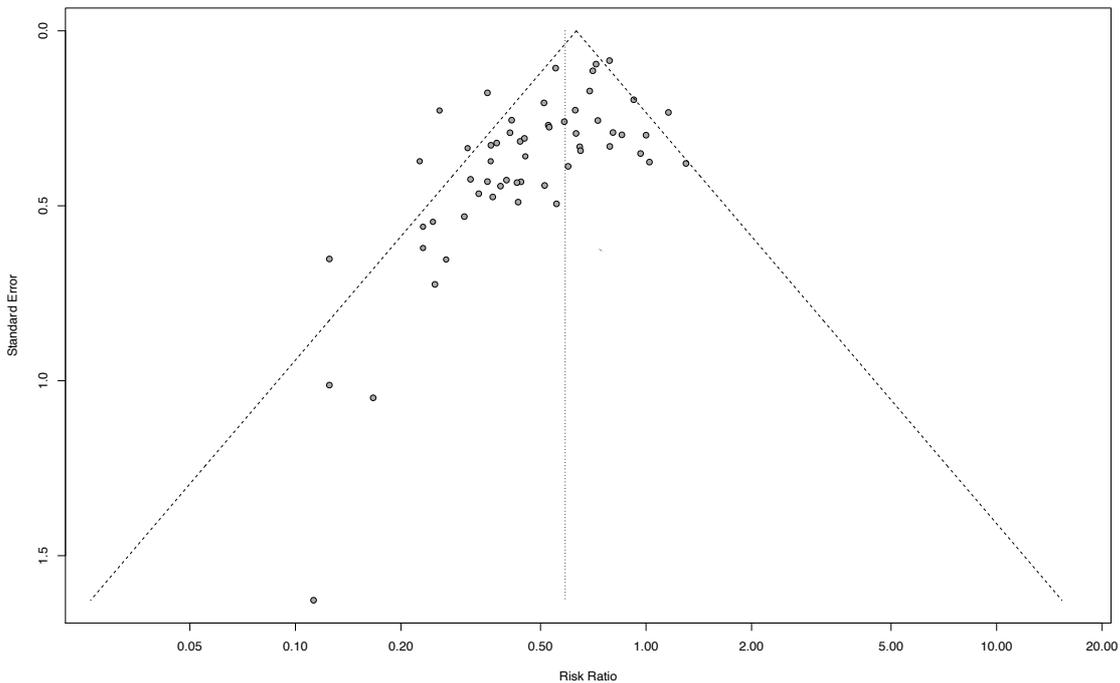


Abbildung 2: Beispiel für einen asymmetrischen Funnel Plot

Eine Asymmetrie des Funnel Plots ist jedoch nicht automatisch mit einem Publikationsbias gleichzusetzen. Neben dem Publikationsbias gibt es noch weitere Faktoren, die eine Asymmetrie in Funnel Plots verursachen können (Song et al., 2013; J. A. Sterne et al., 2011). Hierzu zählen unter anderem Heterogenität, schlechtere methodische Qualität kleinerer Studien und letztlich kann eine Asymmetrie auch durch Zufall entstehen (J. A. Sterne & Egger, 2005). Eine differenziertere Darstellung der Asymmetrie kann durch contour-enhanced Funnel Plots erreicht werden (Peters, Sutton, Jones, Abrams, & Rushton, 2008). Die verschiedenen Level der statistischen Signifikanz werden in diesen Diagrammen grafisch durch eine unterschiedliche Schattierung visualisiert (Guido Schwarzer, Carpenter, & Rücker, 2015). Dadurch lässt sich unterscheiden, ob die Asymmetrie durch Fehlen signifikanter oder nicht signifikanter Studien zu erklären ist. Abbildung 3 ist ein Beispiel für einen asymmetrischen contour-enhanced Funnel Plot. Die geringe Anzahl von kleinen Studien

mit nicht signifikanten Ergebnissen (weißer Bereich) kann auf das Vorliegen eines Publikationsbias hinweisen.

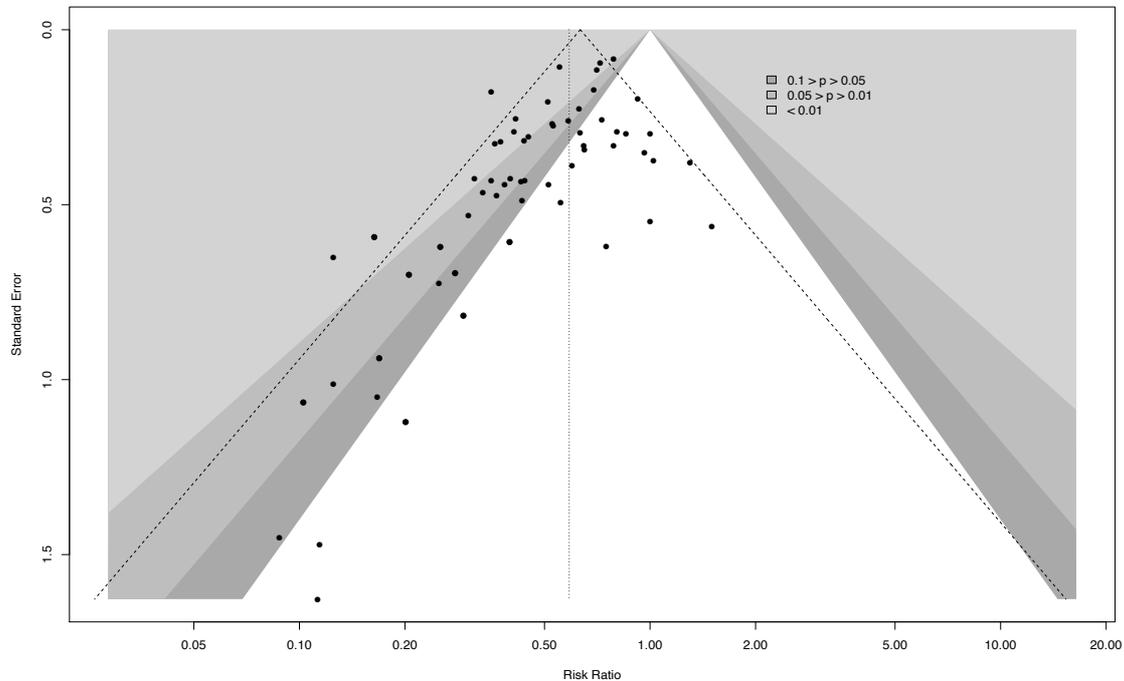


Abbildung 3: Beispiel für einen asymmetrischen contour-enhanced Funnel Plot

Eine relevante Limitation der Funnel Plots besteht in der subjektiven Einschätzung der Symmetrie, bzw. Asymmetrie. Eine Studie hierzu zeigte, dass nur 52.5% der Plots richtig eingeschätzt wurden (Terrin, Schmid, & Lau, 2005). Aus diesem Grund sollten Funnel Plots nicht als alleiniges Instrument zur Beurteilung eines Publikationsbias eingesetzt werden, sondern nur in Kombination mit weiteren statistischen Methoden.

1.5.2 Tests für Funnel Plot Asymmetrie

Für eine objektive Beurteilung der Asymmetrie von Funnel Plots sind verschiedene Tests entwickelt worden. Diese Tests basieren auf der Grundlage, dass es in Abwesenheit von Publikationsbias keine Assoziation zwischen der Effektgröße und der Präzision geben sollte. Allgemein lassen sich die Tests in nicht-parametrische Tests und Regressionstests

unterteilen (Guido Schwarzer et al., 2015). Die nicht-parametrischen Tests bedienen sich einer Rangkorrelations-Methode und sind wesentlich von Begg und Mazumdar (Begg & Mazumdar, 1994; G. Schwarzer, Antes, & Schumacher, 2007) geprägt worden. Ein klassischer Vertreter der Regressionstests ist der Test nach Egger (Egger, Davey Smith, Schneider, & Minder, 1997). Die zugrundeliegende Annahme, dass der Mittelwert der Stichprobe unabhängig von seiner Varianz ist, ist jedoch nicht immer gegeben, sodass diese Tests häufig zu falsch-positiven Ergebnissen führen und fälschlicherweise einen Publikationsbias erwarten lassen. Es sind somit weitere modifizierte Tests entwickelt worden, um dieses mathematische Artefakt zu korrigieren (Guido Schwarzer et al., 2015).

Zu diesen modifizierten Tests gehört unter anderem der Test nach Rücker, welcher auf der Bildung einer arcsine Differenz basiert. Die Varianz einer binomischen Verteilung wird durch die Funktion $x \mapsto \arcsin\sqrt{x}$ stabilisiert. Die arcsine Differenz Δ_k wird dann als Effekt-Maß verwendet und der beobachtete Behandlungseffekt $\hat{\Delta}_k$ wird auf seinen Standardfehler regrediert. Dadurch wird erreicht, dass die Varianz nur noch von der Studiengröße abhängig ist und nicht mehr vom Behandlungseffekt (Guido Schwarzer et al., 2015). In Simulationsstudien zeigte sich, dass der Test nach Rücker mindestens gleichwertig zu den anderen vorhandenen Tests ist und zudem eine leicht erhöhte Power, insbesondere bei kleinen Effektgrößen und Heterogenität, aufweist (Rucker, Schwarzer, & Carpenter, 2008). Zu betonen ist auch hier, dass alle genannten Tests nicht spezifisch für einen Publikationsbias sind, sondern nur auf eine Asymmetrie der Funnel Plots hinweisen.

1.5.3 Trim-and-Fill-Methode

Die Trim-and-Fill-Methode ist eine Art Sensitivitätsanalyse und basiert auf dem Grundgedanken, dass sich die einzelnen Studien in Abwesenheit eines Publikationsbias symmetrisch um die mittlere Effektstärke verteilen müssten. Mithilfe dieser Methode wird die Anzahl der fehlenden Studien geschätzt, mit denen die Symmetrie des Funnel Plots wiederhergestellt werden könnte. Unter Berücksichtigung dieser hypothetisch

fehlenden Studien wird dann eine korrigierte Effektstärke berechnet (S. Duval & R. Tweedie, 2000; S. J. Duval & R. L. Tweedie, 2000). In Abbildung 4 ist die Anwendung der Trim-and-Fill-Methode beispielhaft dargestellt. Die tatsächlich vorhandenen Studien werden durch die grauen Kreise dargestellt, während die hypothetisch fehlenden Studien durch die weißen Kreise symbolisiert werden. Bei den ergänzten Studien handelt es sich in diesem Beispiel vor allem um kleine Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen, was typisch als Publikationsbias einzuordnen wäre.

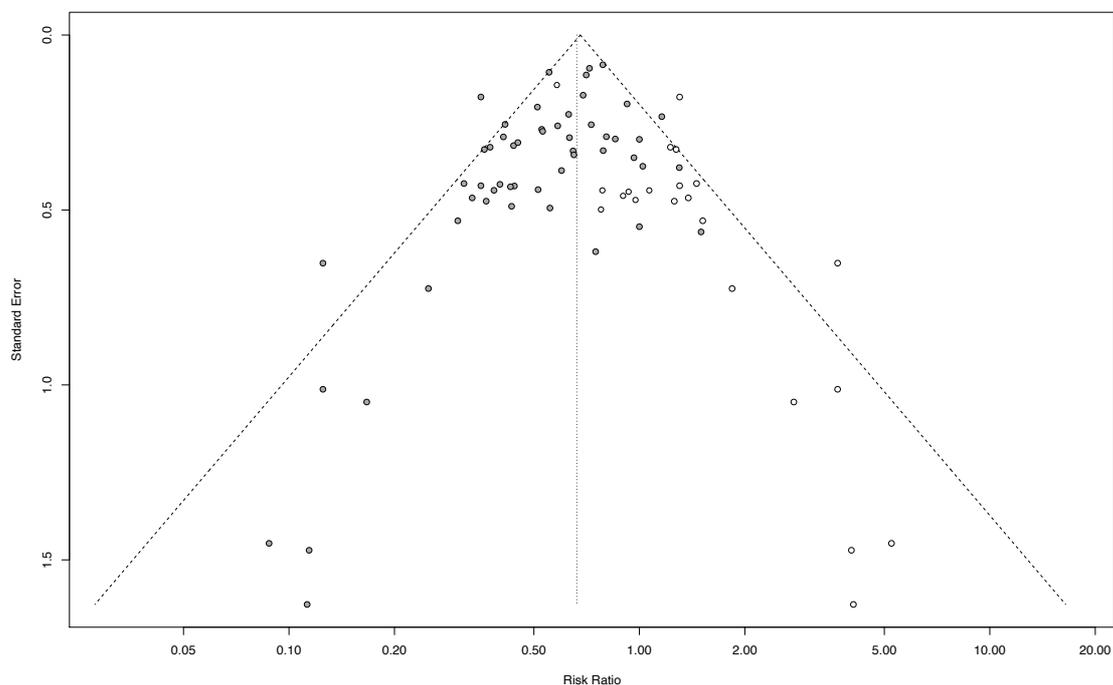


Abbildung 4: Beispiel für einen Funnel Plot nach Anwendung der Trim-and-Fill-Methode

Durch die Trim-and-Fill-Methode von Duval und Tweedie (S. Duval & R. Tweedie, 2000; S. J. Duval & R. L. Tweedie, 2000) wird durch einen repetitiven Algorithmus die wahre Effektstärke geschätzt. Hierfür werden zunächst die Studien ermittelt, welche symmetrisch um die angenommene Effektstärke verteilt sind. Alle anderen unpaaren Studien werden zunächst entfernt, um eine neue Effektstärke der symmetrisch vorliegenden Studien zu berechnen. In einem zweiten Schritt werden die entfernten unpaaren Studien wieder hinzugefügt und jeweils um ein symmetrisches Gegenüber

ergänzt. Unter Berücksichtigung aller Studien, inklusive der hypothetisch fehlenden Studien, wird nun eine neue wahre Effektstärke berechnet. Diese Schritte werden repetitiv angewandt, bis sich die korrigierte Effektstärke stabil zeigt (Duval, 2005). Diese Methode gilt als gutes Schätzverfahren zur Ermittlung fehlender Studien (Pham, Platt, McAuley, Klassen, & Moher, 2001). In der Regel fällt die korrigierte Effektstärke niedriger aus als die ursprüngliche Effektstärke. Die Trim-and-Fill-Methode ist als eine Sensitivitätsanalyse zu sehen, welche durch Schätzung der fehlenden Studien die Robustheit der Effektstärke in Metaanalysen in Bezug auf einen Publikationsbias testet (Duval, 2005).

1.6 Hintergrund und Zielsetzung

PONV ist ein wesentlicher Faktor, der das Wohlbefinden der Patient*innen nach einem chirurgischen Eingriff deutlich einschränken kann. Der richtige Einsatz einer PONV-Prophylaxe ist unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen weiterhin ein aktuelles und relevantes Thema in der Anästhesie. Obwohl es viele einzelne Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Medikamente gibt, ist eine adäquate risikoadaptierte Prophylaxe von PONV nicht überall gegeben (Franck et al., 2010). Die Übersichtsarbeit zum Thema PONV Prävention von Carlisle und Stevenson (J. B. Carlisle & Stevenson, 2006) ist bisher nicht aktualisiert worden. Zudem ist die Arbeit 2017 von Cochrane zurückgezogen worden, da einige der eingeschlossenen Studien in der Zwischenzeit selbst zurückgezogen worden sind (J. Carlisle & Stevenson, 2017). Der Cochrane-Review „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) ist entstanden, um einen evidenzbasierten Überblick über alle relevanten antiemetischen Medikamente und eine klinisch sinnvolle Rangliste im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit der einzelnen Substanzen im Rahmen einer NMA zu erstellen. Durch die Zusammenfassung aller Interventionen in einer Analyse sollten eine umfassende Darstellung der verschiedenen Interventionen erstellt und multiple Vergleiche angestellt werden. Zur Bewertung der

Qualität der Evidenz sollte das GRADE System verwendet werden. Der Publikationsbias hat hierbei, als eines der sechs Kriterien, einen wesentlichen Einfluss auf die Qualität der Evidenz. Da in diesem Cochrane-Review nur Studien im Volltextformat eingeschlossen wurden, waren Abstracts oder graue Literatur von vornherein ausgeschlossen. Da nicht signifikante Studien oftmals nicht publiziert werden, war das Risiko für das Fehlen nicht signifikanter Studien besonders in dieser Übersichtsarbeit aufgrund des Ausschlusskriteriums erhöht und könnte die Qualität der Evidenz stark reduzieren. Die Untersuchung und Bewertung eines möglichen Publikationsbias war hier für die Interpretation der Ergebnisse des Cochrane-Reviews von großer Relevanz. Ziel der vorliegenden Dissertation war es, das Vorliegen eines möglichen Publikationsbias zu untersuchen und die Aussagekraft des Reviews unter Berücksichtigung des Publikationsbias zu interpretieren. Hierfür sollten alle paarweisen Vergleiche der Übersichtsarbeit mit mindestens zehn Studien mittels statistischer Methoden auf einen potenziellen Publikationsbias untersucht werden. Die in dieser Dissertation verwendeten Methoden umfassten klassische Funnel Plots, contour-enhanced Funnel Plots, die Trim-and-Fill-Methode und den Arcsine Test nach Rücker.

Die vorliegende Dissertation ist im Rahmen des Cochrane-Reviews „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) entstanden. Die Grundlage des Cochrane-Reviews und somit auch der vorliegenden Dissertation ist durch eine umfassende Suche nach relevanten Studien und die folgende Datenextraktion und Bewertung des Biasrisikos gelegt worden. Im Rahmen dieser Dissertation ist bei diesen Schritten ein wesentlicher Beitrag geleistet worden (Anhang 1). Die Ergebnisse dieser Dissertation wiederum wurden im Rahmen des Cochrane-Reviews zur Bewertung der Qualität der Evidenz verwendet und hatten in diesem Zusammenhang eine hohe Relevanz für die Bewertung der Ergebnisse des Cochrane-Reviews.

Da die Ergebnisse dieser Dissertation Teil des Cochrane-Reviews waren und ein wesentlicher Beitrag bei dem Screening-, Datenextraktions- und Bewertungs-Prozess geleistet wurde, wird zuerst eine knappe Einführung über die allgemeinen Methoden und wichtigsten Ergebnisse des Cochrane-Reviews gegeben. Der Fokus dieser

Dissertation liegt jedoch auf der Untersuchung und Bewertung des Publikationsbias. Für alle weiteren Informationen und Daten wird auf die publizierte Version des Cochrane-Reviews (Weibel et al., 2020) verwiesen.

2 Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien für Studien in den Cochrane Review

2.1.1 Studiendesign

Es wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die als publizierter Volltext vorlagen. Cross-over Studien und quasi-randomisierte Studien (Studien, bei denen die Allokation zur Behandlungsgruppe anhand von Geburtsdatum, Alternation oder ähnlichen vorhersehbaren Methoden erreicht wurde) wurden dagegen ausgeschlossen. Studien, bei denen die Allokation zur Behandlungsgruppe nicht adäquat verschleiert wurde, wurden zwar eingeschlossen, die Qualität der Allokation wurde bei der Untersuchung des Biasrisikos dementsprechend bewertet. Es gab keine Limitation in Bezug auf die Sprache der Publikation. Ausgeschlossen hingegen wurden Studien, die bereits widerrufen oder von Fujii und seinen Kollegen veröffentlicht worden sind (Kranke, Apfel, Roewer, & Fujii, 2000; Tramer, 2013).

2.1.2 Studienteilnehmer*innen

Als Studienpopulation wurden erwachsene Personen, die unter einer standardisierten Allgemeinanästhesie operiert wurden, definiert. Da die Anästhesieart das Risiko von PONV beeinflusst, mussten die Teilnehmer*innen aller zu vergleichenden Interventionsarme die gleiche Anästhesieart in vergleichbarer Dosierung erhalten. Studien, in denen verschiedene Anästhesieverfahren in den Studienarmen verwendet wurden, wurden nur dann eingeschlossen, wenn aus den Ergebnissen der

verschiedenen Anästhesieregime Substudien gebildet werden konnten. Hinsichtlich der Art der Operation bestand keine Limitation.

2.1.3 Interventionen

Als relevante Intervention wurde die Gabe eines einzelnen antiemetischen Medikamentes oder einer Kombination mehrerer Antiemetika im Vergleich zu keiner Behandlung, zu Placebo oder zu einem anderen Antiemetikum festgelegt.

Zu den relevanten antiemetischen Medikamenten zählten die Wirkstoffe, die entweder in den „Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting“ (Gan et al., 2014) empfohlen wurden oder als neue, vielversprechende Substanzen galten. Die Voraussetzungen für solche neuen Medikamente waren, dass sie in mehr als zwei Studien mit jeweils über 400 Patient*innen untersucht und die Ergebnisse in den letzten 5 Jahren vor dem Suchdatum (2017) publiziert worden sind.

Im Folgenden sind die relevanten Wirkstoffe aufgelistet.

1. 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten: Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Palonosetron, Ramosetron, Tropisetron
2. D₂-Rezeptor Antagonisten: Amisulprid, Droperidol, Haloperidol, Metoclopramid, Perphenazin
3. NK₁-Rezeptor Antagonisten: Aprepitant, Casopitant, Fosaprepitant, Rolapitant
4. Kortikosteroide: Dexamethason, Methylprednisolon
5. Antihistaminika: Dimenhydrinat, Meclozin, Promethazin
6. Anticholinergika: Scopolamin

Die Gabe der Antiemetika musste vor Auftreten von PONV stattfinden, um die präventive Wirkung der Antiemetika in Hinblick auf PONV untersuchen zu können. Zugelassene Administrationszeitpunkte waren demzufolge präoperativ, während der Anästhesieeinleitung, intraoperativ und direkt postoperativ, wenn sicher ausgeschlossen werden konnte, dass noch kein Ereignis von PONV aufgetreten sein konnte.

2.1.4 Endpunkte

Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte der systematischen Übersichtsarbeit wurden folgende Ereignisse definiert:

1. Erbrechen 0-24 Stunden: Anzahl der Teilnehmer*innen mit Auftreten von Erbrechen in den ersten 24 Stunden (\pm 6 Stunden) postoperativ
2. Schwere unerwünschte Ereignisse: Anzahl der Teilnehmer*innen mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis im Beobachtungszeitraum (bis maximal sieben Tage)
3. Unerwünschtes Ereignis: Anzahl der Teilnehmer*innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis im Beobachtungszeitraum (bis maximal sieben Tage)

Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten zählte das Auftreten folgender Substanzklassenspezifischer Nebenwirkungen während des Beobachtungszeitraumes (bis maximal sieben Tage postoperativ).

1. Kopfschmerzen
2. Sedierung/ Benommenheit
3. Extrapiramidale Symptome (z.B. Dystonie, Dyskinesie, Akathisie, Bradykinese, Tremor)
4. Obstipation
5. Postoperative Wundinfektion
6. Arrhythmie
7. Sehstörungen
8. QT-Zeit Verlängerung

Als weitere sekundäre Endpunkte wurden folgende Ereignisse untersucht:

1. Sterblichkeit (bis maximal sieben Tage postoperativ)

2. Frühes postoperatives Erbrechen (0-[2-6] Stunden): Anzahl der Teilnehmer*innen mit Auftreten von Erbrechen in den ersten zwei bis sechs Stunden postoperativ (Als alternativer Zeitrahmen war auch der Aufenthalt im Aufwachraum zugelassen.)
3. Spätes postoperatives Erbrechen (2-24 Stunden): Anzahl der Teilnehmer*innen mit Auftreten von Erbrechen im Zeitraum von zwei bis 24 Stunden postoperativ (Falls dieser Endpunkt mittels verschiedener Intervalle innerhalb dieser Zeitspanne angegeben war, wurde das Intervall mit der höchsten Inzidenz an Ereignissen verwendet.)
4. Übelkeit (0-24 Stunden): Anzahl der Teilnehmer*innen mit Auftreten von Übelkeit in den ersten 24 Stunden (\pm 6 Stunden) postoperativ (Falls die Ereignisse Übelkeit und Erbrechen nur als gemeinsamer Endpunkt vorhanden waren, wurden die Daten dem Endpunkt Übelkeit zugeteilt.)
5. Vollständiger Behandlungserfolg: Anzahl der Teilnehmer*innen, bei denen kein Ereignis von Übelkeit oder Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ auftrat

2.2 Suchstrategie zur Identifikation der Studien

2.2.1 Elektronische Suche

Die angewandte Suchstrategie, um relevante RCTs zu identifizieren, orientierte sich an der Literatursuche, die im Kapitel 4 des „Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions“ (Lefebvre et al., 2019) beschrieben wurde.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach geeigneten Studien durchsucht:

1. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2020, Issue 4)
2. MEDLINE (Ovid SP; 1946 bis 20. April 2020)
3. Embase (Ovid SP; 1974 bis 20. April 2020)
4. CINAHL via EBSCO host (1982 bis 20. April 2020)

Die genauen Suchstrategien sind im Anhang des Cochrane-Reviews „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) dargestellt.

Neben den oben genannten Datenbanken wurden die folgenden beiden Studienregister nach Studienberichten, Studienprotokollen und nach aktuell laufenden oder noch nicht publizierten Studien durchsucht.

1. ClinicalTrial.gov (2. November 2017).
2. WHO ICTRP (3. November 2017).

2.2.2 Weitere Quellen

Bei der elektronischen Suche fanden sich auch einige Metaanalysen. Diese waren zwar nicht von direktem Interesse für die systematische Übersichtsarbeit, allerdings wurden deren Referenzlisten manuell nach möglichen weiteren passenden Studien durchsucht.

2.3 Datensammlung und Analyse

Zur Selektion relevanter Studien durchliefen alle durch oben beschriebene Suchstrategien gefundene Studien einen zweifachen Screening-Prozess. Hierbei wurden die Studien anhand definierter Einschlusskriterien auf ihre Relevanz für den Review geprüft, zuerst anhand der Titel und Abstracts und in einem zweiten Schritt anhand der Volltexte. Studien, die diese Kriterien erfüllten, wurden in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen. In einem nächsten Schritt erfolgte dann die Datenextraktion. Abbildung 5 gibt einen Überblick dieses dreigliedrigen Prozesses. Das Screening und auch die anschließende Datenerhebung wurden jeweils von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Beim Auftreten unterschiedlicher Ergebnisse ist dieser Konflikt von einer dritten unabhängigen Person gelöst worden. Für den gesamten Prozess wurde die Internet-basierte Software Plattform Covidence (www.covidence.org) verwendet.

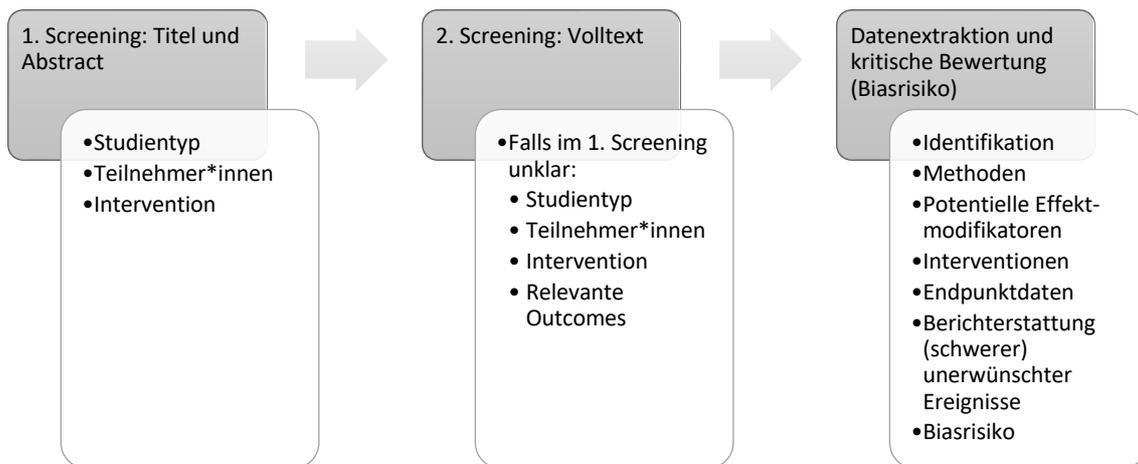


Abbildung 5: Prozess der Identifikation passender Studien nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Screening

Alle Referenzen, die mithilfe der verschiedenen Suchstrategien gefunden wurden, wurden in Covidence importiert. Die Selektion passender Studien erfolgte auf zwei verschiedenen Ebenen.

Die erste Ebene bestand aus einem Screening des Titels und Abstracts. Hier wurde überprüft, ob die Einschlusskriterien hinsichtlich Studientyp, Teilnehmer*innen und Intervention erfüllt wurden. Alle Studien, bei denen mindestens ein Kriterium nicht erfüllt war, wurden direkt ausgeschlossen. Alle anderen Studien gelangten in die zweite Stufe des Screening-Prozesses. Kriterien, die mit den Informationen aus Titel und Abstract nicht eindeutig beantwortet werden konnten, wurden mit einem „unklar“ bewertet und gelangten ebenfalls auf die zweite Stufe des Screening-Prozesses.

Zu allen Studien, die anhand des Titels und Abstracts potenziell relevant waren, wurden in einem nächsten Schritt die zugehörigen Volltexte gesucht und diese ebenfalls in Covidence importiert. Hier schloss sich dann die zweite Stufe des Screening-Prozesses an. In diesem Schritt wurden die Volltexte anhand einer erweiterten Checkliste (Anhang 2) auf die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft. Die Kriterien zu Studientyp, Studienteilnehmer*innen und Intervention, die anhand von Titel und Abstract nicht

eindeutig beurteilt werden konnten, wurden nun mithilfe des Volltextes überprüft. Zusätzlich wurde untersucht, ob mindestens ein relevanter Endpunkt (siehe 2.1.4) berichtet wurde. Auch hier wurden alle Studien, die mindestens ein Kriterium nicht erfüllten, ausgeschlossen. Der Grund für den Ausschluss einer Studie auf dieser Ebene wurde jeweils dokumentiert. Bei fehlenden Informationen zu einzelnen Kriterien wurden die Autor*innen dieser Studie kontaktiert. Alle übrigen Studien, die die Einschlusskriterien vollständig erfüllt haben, wurden in den Review eingeschlossen.

2.3.2 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte anhand einer im Vorfeld definierten Tabelle (Anhang 3). Es wurden Daten zu allgemeinen Studienmerkmalen, zu den relevanten Endpunkten und zu potenziellen Effektmodifikatoren erhoben. Bei fehlenden notwendigen Daten wurden die Autor*innen der Studie kontaktiert.

Im Folgenden sind die einzelnen Merkmale der Datenerhebung aufgeführt.

Allgemeine Studienmerkmale

- Identifikation: Autor*in mit Kontaktadresse, Publikationsjahr, Journal, Land, Anzahl an Zentren, Dauer der Studie, Registrierungsnummer
- Methoden: Studiendesign, Interventionsgruppen
- Population: Ein- und Ausschlusskriterien, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, Anzahl der Teilnehmer*innen im Verlauf der Studie
- Prognostische Variablen: PONV-Risikofaktoren (Geschlecht, Nichtraucher*innen, PONV in der Anamnese oder Reisekrankheit, Art der Allgemeinanästhesie, perioperativer Einsatz von Opioiden, Art der Operation) und signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen

Daten zu primären und sekundären Endpunkten

- Anzahl der Ereignisse und Gruppengröße zu allen relevanten primären und sekundären Endpunkten (siehe 2.1.4)

- Art der Überwachung und Berichterstattung von schweren unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen

Potenzielle Effektmodifikatoren

- Intervention: Dosis, Zeitpunkt und Art der Applikation
- Biasrisiko: Verdeckte Zuteilung, Verblindung von Teilnehmer*innen und Personal, Verblindung der Endpunkt-Datenerheber*innen, unvollständige Endpunktdaten
- Sponsoring: Quelle und Einflussnahme durch Sponsoren

2.3.3 Untersuchung des Biasrisikos

Zur Untersuchung des Biasrisikos für jede eingeschlossene Studie wurde das Risk of Bias Tool 1.0 von Cochrane verwendet (Higgins et al., 2020). Das Risiko der sechs verschiedenen Domänen wurde jeweils als hoch, niedrig oder unklar eingestuft. Die Beurteilung erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Personen anhand einer vorgegebenen Tabelle (Anhang 4). Durch eine dritte unabhängige Person wurden diese Beurteilungen abgeglichen und auftretende Konflikte gelöst. Im Folgenden sind die einzelnen beurteilten Domänen aufgeführt.

- Randomisierung
- Verdeckte Zuteilung
- Verblindung der Teilnehmer*innen und des Personals
- Verblindung der Endpunkt-Datenerheber*innen
- Unvollständige Endpunktdaten
- Selektive Berichterstattung
- Verzerrung durch andere Faktoren (Unterschiede in Patientencharakteristika und PONV-Risikofaktoren zwischen den Interventionsgruppen)

Zur Bewertung des Biasrisikos einer Studie insgesamt wurde ein sogenanntes Gesamt-Biasrisiko erstellt. Hierfür wurden die Domänen „Randomisierung“, „Verblindung der Teilnehmer*innen und des Personals“, „Verblindung der Endpunkt-

Datenerheber*innen“ und „Unvollständige Endpunktdaten“ verwendet. Wenn in allen relevanten Domänen ein niedriges Risiko vorlag, wurde das Gesamt-Biasrisiko ebenfalls als niedrig eingestuft. Bei Vorliegen mindestens einer Beurteilung mit einem hohen Risiko oder falls bei allen Domänen ein unklares Risiko vorlag, wurde das Gesamt-Biasrisiko als hoch eingestuft. Die übrigen Fälle wurden mit einem unklaren Gesamt-Biasrisiko beurteilt.

2.3.4 (Netzwerk-) Meta-Analyse

Aus den dichotomen Daten der Endpunkte wurden zum einen Meta-Analysen der paarweisen direkten Vergleiche (einzelne Substanz von direktem Interesse im Vergleich zu Placebo) erstellt. Zum anderen wurde aus den Daten der verschiedenen Endpunkte eine NMA durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als relatives Risiko (RR) zusammengefasst. Studien mit mehreren Interventionsarmen wurden ebenfalls als Serie von mehreren paarweisen Vergleichen in die NMA eingeschlossen. Die Ergebnisse der NMA wurde als Zusammenfassung des RR für jeden möglichen paarweisen Vergleich dargestellt. Letztlich wurde eine Rangliste für die Wirkeffizienz der einzelnen Antiemetika erstellt. Die Durchführung der Meta-Analysen und die NMA ist kein direkter Bestandteil dieser Dissertation, für die detaillierte Durchführung und die Ergebnisse ist daher auf den Cochrane-Review „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) zu verweisen.

2.4 Publikationsbias

Durch das Vorliegen eines Publikationsbias kommt es in der Regel zu einer Überschätzung des Interventionseffekts. Zur Feststellung, ob und in welchem Maße die Endpunkte dieser Übersichtsarbeit von einem Publikationsbias betroffen sind, wurden verschiedene Tests angewandt. Eine Untersuchung des Publikationsbias wurde für alle paarweisen Vergleiche mit mindestens zehn Studien durchgeführt (J. A. Sterne et al.,

2000). Hierfür wurden manuell alle Vergleiche, für die es mindestens zehn Studien gab, gesucht. Die hierbei gefundenen Vergleiche wurden anhand verschiedener grafischer, und statistischer Tests auf ein mögliches Vorliegen eines Publikationsbias untersucht. Für die verschiedenen Analysen wurde die Software RStudio verwendet. Hierfür wurde ein R-Code auf Grundlage des R package meta version 4.9-7 (meta, 2019) erstellt, welcher für die einzelnen Vergleiche jeweils adaptiert wurde. In Anhang 5 ist der R-Code exemplarisch für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden zu dem Vergleich Dexamethason-Ondansetron abgebildet.

Im ersten Schritt wurden für die einzelnen Vergleiche Funnel Plots und contour-enhanced Funnel Plots erstellt, um mögliche Asymmetrien zu visualisieren. Anhand dieser Grafen erfolgte eine visuelle Einschätzung, ob eine Asymmetrie vorliegt oder nicht. Daran anschließend wurden als statistische Tests der Arcsine Test für dichotome Daten nach Rücker (Rücker, Schwarzer, & Carpenter, 2008) und die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse (S. Duval & R. Tweedie, 2000; S. J. Duval & R. L. Tweedie, 2000) durchgeführt. Die Beurteilung, ob die Ergänzung der fehlenden Studien zu einer relevanten Änderung des Effektschätzers und des 95% Konfidenzintervalls (95%KI) führte, erfolgte nicht anhand der statistischen Signifikanz, sondern anhand der Beurteilung der klinisch relevanten Effektgröße (Nikolakopoulou et al., 2019; Wasserstein, Schirm, & Lazar, 2019). Für Wirksamkeitsendpunkte (Erbrechen, Übelkeit, vollständiger Behandlungserfolg) wurde ein RR von 0.8 als klinisch relevanter Vorteil definiert. Im Gegensatz dazu wurde ein RR von 1.25 als klinisch relevanter Nachteil definiert. Somit wurden Effektschätzer <0.8 oder >1.25 als klinisch relevante Effekte betrachtet. Der Bereich zwischen 0.8 und 1.25 wurde als Äquivalenzbereich definiert, eine Intervention mit einem Effektschätzer in diesem Bereich hat keinen klinisch relevanten Effekt. Je nach Ausdehnung des 95%KI wird der Effekt als bedeutsam oder unsicher eingeordnet (Nikolakopoulou et al., 2019). Für die Sicherheitsendpunkte (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Substanz-spezifische Nebenwirkungen) wurden die Grenzen des Äquivalenzbereiches entsprechend mit einem RR von 0.9 bis 1.1 definiert.

Die grafische Beurteilung, sowie die Ergebnisse der statistischen Tests wurden in Excel-Tabellen zusammengefasst. In Zusammenschau dieser Ergebnisse erfolgte eine abschließende Beurteilung, ob ein Publikationsbias für den jeweiligen Vergleich anzunehmen ist oder nicht.

3 Ergebnisse

3.1 Studiensuche und allgemeine Studiencharakteristika

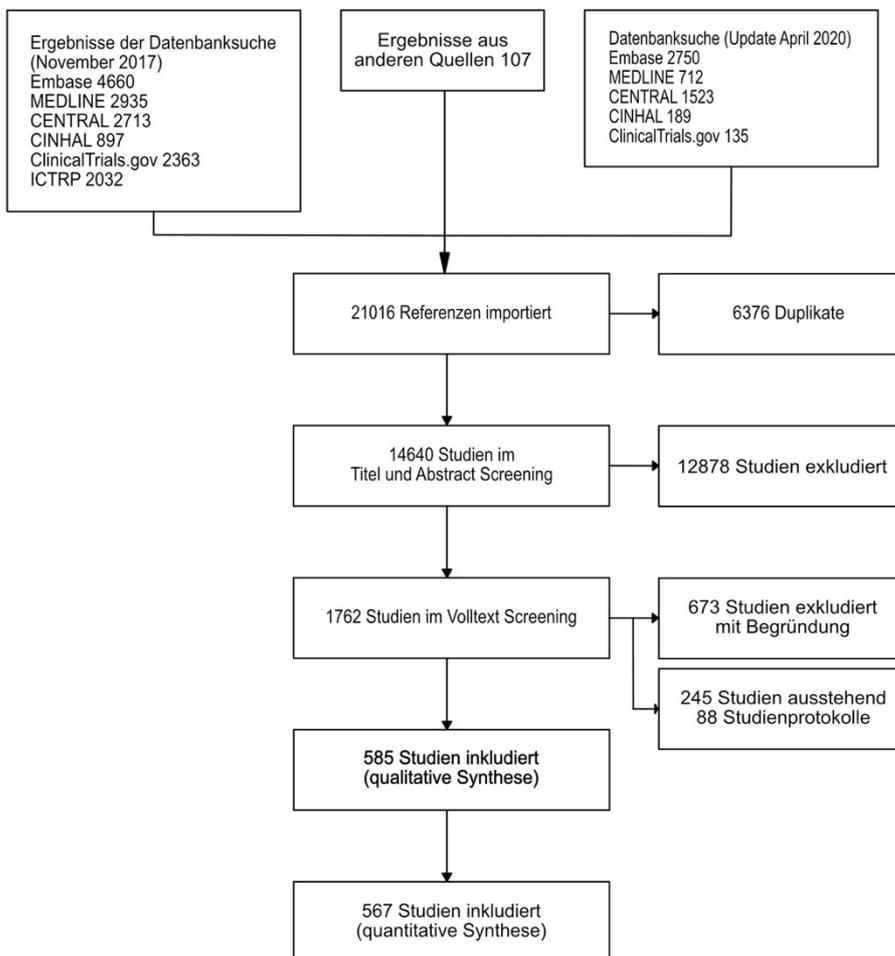


Abbildung 6: Flussdiagramm Studien

Tabelle 2: Gründe für Exklusion

Anzahl (%)	Grund für Exklusion
136 (19%)	Falscher Verabreichungszeitpunkt (nach Auftreten von PONV, Therapiestudie)
89 (13%)	Abstract
80 (12%)	Editorials, Kommentare, narrative Übersichtsarbeiten, etc.
76 (11%)	Keine relevanten Endpunkte
68 (10%)	Pädiatrische oder gemischte Population (Kinder und Erwachsene)
57 (8%)	Regionale oder sedative Anästhesie
48 (7%)	Falsches Studiendesign
42 (6%)	Falsche oder nicht geeignete Vergleiche
31 (5%)	Unterschiedliche Anästhesieregime in den Interventions-Gruppen
29 (4%)	Falsche Interventionen
7 (1%)	Falsche Population
6 (1%)	Widerrufene Studien, Studien von Fujii et al. oder Hinweis auf Widerruf
4 (1%)	Metaanalysen

Die Ergebnisse der Suche wurden in einem Flussdiagramm dokumentiert (Abbildung 6). Mithilfe der beschriebenen Suchstrategien wurden insgesamt 21 016 Referenzen gefunden. Nach Entfernung der Duplikate und nach Screening anhand des Titels und Abstracts verblieben 1 762 Studien, welche anhand des Volltextes auf ihre Eligibilität überprüft wurden. Auf dieser Ebene erfolgte der Ausschluss einer Studie unter Angabe des Grundes. Eine Auflistung der Gründe für die Exklusion ist in Tabelle 2 erfolgt. 585 Studien haben alle Kriterien erfüllt und wurden für die Datenextraktion und Analysen in die Übersichtsarbeit eingeschlossen. Die Referenzen der eingeschlossenen Studien sind in der „List of references of included studies“ des Cochrane-Reviews (Weibel et al., 2020) zu finden. Für die quantitative Analyse konnten 567 Studien verwendet

werden. Bei 18 Studien konnten die berichteten Daten aufgrund ihrer Darstellung für die Analysen nicht verwendet werden.

Der Publikationszeitraum aller eingeschlossener Studien reicht von 1965 bis 2017, wobei die Mehrheit der Studien (71%) nach 2000 publiziert wurde. Die Studien sind vor allem in Asien (51%), Europa (25%) und Nordamerika (25%) durchgeführt worden. Die 585 eingeschlossenen Studien umfassten eine Population von insgesamt 97 516 Teilnehmer*innen, die durch Randomisierung einer Interventionsgruppe zugeordnet wurden. Die durchschnittliche Studiengröße betrug 100 Teilnehmer*innen. Das Durchschnittsalter lag bei 42.0 Jahren. 83% der Teilnehmer*innen waren weiblich, 70% hatten eine American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifikation von 1-2 und 88% erhielten perioperativ Opioide. Bei den Operationen handelte es sich vor allem um gynäkologische (32%) oder gastrointestinale (19%) Eingriffe.

In den eingeschlossenen Studien wurden 44 einzelne Medikamente und 51 Kombinationen von Medikamenten zur Prävention von PONV untersucht. In den meisten Studien bestand die Intervention aus einem einzelnen Medikament (72%) und als Vergleichsgruppe wurde mehrheitlich eine Placebo-Gruppe (66%) verwendet. Zu den am häufigsten untersuchten Medikamenten zählten Ondansetron (246 Studien), Dexamethason (120 Studien) und Droperidol (97 Studien).

In 89% der eingeschlossenen Studien wurde von mindestens einem Wirksamkeitsendpunkt (Erbrechen, Übelkeit oder vollständiger Behandlungserfolg) und in 56% von mindestens einem Sicherheitsendpunkt (unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Substanz-spezifische Nebenwirkungen) berichtet. Das Gesamt-Biasrisiko wurde in 27% (157 Studien) als niedrig und in 17% (101 Studien) als hoch bewertet. In 57% (327 Studien) wurde das Gesamt-Biasrisiko als unklar bewertet.

3.2 Publikationsbias

Erbrechen 0-24 Stunden

Der primäre Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden wurde in einer NMA mit insgesamt 282 RCTs und 50 812 Teilnehmer*innen für 65 Interventionen untersucht. Bei zehn paarweisen Vergleichen lagen jeweils mindestens zehn Studien vor. Hierzu zählen: Ondansetron (k=77, RR=0.54, 95%KI [0.49; 0.60]), Dexamethason (k=43, RR=0.49, 95%KI [0.44; 0.55]), Droperidol (k=41, RR=0.61, 95%KI [0.53; 0.70]), Metoclopramid (k=21, RR=0.73, 95%KI [0.64; 0.83]), Granisetron (k=16, RR=0.48, 95%KI [0.39; 0.60]), und Tropisetron (k=13, RR=0.60, 95%KI [0.49; 0.73]) jeweils im Vergleich zu Placebo; Droperidol (k=16, RR=1.19, 95%KI [1.06; 1.33]), Metoclopramid (k=14, RR=1.59, 95%KI [1.24; 2.04]), Dexamethason (k=11, RR=1.17, 95%KI [0.93; 1.49]) und Dexamethason-Ondansetron (k=10, RR=0.58, 95%KI [0.45; 0.76]) jeweils im Vergleich zu Ondansetron. Nach Auswertung der Analysen wurde der Verdacht auf einen Publikationsbias für den Vergleich Droperidol zu Placebo und Metoclopramid zu Ondansetron gestellt. Bei dem Vergleich Droperidol zu Placebo zeigte sich ein niedriger p-Wert ($p=0.005$) im Arcsine Test und zudem gab es durch die Trim-and-Fill-Methode eine relevante Änderung des 95%KI (0.68; 0.91). Der contour-enhanced Funnel Plot zeigte hier keine Asymmetrie (Abbildung 7). Bei dem Vergleich Metoclopramid zu Ondansetron war ebenfalls im Arcsine Test der p-Wert erniedrigt ($p=0.01$), der contour-enhanced Funnel Plot zeigte eine Lücke im Bereich kleiner, nicht signifikanter Studien (Abbildung 8) und durch die Trim-and-Fill-Methode kam es zu einer relevanten Änderung des 95%KI (0.95; 1.59).

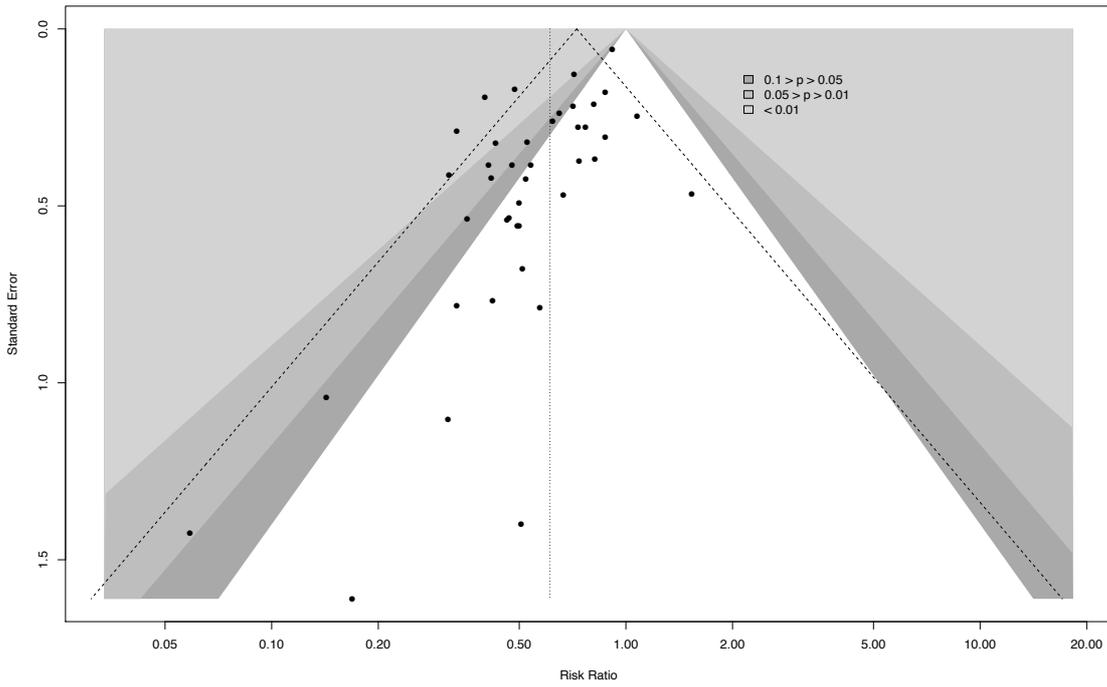


Abbildung 7: Contour-enhanced Funnel Plot: Vergleich Droperidol zu Placebo für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden (Weibel et al., 2020)

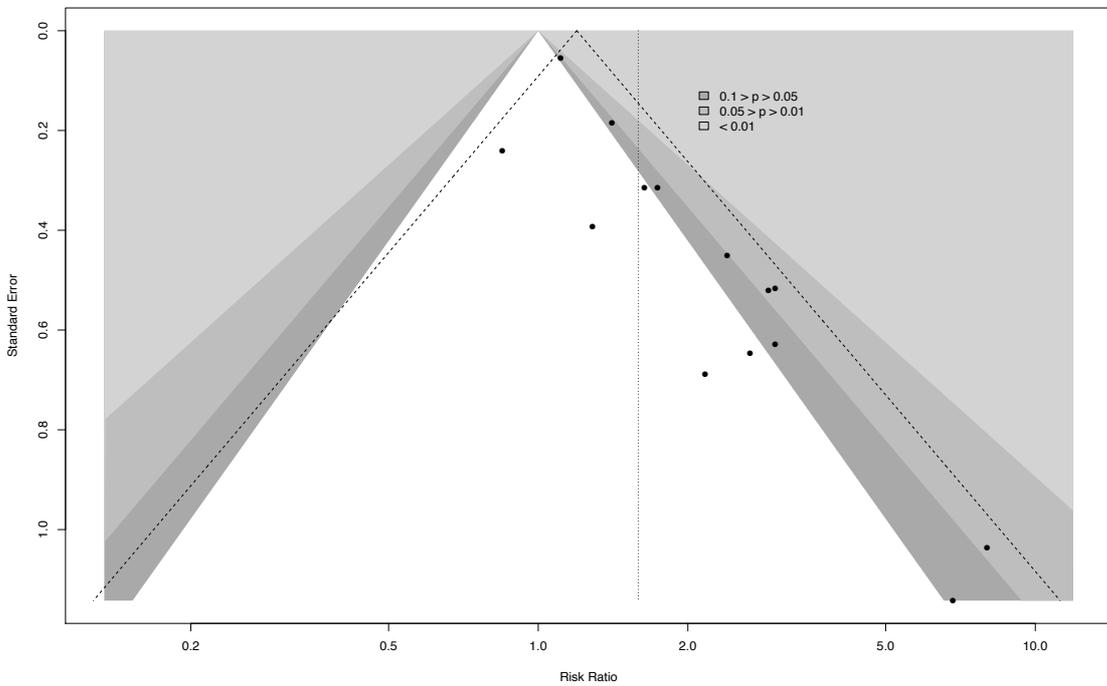


Abbildung 8: Contour-enhanced Funnel Plot: Vergleich Metoclopramid zu Ondansetron für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden (Weibel et al., 2020)

Im Arcsine Test wurden zudem niedrige p-Werte für die Vergleiche Ondansetron zu Placebo (p=0.01), Dexamethason zu Placebo (p=0.02) und Dexamethason zu Ondansetron (p=0.06) gefunden. Die contour-enhanced Funnel Plots zeigten zusätzlich eine Asymmetrie für die Vergleiche Dexamethason, Granisetron und Ondansetron jeweils zu Placebo. Da durch die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse jedoch keine Änderung des Äquivalenzbereiches für diese Vergleiche erreicht wurde, wird ein Publikationsbias hier nicht angenommen. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Publikationsbias Erbrechen 0-24 Stunden

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, dexta= Dexamethason, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, gran= Granisetron, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, meto= Metoclopramid, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, RR= Relatives Risiko, trop= Tropisetron, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Erbrechen (0-24 Stunden)			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
dexta	onda	11	1,17	[0.93; 1.49]	ja	nein	0,0564	14	3	1,12	[0.89; 1.41]	nein
dexta	plac	43	0,49	[0.44; 0.55]	ja	ja	0,0164	56	13	0,54	[0.47; 0.62]	nein
dexta-onda	onda	10	0,58	[0.45; 0.76]	nein	nein	0,5501	10	0	0,58	[0.45; 0.76]	nein
drop	onda	16	1,19	[1.06; 1.33]	nein	nein	0,3462	17	1	1,19	[1.04; 1.36]	nein
drop	plac	41	0,61	[0.53; 0.70]	ja	nein	0,0047	60	19	0,79	[0.68; 0.91]	ja
gran	plac	16	0,48	[0.39; 0.60]	ja	ja	0,1189	22	6	0,60	[0.47; 0.77]	nein
meto	onda	14	1,59	[1.24; 2.04]	ja	ja	0,0132	21	7	1,23	[0.95; 1.59]	ja
meto	plac	21	0,73	[0.64; 0.83]	ja	nein	0,9843	28	7	0,77	[0.65; 0.91]	nein
onda	plac	77	0,54	[0.49; 0.60]	ja	ja	0,0131	106	29	0,67	[0.61; 0.74]	nein
trop	plac	13	0,60	[0.49; 0.73]	nein	nein	0,6821	13	0	0,60	[0.49; 0.73]	nein

Schwere unerwünschte Ereignisse

Der primäre Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse wurde in einer NMA mit insgesamt 28 RCTs und 10 766 Teilnehmer*innen für 22 Interventionen untersucht. Es gab keine paarweisen Vergleiche mit mindestens zehn Studien, sodass keine Analysen zum Publikationsbias durchgeführt werden konnten.

Unerwünschte Ereignisse

Der primäre Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde in einer NMA mit 61 RCTs und 19 423 Teilnehmer*innen für 27 Interventionen untersucht. Es wurde ein paarweiser Vergleich mit mindestens zehn Studien gefunden: Ondansetron im Vergleich zu Placebo (k=12, RR=0.91, 95%KI [0.80; 1.03]). Anhand der durchgeführten Analysen ist für diesen Vergleich kein Publikationsbias zu erwarten. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Publikationsbias unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: ce = contour-enhanced, fp= Funnel Plot, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, RR= Relatives Risiko, tf= Trim-and-Fill-Methode, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Unerwünschte Ereignisse			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
onda	plac	12	0.91	[0.80; 1.03]	ja	nein	0,1897	13	1	0,94	[0.81; 1.10]	nein

Kopfschmerzen

Der Endpunkt Kopfschmerzen wurde in einer NMA mit 208 RCTs und 42 445 Teilnehmer*innen für 53 Interventionen untersucht. Es wurden zwölf paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien gefunden: Dexamethason (k=13, RR=0.90, 95%KI [0.59; 1.36]), Dolasetron (k=10, RR=1.11, 95%KI [0.90; 1.36]), Droperidol (k=22, RR=0.77, 95%KI [0.63; 0.93]), Granisetron (k=15, RR=1.29, 95%KI [1.02; 1.60]), Metoclopramid (k=11, RR=0.92, 95%KI [0.52; 1.61]), Ondansetron (k=57, RR=1.14, 95%KI [1.01; 1.27]), Ramosetron (k=14, RR=1.14, 95%KI [0.88; 1.45]) und Tropisetron (k=10, RR=1.12, 95%KI [0.82; 1.52]) jeweils im Vergleich zu Placebo; Dexamethason-Ondansetron (k=11, RR=0.80, 95%KI [0.54; 1.17]), Droperidol (k=10, RR=0.60, 95%KI [0.50; 0.71]), Metoclopramid (k=12, RR=0.84, 95%KI [0.65; 1.08]) und Ramosetron (k=10, RR=0.92, 95%KI [0.61; 1.37]) jeweils im Vergleich zu Ondansetron. Anhand der durchgeführten Analysen wird für keinen dieser Vergleiche ein Verdacht auf Publikationsbias postuliert. Für den Vergleich Droperidol zu Ondansetron zeigte sich ein

niedriger p-Wert ($p=0.05$) im Arcsine Test und eine Asymmetrie im contour-enhanced Funnel Plot. Da durch die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse jedoch keine Änderung des 95%KI (0.52; 0.73) im Hinblick auf den Äquivalenzbereiches erreicht wurde, liegt kein Verdacht auf einen Publikationsbias vor. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Publikationsbias Kopfschmerzen

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, dexta= Dexamethason, dola= Dolasetron, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, gran= Granisetron, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, meto= Metoclopramid, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, ramo= Ramosetron, RR= Relatives Risiko, trop= Tropisetron, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Kopfschmerzen			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
dexta	plac	13	0,90	[0.5989; 1.3666]	ja	nein	0,2061	13	0	0,90	[0.5989; 1.3666]	nein
dexta-onda	onda	11	0,80	[0.5489; 1.1796]	nein	nein	0,4860	15	4	0,67	[0.4773; 0.9485]	nein
dola	plac	10	1,11	[0.9040; 1.3603]	ja	nein	0,9525	15	5	0,92	[0.7448; 1.1358]	nein
drop	onda	10	0,60	[0.5091; 0.7155]	ja	ja	0,0474	13	3	0,61	[0.5174; 0.7260]	nein
drop	plac	22	0,77	[0.6322; 0.9323]	nein	nein	0,9664	23	1	0,73	[0.5859; 0.9194]	nein
gran	plac	15	1,29	[1.0263; 1.6089]	ja	nein	0,9361	16	1	1,30	[1.0366; 1.6216]	nein
meto	onda	12	0,84	[0.6529; 1.0834]	ja	nein	0,1558	14	2	0,87	[0.6739; 1.1140]	nein
meto	plac	11	0,92	[0.5230; 1.6152]	nein	nein	0,9947	11	0	0,92	[0.5230; 1.6152]	nein
onda	plac	57	1,14	[1.0198; 1.2728]	ja	nein	0,5880	62	5	1,12	[1.0065; 1.2551]	nein
onda	ramo	10	0,92	[0.6167; 1.3722]	ja	nein	0,1558	14	4	0,77	[0.5458; 1.0929]	nein
ramo	plac	14	1,14	[0.8858; 1.4586]	nein	nein	0,1371	15	1	1,11	[0.8634; 1.4164]	nein
trop	plac	10	1,12	[0.8277; 1.5273]	nein	nein	0,8285	11	1	1,07	[0.7914; 1.4423]	nein

Sedierung

Der Endpunkt Sedierung wurde in einer NMA mit 117 RCTs und 21 440 Teilnehmer*innen für 44 Interventionen untersucht. Es wurden vier paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien gefunden: Droperidol (k=21, RR=1.08, 95%KI [0.99; 1.17]), Metoclopramid (k=15, RR=1.10, 95%KI [0.89; 1.35]) und Ondansetron (k=36, RR=0.94, 95%KI [0.83; 1.06]) jeweils im Vergleich zu Placebo; Droperidol im Vergleich zu Ondansetron (k=10, RR=1.26, 95%KI [1.11; 1.42]). Anhand der durchgeführten Analysen gab es keinen Verdacht auf einen Publikationsbias bei diesen Vergleichen. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Publikationsbias Sedierung

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, meto= Metoclopramid, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, RR= Relatives Risiko, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Sedierung			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
drop	onda	10	1,26	[1.1148; 1.4261]	ja	nein	0,1221	11	1	1,25	[1.1090; 1.4176]	nein
drop	plac	21	1,08	[0.9906; 1.1742]	ja	nein	0,1691	28	7	1,02	[0.9238; 1.1300]	nein
meto	plac	15	1,1	[0.8988; 1.3503]	ja	nein	0,6716	19	4	1,13	[0.8378; 1.5150]	nein
onda	plac	36	0,94	[0.8300; 1.0649]	nein	nein	0,4938	41	5	0,93	[0.8177; 1.0478]	nein

Extrapyramidale Symptome

Der Endpunkt extrapyramidale Symptome wurde in einer NMA mit 64 RCTs und 10 724 Teilnehmer*innen für 30 Interventionen untersucht. Es wurden zwei paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien gefunden: Droperidol (k=22, RR=1.35, 95%KI [0.86; 2.11]) und Metoclopramid (k=12, RR=0.87, 95%KI [0.39; 1.88]) jeweils im Vergleich zu Placebo. Anhand der durchgeführten Analysen zeigte sich kein Verdacht auf einen Publikationsbias bei diesen Vergleichen. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Publikationsbias extrapyramidale Symptome

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, meto= Metoclopramid, p= p-Wert, plac= Placebo, RR= Relatives Risiko, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Extrapyramidale Symptome			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
drop	plac	22	1,35	[0.8603; 2.1170]	ja	nein	0,3266	22	0	1,35	[0.8603; 2.1170]	nein
meto	plac	12	0,87	[0.3969; 1.8872]	ja	nein	0,4164	17	5	0,72	[0.3580; 1.4287]	nein

Obstipation

Der Endpunkt Obstipation wurde in einer NMA mit 44 RCTs und 11 540 Teilnehmer*innen für 23 Interventionen untersucht. Es gab es keine paarweisen Vergleiche mit mindestens zehn Studien, sodass keine Analysen zum Publikationsbias durchgeführt werden konnten.

Wundinfektion

Der Endpunkt Wundinfektion wurde in einer NMA mit 35 RCTs und 4 531 Teilnehmer*innen für zehn Interventionen untersucht. Es wurde ein paarweiser Vergleich mit mindestens zehn Studien gefunden: Dexamethason im Vergleich zu Placebo (k=24, RR=0.93, 95%KI [0.44; 1.92]). Anhand der durchgeführten Analysen zeigte sich kein Verdacht auf einen Publikationsbias bei diesen Vergleichen. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Publikationsbias Wundinfektion

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, dexa= Dexamethason, fp= Funnel Plot, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, p= p-Wert, plac= Placebo, RR= Relatives Risiko, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Wundinfektion			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
dexa	plac	24	0,93	[0.4465; 1.9254]	ja	nein	0,2182	24	0	0,93	[0.4465; 1.9254]	nein

Arrhythmie

Der Endpunkt Arrhythmie wurde in einer NMA mit 25 RCTs und 5 067 Teilnehmer*innen für 18 Interventionen untersucht. Es gab es keine paarweisen Vergleiche mit mindestens zehn Studien, sodass keine Analysen zum Publikationsbias durchgeführt werden konnten.

Sehstörungen

Der Endpunkt Sehstörungen wurde in einer NMA mit 23 RCTs und 3 815 Teilnehmer*innen für 12 Interventionen untersucht. Es gab es keine paarweisen Vergleiche mit mindestens zehn Studien, sodass keine Analysen zum Publikationsbias durchgeführt werden konnten.

QT-Verlängerung

Der Endpunkt QT-Verlängerung wurde in einer NMA mit 18 RCTs und 4 440 Teilnehmer*innen für 13 Interventionen untersucht. Es gab es keine paarweisen Vergleiche mit mindestens zehn Studien, sodass keine Analysen zum Publikationsbias durchgeführt werden konnten.

Frühes postoperatives Erbrechen (0-[2-6] Stunden)

Der Endpunkt frühes postoperatives Erbrechen wurde in einer NMA mit 264 RCTs und 37 928 Teilnehmer*innen für 69 Interventionen untersucht. Es wurden elf paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien gefunden: Dexamethason (k=39, RR=0.46, 95%KI [0.39; 0.54]), Droperidol (k=28, RR=0.47, 95%KI [0.39; 0.55]), Granisetron (k=13, RR=0.43, 95%KI [0.33; 0.56]), Metoclopramid (k=21, RR=0.79, 95%KI [0.61; 1.02]) und Ondansetron (k=60, RR=0.46, 95%KI [0.39; 0.53]) jeweils im Vergleich zu Placebo; Dexamethason (k=16, RR=1.68, 95%KI [1.21; 2.32]), Dexamethason-Ondansetron (k=19, RR=0.49, 95%KI [0.35; 0.68]), Granisetron (k=12, RR=0.77, 95%KI

[0.45; 1.30]), Metoclopramid (k=12, RR=1.88, 95%KI [1.19; 2.95]) und Ramosetron (k=10, RR=1.01, 95%KI [0.67; 1.52]) jeweils im Vergleich zu Ondansetron; Dexamethason-Ondansetron im Vergleich zu Dexamethason (k=10, RR=2.49, 95%KI [1.62; 3.80]). Anhand der durchgeführten Analysen zeigte sich kein Verdacht auf einen Publikationsbias bei diesen Vergleichen. Im Arcsine Test wurden für die Vergleiche Ondansetron zu Placebo (p=0.09), Dexamethason zu Placebo (p=0.003), Dexamethason zu Ondansetron (p=0.04) und Droperidol zu Placebo (p=0.06) niedrige p-Werte im Arcsine Test gefunden. Die contour-enhanced Funnel Plots zeigten eine Asymmetrie für die Vergleiche Granisetron zu Placebo und Ondansetron zu Placebo. Da durch die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse jedoch keine Änderung des Äquivalenzbereiches für diese Vergleiche erreicht wurde, bestand kein Verdacht auf einen Publikationsbias. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Publikationsbias frühes postoperatives Erbrechen

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, dexta= Dexamethason, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, gran= Granisetron, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, meto= Metoclopramid, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, ramo= Ramosetron, RR= Relatives Risiko, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Frühes Erbrechen			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
dexta	dexta-onda	10	2,49	[1.6257; 3.8020]	ja	nein	0,1158	14	4	1,92	[1.1785; 3.1158]	nein
dexta	onda	16	1,68	[1.2126; 2.3265]	nein	nein	0,0364	19	3	1,58	[1.1369; 2.1966]	nein
dexta	plac	39	0,46	[0.3931; 0.5465]	ja	nein	0,0031	40	1	0,47	[0.3953; 0.5516]	nein
dexta-onda	onda	19	0,49	[0.3564; 0.6863]	nein	nein	0,7372	19	0	0,49	[0.3564; 0.6863]	nein
drop	plac	28	0,47	[0.3929; 0.5580]	ja	nein	0,0578	34	6	0,51	[0.4280; 0.6022]	nein
gran	onda	12	0,77	[0.4540; 1.3099]	nein	nein	0,8174	13	1	0,81	[0.4788; 1.3699]	nein
gran	plac	13	0,43	[0.3301; 0.5647]	ja	ja	0,2253	19	6	0,52	[0.3754; 0.7100]	nein
meto	onda	12	1,88	[1.1961; 2.9555]	ja	nein	0,1063	16	4	2,60	[1.6050; 4.2081]	nein
meto	plac	21	0,79	[0.6139; 1.0205]	ja	nein	0,1837	25	4	0,87	[0.6608; 1.1494]	nein
onda	plac	60	0,46	[0.3964; 0.5309]	nein	ja	0,0911	75	15	0,53	[0.4474; 0.6200]	nein
onda	ramo	10	1,01	[0.6731; 1.5256]	ja	nein	0,3863	12	2	0,95	[0.6140; 1.4832]	nein

Spätes postoperatives Erbrechen (2-24 Stunden)

Der Endpunkt spätes postoperatives Erbrechen wurde in einer NMA mit 206 RCTs und 28 547 Teilnehmer*innen für 51 Interventionen untersucht. Es wurden neun paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien gefunden: Dexamethason (k=30, RR=0.47, 95%KI [0.39; 0.55]), Droperidol (k=21, RR=0.70, 95%KI [0.59; 0.83]), Granisetron (k=10, RR=0.27, 95%KI [0.16; 0.44]) und Ondansetron (k=46, RR=0.55, 95%KI [0.48; 0.61]) jeweils im Vergleich zu Placebo; Dexamethason (k=14, RR=1.16, 95%KI [0.86; 1.55]), Dexamethason-Ondansetron (k=15, RR=0.46, 95%KI [0.31; 0.66]), Granisetron (k=12, RR=0.64, 95%KI [0.43; 0.92]), Metoclopramid (k=12, RR=1.62, 95%KI [1.12; 2.32]) und Ramosetron (k=11, RR=1.69, 95%KI [1.16; 2.45]) jeweils im Vergleich zu Ondansetron. Anhand der durchgeführten Analysen zeigte sich kein Verdacht für einen Publikationsbias bei diesen Vergleichen. Im Arcsine Test wurde für den Vergleich Ondansetron zu Placebo ein niedriger p-Wert ($p=0.002$) berechnet. Der contour-enhanced Funnel Plot zeigte eine Asymmetrie für den Vergleich Dexamethason zu Placebo. Da durch die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse jedoch keine Änderung des Äquivalenzbereiches für diese Vergleiche erreicht wurde, ist ein Publikationsbias hier nicht zu erwarten. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Publikationsbias spätes postoperatives Erbrechen

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, dexa= Dexamethason, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, gran= Granisetron, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, meto= Metoclopramid, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, ramo= Ramosetron, RR= Relatives Risiko, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Spätes Erbrechen			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
dexa	onda	14	1,16	[0.8615; 1.5516]	nein	nein	0,3433	17	3	1,04	[0.7529; 1.4300]	nein
dexa	plac	30	0,47	[0.3904; 0.5567]	ja	ja	0,1051	38	8	0,52	[0.4435; 0.6186]	nein
dexa-onda	onda	15	0,46	[0.3163; 0.6680]	ja	nein	0,3433	18	3	0,57	[0.3554; 0.9110]	nein
drop	plac	21	0,70	[0.5906; 0.8335]	nein	nein	0,9143	24	3	0,71	[0.5929; 0.8481]	nein
gran	onda	12	0,64	[0.4361; 0.9256]	nein	nein	0,3030	13	1	0,66	[0.4527; 0.9547]	nein
gran	plac	10	0,27	[0.1649; 0.4436]	nein	nein	0,8926	12	2	0,24	[0.1491; 0.3855]	nein
meto	onda	12	1,62	[1.1290; 2.3216]	nein	nein	0,6985	16	4	1,19	[0.7947; 1.7886]	nein
onda	plac	46	0,55	[0.4882; 0.6153]	ja	nein	0,0022	64	18	0,57	[0.4882; 0.6639]	nein
onda	ramo	11	1,69	[1.1640; 2.4577]	nein	nein	0,6267	13	2	1,49	[0.9572; 2.3346]	nein

Übelkeit (0-24 Stunden)

Der Endpunkt Übelkeit wurde in einer NMA mit 325 RCTs und 55 208 Teilnehmer*innen für 65 Interventionen untersucht. Es wurden elf paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien gefunden: Dexamethason (k=53, RR=0.59, 95%KI [0.52; 0.65]), Droperidol (k=50, RR=0.60, 95%KI [0.54; 0.65]), Granisetron (k=20, RR=0.63, 95%KI [0.55; 0.72]), Metoclopramid (k=30, RR=0.81, 95%KI [0.73; 0.88]), Ondansetron (k=87, RR=0.68, 95%KI [0.63; 0.73]) und Tropisetron (k=15, RR=0.67, 95%KI [0.59; 0.75]) jeweils im Vergleich zu Placebo; Dexamethason (k=14, RR=0.93, 95%KI [0.81; 1.07]), Dexamethason-Ondansetron (k=16, RR=0.61, 95%KI [0.47; 0.78]), Droperidol (k=18, RR=0.96, 95%KI [0.79; 1.16]) und Metoclopramid (k=17, RR=1.21, 95%KI [1.02; 1.43]) jeweils im Vergleich zu Ondansetron; Dexamethason-Ondansetron im Vergleich zu Dexamethason (k=11, RR=1.68, 95%KI [1.31; 2.15]). Nach Auswertung der Analysen nahmen wir ein Publikationsbias für die Vergleiche Tropisetron zu Placebo, Dexamethason-Ondansetron zu Dexamethason und Dexamethason-Ondansetron zu Ondansetron an. Bei dem Vergleich Tropisetron zu Placebo zeigte sich ein niedriger p-

Wert ($p=0.08$) im Arcsine Test, der contour-enhanced Funnel Plot zeigte eine Lücke im Bereich kleiner, nicht signifikanter Studien (Abbildung 9) und durch die Trim-and-Fill-Methode kam es zu einer relevanten Änderung des 95%KI (0.61; 0.81). Bei dem Vergleich Dexamethason-Ondansetron zu Dexamethason zeigte sich ein niedriger p-Wert ($p=0.04$) im Arcsine Test und durch die Trim-and-Fill-Methode kam es zu einer relevanten Änderung des 95%KI (1.10; 1.84). Der contour-enhanced Funnel Plot zeigte hier keine Asymmetrie (Abbildung 10). Bei dem Vergleich Dexamethason-Ondansetron zu Ondansetron wurde zwar kein erniedrigter p-Wert ($p=0.37$) im Arcsine Test berechnet, der contour-enhanced Funnel Plot zeigte jedoch eine Lücke im Bereich kleiner, nicht signifikanter Studien (Abbildung 11) und durch die Trim-and-Fill-Methode kam es zu einer relevanten Änderung des 95%KI (0.58; 0.96).

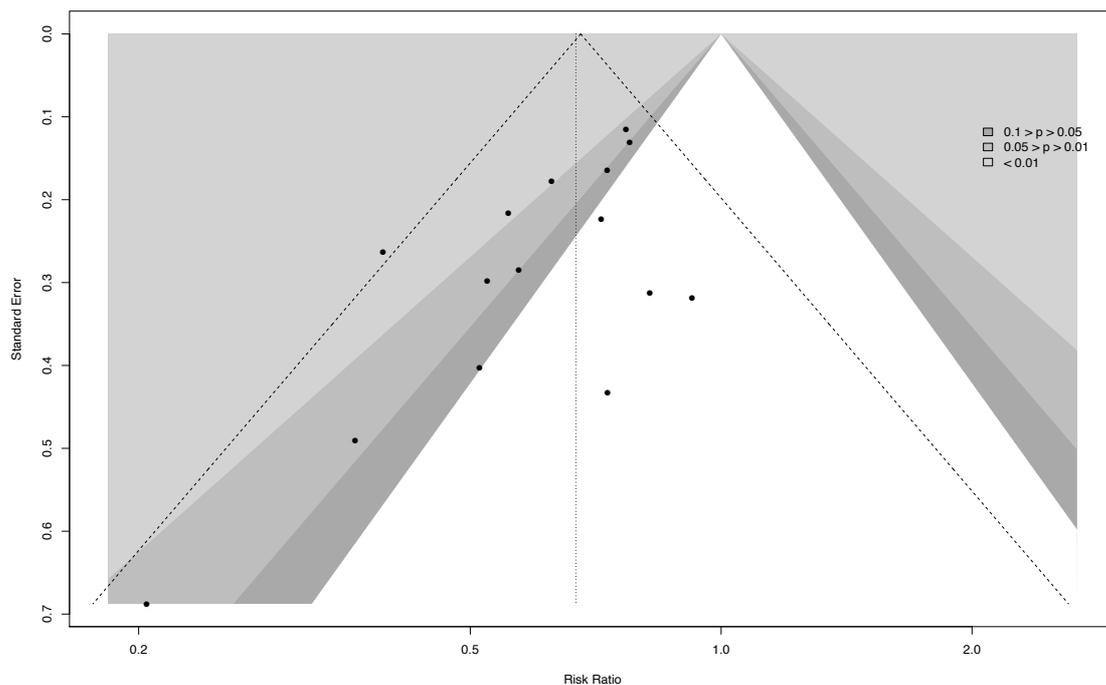


Abbildung 9: Contour-enhanced Funnel Plot: Vergleich Tropisetron zu Placebo für den Endpunkt Nausea (Weibel et al., 2020)

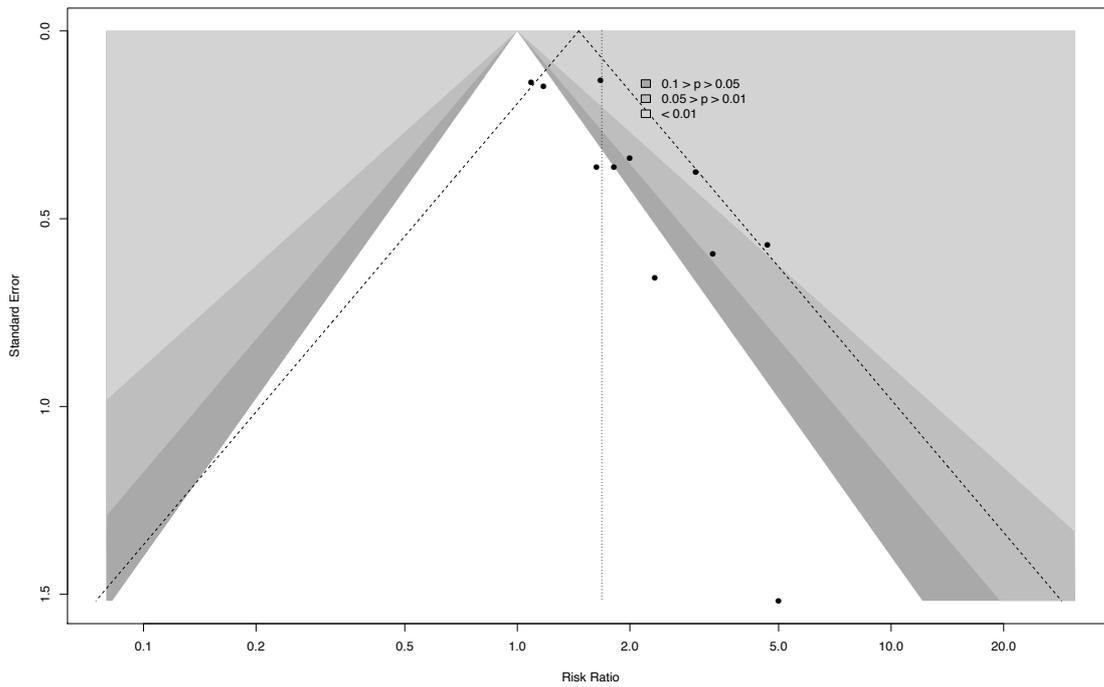


Abbildung 10: Contour-enhanced Funnel Plot: Vergleich Dexamethason-Ondansetron zu Dexamethason für den Endpunkt Nausea (Weibel et al., 2020)

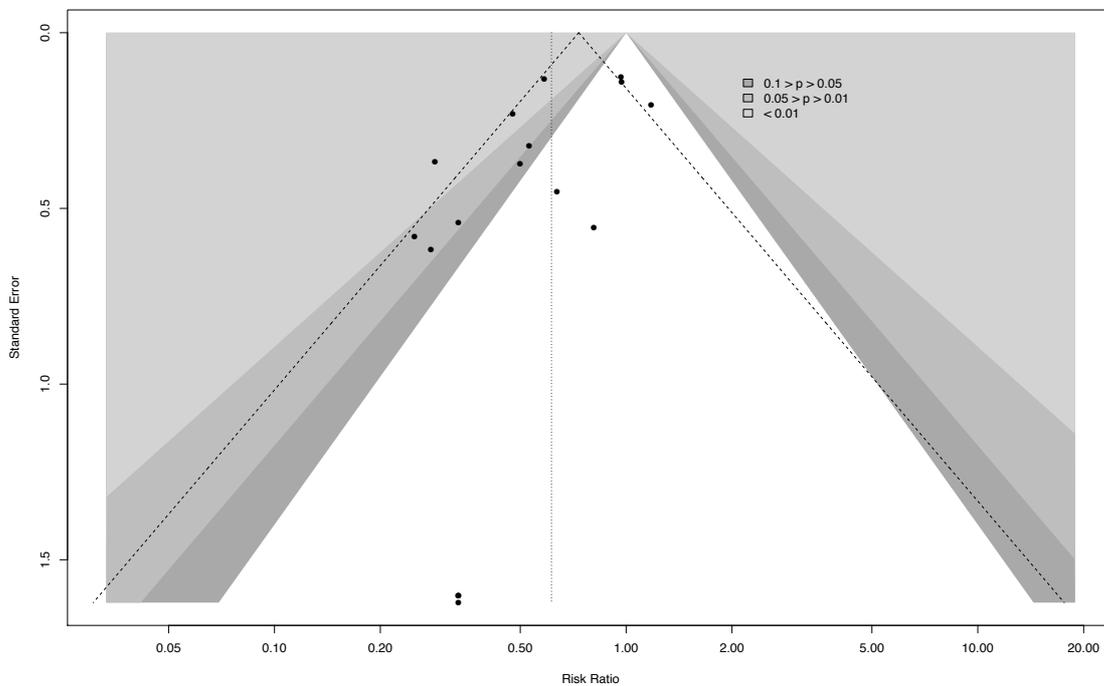


Abbildung 11: Contour-enhanced Funnel Plot: Vergleich Dexamethason-Ondansetron zu Ondansetron für den Endpunkt Nausea (Weibel et al., 2020)

Durch den Arcsine Test wurden zudem niedrige p-Werte für die Vergleiche Droperidol zu Placebo ($p=0.05$) und Metoclopramid zu Placebo ($p=0.07$) berechnet. Die contour-enhanced Funnel Plots zeigten eine Asymmetrie für die Vergleiche Dexamethason, Granisetron und Droperidol jeweils zu Placebo. Da sich anhand der Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse jedoch keine Änderung des Äquivalenzbereiches für diese Vergleiche zeigte, bestand hier kein Verdacht auf einen Publikationsbias. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Publikationsbias Übelkeit

Abkürzungen: cel= contour-enhanced, dexa= Dexamethason, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, gran= Granisetron, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, meto= Metoclopramid, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, ramo= Ramosetron, RR= Relatives Risiko, trop= Tropisetron, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ = Anzahl der hinzugefügten Studien

Übelkeit 0-24 Stunden			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% KI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
dexa	dexa-onda	11	1,68	[1.3148; 2.1524]	ja	nein	0,0430	16	5	1,42	[1.0964; 1.8385]	ja
dexa	onda	14	0,93	[0.8123; 1.0752]	ja	nein	0,1116	16	2	0,93	[0.7846; 1.1133]	nein
dexa	plac	53	0,59	[0.5286; 0.6547]	ja	ja	0,2614	68	15	0,66	[0.5908; 0.7427]	nein
dexa-onda	onda	16	0,61	[0.4790; 0.7850]	ja	ja	0,3655	23	7	0,75	[0.5812; 0.9554]	ja
drop	onda	18	0,96	[0.7918; 1.1684]	nein	nein	0,7064	18	2	1,02	[0.8271; 1.2493]	nein
drop	plac	50	0,60	[0.5455; 0.6582]	ja	ja	0,0469	58	8	0,63	[0.5686; 0.6954]	nein
gran	plac	20	0,63	[0.5520; 0.7216]	ja	ja	0,3725	26	6	0,69	[0.5933; 0.7918]	nein
meto	onda	17	1,21	[1.0244; 1.4308]	ja	nein	0,7168	21	4	1,09	[0.9093; 1.3070]	nein
meto	plac	30	0,81	[0.7326; 0.8856]	ja	nein	0,0665	41	11	0,89	[0.7973; 0.9937]	nein
onda	plac	87	0,68	[0.6318; 0.7391]	ja	nein	0,7299	109	22	0,80	[0.7300; 0.8721]	nein
trop	plac	15	0,67	[0.5936; 0.7548]	ja	ja	0,0774	19	4	0,70	[0.6078; 0.8121]	ja

Vollständiger Behandlungserfolg (0-24 Stunden)

Der Endpunkt vollständiger Behandlungserfolg wurde in einer NMA mit 137 RCTs und 30 254 Teilnehmer*innen für 38 Interventionen untersucht. Es wurden drei paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien gefunden: Dexamethason (k=17,

RR=1.78, 95%KI [1.56; 2.01]), Droperidol (k=19, RR=1.43, 95%KI [1.26; 1.60]) und Ondansetron (k=35, RR=1.59, 95%KI [1.43; 1.76]) jeweils im Vergleich zu Placebo. Nach Auswertung der Analysen nahmen wir ein Publikationsbias für die Vergleiche Droperidol zu Placebo und Ondansetron zu Placebo an. Bei dem Vergleich Droperidol zu Placebo zeigte sich zwar ein niedriger p-Wert ($p=0.10$) im Arcsine Test, der contour-enhanced Funnel Plot zeigte eine Lücke im Bereich kleiner, nicht signifikanter Studien (Abbildung 12) und durch die Trim-and-Fill-Methode kam es zu einer relevanten Änderung des 95%KI (1.19; 1.53). Bei dem Vergleich Ondansetron zu Placebo wurde ebenfalls ein erniedrigter p-Wert ($p=0.01$) im Arcsine Test berechnet, der contour-enhanced Funnel Plot zeigte eine Lücke im Bereich kleiner, nicht signifikanter Studien (Abbildung 13) und durch die Trim-and-Fill-Methode kam es zu einer relevanten Änderung des 95%KI (1.25;1.54).

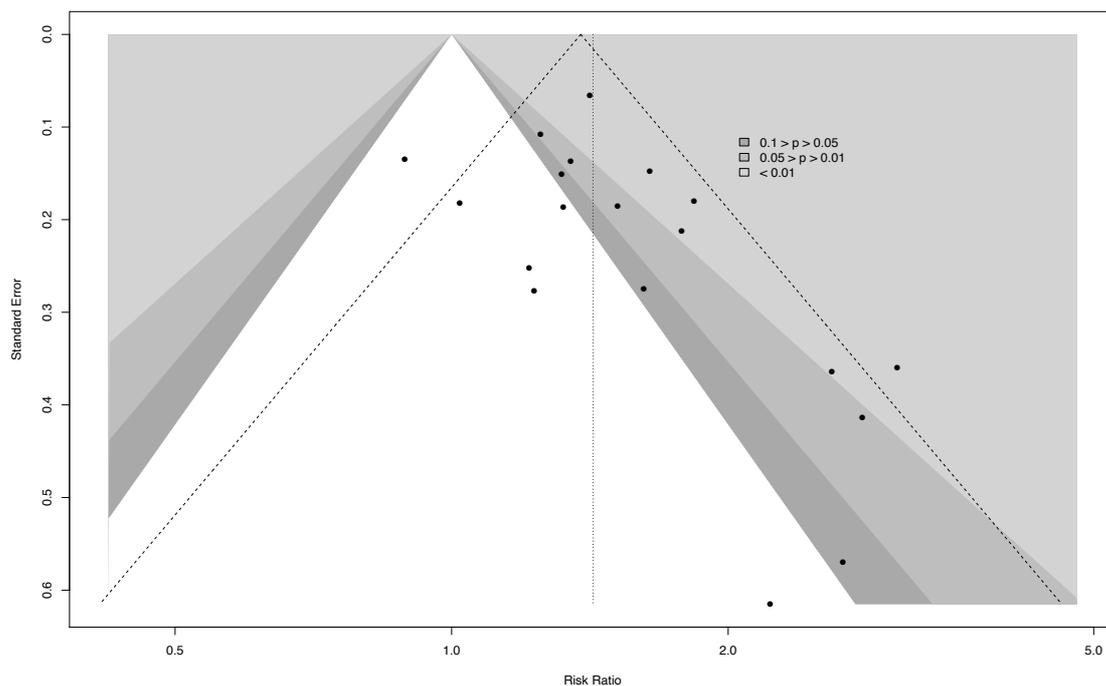


Abbildung 12: Contour-enhanced Funnel Plot: Vergleich Droperidol zu Placebo für den Endpunkt vollständiger Behandlungserfolg (Weibel et al., 2020)

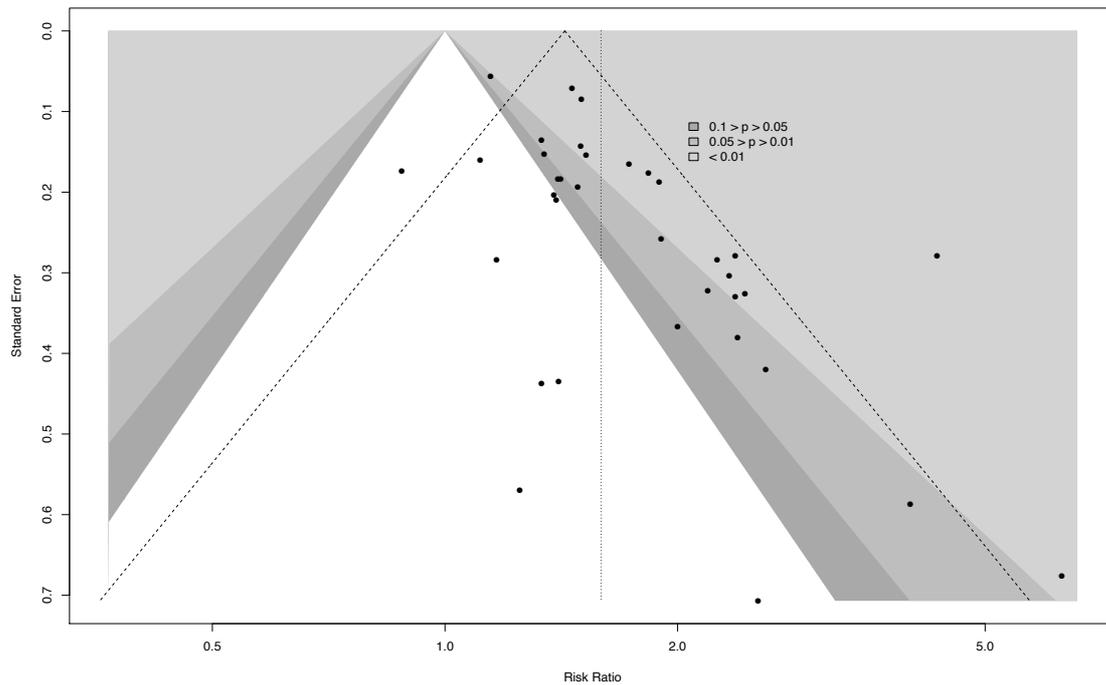


Abbildung 13: Contour-enhanced Funnel Plot: Vergleich Ondansetron zu Placebo für den Endpunkt vollständiger Behandlungserfolg (Weibel et al., 2020)

Zudem zeigte der contour-enhanced Funnel Plot eine Asymmetrie für den Vergleich Dexamethason zu Placebo. Da durch die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse jedoch keine Änderung des Äquivalenzbereiches für diesen Vergleich erreicht wurde, bestand kein Verdacht auf einen Publikationsbias. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Publikationsbias vollständiger Behandlungserfolg

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, dexa= Dexamethason, drop= Droperidol, fp= Funnel Plot, Int= Intervention, k= Anzahl der Studien, onda= Ondansetron, p= p-Wert, plac= Placebo, RR= Relatives Risiko, Vollst.= Vollständiger, 95%KI= 95% Konfidenzintervall, Δ= Anzahl der hinzugefügten Studien

Vollst. Behandlungserfolg			Forest Plot		Funnel Plot und ce-Funnel Plot			Trim and Fill				Schlussfolgerung
Int 1	Int 2	k	RR	95% CI	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	arcsine Test (p)	k	Δ	RR	95%KI	Verdacht auf Publikationsbias
dexa	plac	17	1,78	[1.5641; 2.0193]	nein	ja	0,9100	23	6	1,58	[1.3768; 1.8217]	nein
drop	plac	19	1,43	[1.2694; 1.6012]	ja	ja	0,0951	24	5	1,35	[1.1913; 1.5260]	ja
onda	plac	35	1,59	[1.4390; 1.7607]	ja	ja	0,0077	48	13	1,39	[1.2464; 1.5446]	ja

Alle erstellten Funnel Plots, sowie die jeweiligen Berechnungen und Daten zu den einzelnen Vergleichen sind wegen der großen Menge an Daten als supplementary files im Cochrane-Review „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) verlinkt.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zum Publikationsbias

Die manuelle Suche nach Vergleichen mit mindestens 10 Studien für die einzelnen Endpunkte ergab 64 Vergleiche, welche dann auf das Vorliegen eines Publikationsbias getestet werden konnten.

Zu den Endpunkten schwere unerwünschte Ereignisse, Obstipation, Arrhythmie, Sehstörungen und QT-Verlängerung gab es keine Vergleiche mit mindestens zehn Studien, weshalb hier das Publikationsbias nicht untersucht werden konnte. Für die Endpunkte Erbrechen 0-24 Stunden, unerwünschte Ereignisse, Kopfschmerzen, Sedierung, extrapyramidale Symptome, Wundinfektion, frühes postoperatives Erbrechen, spätes postoperatives Erbrechen, Übelkeit und vollständiger Behandlungserfolg gab es insgesamt 64 einzelne Vergleiche mit mindestens zehn Studien. Für diese Vergleiche wurden die verschiedenen Tests zum Publikationsbias angewandt. Bei 43 der 64 Vergleiche (67.2%) zeigte der Funnel Plot eine Asymmetrie. In den contour-enhanced Funnel Plots wiesen nur 16 Vergleiche (25%) eine Asymmetrie

auf. Im Arcsine Test wurde bei 17 Vergleichen (26.6%) ein erniedrigter p-Wert errechnet. Durch die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse zeigte sich bei sieben Vergleichen eine relevante Änderung des Äquivalenzbereiches. In Zusammenschau der verschiedenen Tests wurde bei folgenden sieben der insgesamt 64 Vergleiche (10.9%) das Vorliegen eines Publikationsbias angenommen: Droperidol zu Placebo und Metoclopramid zu Ondansetron für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden; Dexamethason zu Dexamethason-Ondansetron, Dexamethason-Ondansetron zu Ondansetron und Tropisetron zu Placebo für den Endpunkt Übelkeit; Droperidol zu Placebo und Ondansetron zu Placebo für den Endpunkt vollständiger Behandlungserfolg. Bei allen sieben Vergleichen wurde im Funnel Plot eine Asymmetrie festgestellt. Zudem war bei vier der sieben Vergleiche mit vermutetem Publikationsbias (Metoclopramid zu Ondansetron für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden; Tropisetron zu Placebo für den Endpunkt Übelkeit; Droperidol zu Placebo und Ondansetron zu Placebo für den Endpunkt vollständiger Behandlungserfolg) sowohl der contour-enhanced Funnel Plot asymmetrisch, als auch der p-Wert im Arcsine Test erniedrigt. Bei den restlichen drei Vergleichen war entweder der contour-enhanced Funnel Plot asymmetrisch (Dexamethason-Ondansetron zu Ondansetron für den Endpunkt Übelkeit) oder der p-Wert im Arcsine Test erniedrigt (Droperidol zu Placebo für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden; Dexamethason zu Dexamethason-Ondansetron für den Endpunkt Übelkeit). Durch die Trim-and-Fill-Sensitivitätsanalyse wurde bei allen sieben Vergleichen bestätigt, dass es sich um eine klinisch relevante Änderung des Äquivalenzbereiches handelt. Tabelle 13 stellt einen Überblick über die einzelnen Testergebnisse dar.

Tabelle 13 Zusammenfassung Tests Publikationsbias

Abkürzungen: ce= contour-enhanced, fp= Funnel Plot, p= p-Wert, tf= Trim and Fill Sensitivitätsanalyse

Endpunkte	Interventionen	Vergleiche > 10 Studien	Asymmetrie im fp	Asymmetrie im ce-fp	Arcsine Test p < 0.1	Relevante Änderung bei tf	Publikationsbias angenommen
Erbrechen 0-24 Stunden	65	10	7	4	5	2	2
Schwere unerwünschte Ereignisse	22	0	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse	27	1	1	0	0	0	0
Kopfschmerzen	53	12	7	1	1	0	0
Sedierung	44	4	3	0	0	0	0
Extrapiramidale Symptome	30	2	2	0	0	0	0
Obstipation	23	0	-	-	-	-	-
Wundinfektion	10	1	1	0	0	0	0
Arrythmie	18	0	-	-	-	-	-
Sehstörungen	12	0	-	-	-	-	-
QT-Verlängerung	13	0	-	-	-	-	-
Frühes postoperatives Erbrechen	69	11	7	2	4	0	0
Spätes postoperatives Erbrechen	51	9	3	1	1	0	0
Übelkeit	65	11	10	5	4	3	3
Vollständiger Behandlungserfolg	38	3	2	3	2	2	2
Gesamt	540	64	43	16	17	7	7

4 Diskussion

Der Cochrane-Review „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) stellt die erste vollumfängliche Netzwerk-Metaanalyse zu dem Thema PONV bei Erwachsenen nach Allgemeinanästhesie mit einem Vergleich aller aktuell verfügbaren antiemetischen Medikamente, einer Bewertung der Qualität der Evidenz und einer Erstellung einer Rangliste der Medikamente mittels Netzwerk-Metaanalyse mit Blick auf deren Wirksamkeit und Sicherheit dar.

Die Untersuchung des Publikationsbias bildet hierbei ein wichtiges Instrument, um die Validität der metaanalytischen Ergebnisse zu überprüfen und die Qualität der Evidenz einordnen zu können. In der vorliegenden Dissertation wurden alle paarweisen Vergleiche mit mindestens zehn Studien hinsichtlich des Verdachts auf einen Publikationsbias analysiert. Hierfür wurden Funnel Plots und contour-enhanced Funnel Plots zu den einzelnen Vergleichen erstellt und bezüglich ihrer Asymmetrie visuell

beurteilt. Ergänzend wurde die Asymmetrie der Funnel Plots auch mithilfe des statistischen Arcsine Tests nach Rücker beurteilt. Schließlich erfolgte durch die Anwendung der Trim-and-Fill-Methode eine Sensitivitätsanalyse, womit die Robustheit der einzelnen Effektschätzer geprüft wurde. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Testergebnisse erfolgte die Beurteilung, ob ein Publikationsbias zu vermuten ist oder nicht.

Insgesamt wurden 64 paarweise Vergleiche mit jeweils mindestens zehn Studien zu zehn verschiedenen Endpunkten untersucht. Bei sieben paarweisen Vergleichen wurde der Verdacht auf einen Publikationsbias gestellt. Bei dem Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden wurde bei zwei Vergleichen (Droperidol zu Placebo, Metoclopramid zu Ondansetron) ein Publikationsbias vermutet, bei dem Endpunkt Übelkeit bei drei Vergleichen (Tropisetron zu Placebo, Dexamethason-Ondansetron zu Dexamethason, Dexamethason-Ondansetron zu Ondansetron) und bei dem Endpunkt vollständiger Behandlungserfolg bei zwei Vergleichen (Droperidol zu Placebo, Ondansetron zu Placebo). Bei diesen genannten Vergleichen ist der errechnete Effekt als überschätzt zu werten. Bei den untersuchten Vergleichen zu den Endpunkten unerwünschtes Ereignis, Kopfschmerzen, Sedierung, extrapyramidale Symptome, Wundinfektion, frühes und spätes postoperatives Erbrechen zeigte sich kein Verdacht auf einen Publikationsbias. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse, Obstipation, Arrhythmie, Sehstörungen und QT-Verlängerung konnte der Publikationsbias nicht untersucht werden, da es hierzu keine Vergleiche mit mindestens zehn Studien gab.

Im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit wurde das Vorliegen eines Volltextes als Einschlusskriterium festgelegt. Dadurch wurden Studien, die nur als Abstract oder sogenannte graue Literatur vorlagen, von vornherein ausgeschlossen. Da gerade zu kleinen Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen oftmals keine publizierten Volltexte vorliegen (Song et al., 2013), ist das Risiko für das Auftreten von Publikationsbias in dieser Übersichtsarbeit erhöht. Umso wichtiger ist es, das Risiko eines Publikationsbias zu analysieren. Die Ergebnisse der verschiedenen Tests zeigten jedoch, dass nur bei sieben Vergleichen der Verdacht auf einen Publikationsbias bestand. Für die primären

Endpunkte wurden nur zwei Vergleiche gefunden, bei denen ein Publikationsbias anzunehmen ist.

Als limitierender Faktor ist jedoch hier die Voraussetzung von mindestens zehn Studien zu nennen. Da bei Vergleichen mit weniger als zehn Studien die Power der Tests sehr gering ist (Higgins et al., 2020), wurden in diesen Fällen keine Analyse zum Publikationsbias durchgeführt. Dadurch konnte nur ein Teil der paarweisen Vergleiche (64 von 540) auf einen Publikationsbias untersucht werden. Vergleiche mit weniger als zehn Studien konnten somit einen Vorteil erlangen, weil bei ihnen erst gar kein Publikationsbias aufgedeckt werden konnte. Es muss also klar unterschieden werden, ob es bei einem Vergleich nach Durchführung der Tests keinen Hinweis auf einen Publikationsbias gab, oder ob gar keine Analysen hierzu durchgeführt wurden und somit auch kein Publikationsbias vermutet werden konnte.

Die Interpretation der einzelnen Ergebnisse gestaltete sich aus mehreren Gründen schwierig. Zum einen gilt die visuelle Beurteilung von Funnel Plots als sehr subjektiv (Terrin et al., 2005) und kann dadurch eine hohe Fehlerrate aufweisen. Die Tests zur Beurteilung der Asymmetrie von Funnel Plots sind zwar objektive Verfahren, allerdings haben diese nur eine geringe Power (Guido Schwarzer et al., 2015, Rücker, Schwarzer, & Carpenter, 2008). Letztlich können neben Publikationsbias eine Reihe weiterer Faktoren, insbesondere Heterogenität und niedrige methodische Qualität kleiner Studien, zu einer Asymmetrie in Funnel Plots beitragen (Song et al., 2013; J. A. C. Sterne et al., 2011; J.A. C. Sterne & Egger, 2005). Aufgrund dieser Limitationen wurden die genannten Tests um die Trim-and-Fill-Methode ergänzt. Ein klinisch relevanter Publikationsbias wurde dann vermutet, wenn es durch die Trim-and-Fill-Methode zu einer klinisch relevanten Änderung des Effektschätzers kam. Die Trim-and-Fill-Methode ist als Sensitivitätsanalyse zu betrachten, mit der die Robustheit der Effektschätzer überprüft werden kann (Duval, 2005). Die klinische Relevanz der Änderung wurde anhand der definierten Äquivalenzgrenzen beurteilt. Durch dieses Vorgehen gab es beispielsweise für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden vier Vergleiche (Dexamethason zu Ondansetron, Dexamethason zu Placebo, Granisetron zu Placebo, Ondansetron zu Placebo), deren Effekt zwar als überschätzt einzuordnen ist, aufgrund

der Robustheit in Bezug auf die Äquivalenzgrenzen und der somit ausbleibenden klinischen Relevanz wurde hier jedoch kein Publikationsbias vermutet.

In der Übersichtsarbeit „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting“ von Carlisle und Stevenson wurde ebenfalls eine Untersuchung des Publikationsbias durchgeführt (J. B. Carlisle & Stevenson, 2006). Die Autoren erstellten für die einzelnen Endpunkte und Vergleiche Funnel Plots und beurteilten diese hinsichtlich ihrer Symmetrie. Die meisten Funnel Plots wiesen hierbei eine Asymmetrie auf. Diese kam durch eine ungleichmäßige Verteilung unpräziser Studien zustande, welche meist einen günstigen Effekt für das Medikament im Vergleich zu Placebo zeigten. Da die Asymmetrie bei fast allen Vergleichen zu finden war, hielten die Autoren eine Erklärung hierfür durch echte Heterogenität oder durch Zufall für unwahrscheinlich. Stattdessen führten sie die Asymmetrie auf das Vorliegen eines Publikationsbias und auf eine mögliche schlechtere methodische Qualität kleiner Studien zurück. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass die Effekte der antiemetischen Medikamente überschätzt wurden (J. B. Carlisle & Stevenson, 2006). Auch in dieser Dissertation wiesen 67.2% der Funnel Plots (43 von 64 Vergleichen) eine Asymmetrie auf. Letztendlich wurde aber nur bei 7 Vergleichen ein Publikationsbias vermutet. Im Unterschied zu der Übersichtsarbeit von Carlisle und Stevenson sind alle betrügerischen („fake“) Studien, insbesondere die Studien von Fujii et al. (Kranke et al., 2000; Tramer, 2013), bereits im Vorfeld ausgeschlossen worden. Zum anderen wurde in dieser Dissertation eine weniger subjektive Strategie zur Untersuchung des Publikationsbias angewandt. Da die visuelle Einschätzung der Funnel Plots einer hohen Subjektivität unterliegt (Terrin et al., 2005) und daher in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt ist, wurden, ergänzend zu den Funnel Plots, contour-enhanced Funnel Plots erstellt und die Asymmetrie zusätzlich mithilfe des Arcsine Tests überprüft. Nur 16 von 64 Vergleichen (25%) zeigten im contour-enhanced Funnel Plot eine Asymmetrie und 17 von 64 Vergleichen (26.6%) einen p-Wert von <0.1 im Arcsine Test. Allerdings muss auch bei diesen Ergebnissen berücksichtigt werden, dass sie nur eine geringe Power haben (Egger et al., 1997; Macaskill et al., 2001; Begg & Mazumdar, 1994). Die Durchführung der Trim-and-Fill-Methode zeigte, dass es nur bei sieben von 64 Vergleichen zu einer klinisch relevanten

Änderung des Effektschätzers, bzw. des 95%KI kam. Trotz der Asymmetrie im Funnel Plot bei einigen Vergleichen erwies sich der Effektschätzer als robust, und somit wurde hier kein Publikationsbias angenommen. Durch die kombinierte Anwendung verschiedener Tests ist trotz der 43 Vergleiche mit asymmetrische Funnel Plots nur bei sieben Vergleichen tatsächlich von einem Publikationsbias auszugehen.

Die verschiedenen Ergebnisse der einzelnen Tests zeigten, dass die Untersuchung des Publikationsbias keineswegs trivial ist. Die Wahl des Testinstrumentes hat einen wesentlichen Einfluss auf die anschließende Bewertung des Publikationsbias und somit auf die Einschätzung der Verlässlichkeit des Effektschätzers und die Qualität der Studie (Lin et al. 2018). Das gemeinsame Problem der verschiedenen Tests besteht in der fehlenden Spezifität dieser Methoden (Lin, 2020). Keiner der Test kann einen Publikationsbias sicher beweisen, sondern lediglich den Verdacht auf einen Publikationsbias bekräftigen. Es ist dabei immer zu bedenken, dass die Ergebnisse auch durch andere Störfaktoren wie Heterogenität oder schlechte methodische Qualität kleiner Studien verursacht werden konnten (Egger et al., 1997; Sterne et al., 2011). Eine ausführliche Auseinandersetzung mit den verschiedenen Testmöglichkeiten im Vorfeld ist daher von großer Bedeutung (Higgins et al., 2020). Zudem sollte wegen der großen Variabilität der einzelnen Testergebnisse die Beurteilung des Publikationsbias nicht auf Grundlage eines einzelnen Verfahren erfolgen (J. A. Sterne et al., 2000). In dieser Dissertation wurde der Publikationsbias durch eine grafische und statistische Beurteilung der Funnel Plots untersucht. Zusätzlich erfolgte eine Sensitivitätsanalyse, wodurch die Robustheit des Effektschätzers beurteilt wurde. Es wurden also verschiedene Ansatzpunkte verwendet, um eine möglichst umfassende Einschätzung des Publikationsbias zu erhalten. Die fehlende Beweisfähigkeit des Publikationsbias bleibt jedoch trotzdem immer als limitierender Faktor bestehen. Umso wichtiger ist die Transparenz in der Berichterstattung eines systematischen Reviews. Genaue Angabe über die verwendeten Tests und über die Beurteilungskriterien der Ergebnisse machen die Schlussfolgerungen und Einschätzung des Publikationsbias nachvollziehbar und somit auch mit anderen systematischen Reviews vergleichbar. Aus diesem Grund wurden alle Testergebnisse sowie die einzelnen Schlussfolgerungen bezüglich des

Publikationsbias für die einzelnen Vergleiche jeweils tabellarisch dokumentiert. Dennoch sind die Effektschätzer der Vergleiche, bei denen ein Publikationsbias vermutet wird, in jedem Fall kritisch zu beurteilen, unabhängig davon, ob tatsächlich ein Publikationsbias oder ein anderer Grund für die Verzerrung verantwortlich ist.

Publikationsbias ist nicht der einzige Faktor, der die Beurteilung der Qualität der Evidenz beeinflussen und reduzieren kann. Das GRADE System berücksichtigt neben dem Publikationsbias auch das Risk of Bias, fehlende Präzision, Indirektheit und Heterogenität und Inkonsistenz (Balshem et al., 2011). In Zusammenschau dieser Faktoren wird die methodische Qualität und somit das Vertrauen in den Effektschätzer beurteilt (Balshem et al., 2011; The GRADE Working Group). Die Daten und Ergebnisse dieser Dissertation sind für die Bewertung der Qualität der Evidenz nach dem GRADE-System verwendet worden und im Cochrane-Review „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) publiziert worden. Bei der Gesamteinschätzung des Biasrisikos und der Qualität der Evidenz hat das Publikationsbias selbst allerdings nur eine untergeordnete Rolle gespielt.

Um die Ergebnisse unserer Analysen bezüglich des Publikationsbias besser einordnen zu können, wurden weitere Meta-Analysen hinsichtlich des Publikationsbias untersucht. Häufig verwendete Tests waren hierbei Funnel Plots und der Test nach Begg und Egger. In den Studien war meist nur das Endresultat, welches häufig kein Publikationsbias vermuten lässt, aufgeführt. Die Daten zu den einzelnen Testergebnissen und eine Begründung für die Interpretation wurden hierbei nicht oder nur unzureichend aufgeführt (Chen, Tu, Miao, Zhou, & Hu, 2020; Cho, Choi, Ahn, & Kang, 2021; Grape, Kirkham, Frauenknecht, & Albrecht, 2019; Xu, Xie, & Gu, 2020; Zorrilla-Vaca, Marmolejo-Posso, Stone, Li, & Grant, 2019). Um die Ergebnisse der einzelnen Metaanalysen besser einschätzen zu können und um auch die Ergebnisse verschiedener Metaanalysen miteinander vergleichen zu können, wäre in Zukunft eine transparentere Untersuchung und Dokumentation eines Biasrisikos, insbesondere auch des Publikationsbias, wünschenswert.

5 Zusammenfassung

PONV ist eine häufige und für Patient*innen belastende Nebenwirkung nach einer Allgemeinanästhesie. Trotz der Vielzahl an Studien zu den zahlreichen antiemetischen Medikamenten gibt es bisher keinen Überblick über die Effizienz und Sicherheit all dieser Medikamente. Im Rahmen des Cochrane-Reviews „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020) wurden sämtliche RCTs zur Prävention von PONV nach Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen gesucht. Zu den primären Endpunkten gehörten Erbrechen 0-24 Stunden, schwere unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, zu den sekundären Endpunkten Substanz-spezifische Nebenwirkungen, frühes und spätes postoperatives Erbrechen, Übelkeit und vollständiger Behandlungserfolg. Der erste Teil dieser Dissertation bestand in der Mitarbeit bei der umfassenden Suche geeigneter Studien, der Datenextraktion und Erhebung des Biasrisikos. Im zweiten Teil dieser Dissertation wurden die Vergleiche mit mindestens zehn Studien auf das Vorliegen eines Publikationsbias überprüft. Die Beurteilung des Publikationsbias erfolgte unter Anwendung verschiedener Tests (Funnel Plots, contour-enhanced Funnel Plot, Arcsine Test, Trim-and-Fill-Methode). Bei sieben von den 64 analysierten Vergleichen wurde der Verdacht auf einen Publikationsbias gestellt. Für den primären Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden wurde bei zwei Vergleichen (Droperidol vs. Placebo und Metoclopramid vs. Ondansetron) ein Publikationsbias vermutet, für die sekundären Endpunkte Übelkeit bei drei Vergleichen (Tropisetron vs. Placebo, Dexamethason-Ondansetron vs. Dexamethason, Dexamethason-Ondansetron vs. Ondansetron) und für den vollständigen Behandlungserfolg bei zwei Vergleichen (Droperidol vs. Placebo, Ondansetron vs. Placebo). Die Effektschätzer der restlichen 54 Vergleiche sind hinsichtlich der klinischen Relevanz robust und eine Verzerrung durch einen Publikationsbias wurde nicht vermutet. Limitierende Faktoren sind insbesondere die subjektive Methodik sowie fehlende Spezifität der Tests. Bei der Bewertung der Qualität der Evidenz anhand des GRADE-Systems hat der Publikationsbias allerdings als eines von sechs Kriterien im Falle des Cochrane Reviews nur eine untergeordnete Rolle gespielt.

6 Englischer Abstract

PONV is a common adverse event after general anaesthesia with a high impact on patients satisfaction in the postoperative period. There are many antiemetic drugs and a lot of trials on this topic, but there is no comparative ranking of efficiency and safety of all these drugs. This is the aim of the Cochrane-Review „Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis“ (Weibel et al., 2020). We searched for RCTs comparing the effectiveness and safety of antiemetic drugs. Primary outcomes were vomiting 0-24 hours, severe adverse events and any adverse events. Secondary outcomes were drug class-specific side effects, mortality, early and late vomiting, nausea, and complete response. The first part of the dissertation was about the literature search of eligible trials, data extraction and risk of bias assessment. In the second part of the dissertation publication bias was explored in pairwise meta-analysis of comparisons with at least 10 RCTs using different tests (funnel plots, contour-enhanced funnel plots, arcsine test and trim and fill sensitivity analysis). Publication bias was assessed in 64 comparisons. In seven comparisons publication bias was suspected. For the primary outcome vomiting 0-24 hours, there were two comparisons with suspected publication bias (droperidol to placebo and metoclopramide to ondansetron). For secondary outcomes nausea and complete response, there were three comparisons (tropisetron to placebo, dexamethasone-ondansetron to dexamethasone, dexamethasone-ondansetron to ondansetron) and two comparisons respectively (droperidol-placebo, ondansetron-placebo) with suspected publication bias. The effects of these seven comparisons are overestimated and the evidence for an effect is unreliable. For the other 54 comparisons publication bias was not suspected. The subjectivity of the methods and the limited specificity of the tests limit the findings of this study. Publication bias is one of the six domains of the GRADE approach and was of minor relevance in the assessment of the quality of evidence in this Cochrane review.

7 Literaturverzeichnis

- Apfel, C. C., Greim, C. A., Haubitz, I., Grundt, D., Goepfert, C., Seifrin, P., & Roewer, N. (1998). The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, *42*(5), 502-509. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605364>
- Apfel, C. C., Korttila, K., Abdalla, M., Kerger, H., Turan, A., Vedder, I., . . . Investigators, I. (2004). A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*, *350*(24), 2441-2451. doi:10.1056/NEJMoa032196
- Apfel, C. C., Kranke, P., Eberhart, L. H., Roos, A., & Roewer, N. (2002). Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, *88*(2), 234-240. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11883387>
- Apfel, C. C., Kranke, P., Piper, S., Rüscher, D., Kerger, H., Steinfath, M., . . . Kretz, F.-J. (2007). Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase
Experten- und evidenzbasierte Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie. *Der Anaesthesist*, *11*(56), 1170-1180.
- Apfel, C. C., Laara, E., Koivuranta, M., Greim, C. A., & Roewer, N. (1999). A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*, *91*(3), 693-700. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485781>
- Atallah, F. N., Riu, B. M., Nguyen, L. B., Seguin, P. O., & Fourcade, O. A. (2004). Boerhaave's syndrome after postoperative vomiting. *Anesth Analg*, *98*(4), 1164-1166, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000101981.85523.82
- Balshem, H., Helfand, M., Schunemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., . . . Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, *64*(4), 401-406. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
- Baric, A. (2000). Oesophageal rupture in a patient with postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care*, *28*(3), 325-327. doi:10.1177/0310057X0002800315
- Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, *50*(4), 1088-1101. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7786990>
- Blettner, M., Sauerbrei, W., Schlehofer, B., Scheuchenpflug, T., & Friedenreich, C. (1997). Vergleich von traditionellen Reviews, Metaanalysen und gepoolten Analysen zur Bewertung von Risikofaktoren. *Informatik Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, *28*(3), 148-166.
- Braz, L. G., Braz, D. G., Cruz, D. S., Fernandes, L. A., Modolo, N. S., & Braz, J. R. (2009). Mortality in anesthesia: a systematic review. *Clinics (Sao Paulo)*, *64*(10), 999-1006. doi:10.1590/S1807-59322009001000011

- Bremner, W. G., & Kumar, C. M. (1993). Delayed surgical emphysema, pneumomediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *Br J Anaesth*, *71*(2), 296-297. doi:10.1093/bja/71.2.296
- Brignardello-Petersen, R., Mustafa, R. A., Siemieniuk, R. A. C., Murad, M. H., Agoritsas, T., Izcovich, A., . . . Group, G. W. (2019). GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. *J Clin Epidemiol*, *108*, 77-85. doi:10.1016/j.jclinepi.2018.11.025
- Carlisle, J., & Stevenson, C. A. (2017). WITHDRAWN: Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*, *7*, CD004125. doi:10.1002/14651858.CD004125.pub3
- Carlisle, J. B., & Stevenson, C. A. (2006). Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD004125. doi:10.1002/14651858.CD004125.pub2
- Chan, A. W., Song, F., Vickers, A., Jefferson, T., Dickersin, K., Gotzsche, P. C., . . . van der Worp, H. B. (2014). Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet*, *383*(9913), 257-266. doi:10.1016/S0140-6736(13)62296-5
- Chen, J., Tu, Q., Miao, S., Zhou, Z., & Hu, S. (2020). Transcutaneous electrical acupoint stimulation for preventing postoperative nausea and vomiting after general anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*, *73*, 57-64. doi:10.1016/j.ijisu.2019.10.036
- Cho, Y. J., Choi, G. J., Ahn, E. J., & Kang, H. (2021). Pharmacologic interventions for postoperative nausea and vomiting after thyroidectomy: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE*, *16*(1), e0243865. doi:10.1371/journal.pone.0243865
- Diemunsch, P., Joshi, G. P., & Brichant, J. F. (2009). Neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, *103*(1), 7-13. doi:10.1093/bja/aep125
- Duval, S., & Tweedie, R. (2000). Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, *56*(2), 455-463. doi:10.1111/j.0006-341x.2000.00455.x
- Duval, S. J. (2005). The Trim and Fill Method. In H. R. Rothstein, A. J. Sutton, & M. Michael Borenstein (Eds.), *Publication bias in meta-analysis. Prevention, assessment and adjustments* (pp. 127–144).
- Duval, S. J., & Tweedie, R. L. (2000). A Nonparametric "Trim and Fill" Method of Accounting for Publication Bias in Meta-Analysis. *Journal of the American Statistical Association*, *95* (449), 89–98.
- Easterbrook, P. J., Berlin, J. A., Gopalan, R., & Matthews, D. R. (1991). Publication bias in clinical research. *Lancet*, *337*(8746), 867-872.

- Eberhart, L., Koch, T., Kranke, P., Rusch, D., Torossian, A., & Nardi-Hiebl, S. (2014). Activity-based cost analysis of opioid-related nausea and vomiting among inpatients. *J Opioid Manag*, *10*(6), 415-422. doi:10.5055/jom.2014.0238
- Eberhart, L. H. J., Morin, A. M., Wulf, H., & Geldner, G. (2002). Patient preferences for immediate postoperative recovery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, *89*(5), 760-761. doi:10.1093/bja/89.5.760
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, *315*(7109), 629-634. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
- Fiebig, J., Rüdibusch, G., & Urban, D. (2012). Meta-Analyse und "publication bias" Eine empirisch-statistische Fallstudie. *Schriftenreihe des Instituts für Sozialwissenschaften der Universität Stuttgart*, *1*.
- Franck, M., Radtke, F. M., Baumeyer, A., Kranke, P., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2010). [Adherence to treatment guidelines for postoperative nausea and vomiting. How well does knowledge transfer result in improved clinical care?]. *Anaesthesist*, *59*(6), 524-528. doi:10.1007/s00101-010-1712-z
- Gan, T. J. (2007). Mechanisms underlying postoperative nausea and vomiting and neurotransmitter receptor antagonist-based pharmacotherapy. *CNS Drugs*, *21*(10), 813-833. doi:10.2165/00023210-200721100-00003
- Gan, T. J., Belani, K. G., Bergese, S., Chung, F., Diemunsch, P., Habib, A. S., . . . Philip, B. K. (2020). Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*, *131*(2), 411-448. doi:10.1213/ANE.0000000000004833
- Gan, T. J., Diemunsch, P., Habib, A. S., Kovac, A., Kranke, P., Meyer, T. A., . . . Society for Ambulatory, A. (2014). Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, *118*(1), 85-113. doi:10.1213/ANE.0000000000000002
- Gan, T. J., Meyer, T. A., Apfel, C. C., Chung, F., Davis, P. J., Habib, A. S., . . . Society for Ambulatory, A. (2007). Society for Ambulatory Anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, *105*(6), 1615-1628, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000295230.55439.f4
- Grant, M. C., Betz, M., Hulse, M., Zorrilla-Vaca, A., Hobson, D., Wick, E., & Wu, C. L. (2016). The Effect of Preoperative Pregabalin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-analysis. *Anesth Analg*, *123*(5), 1100-1107. doi:10.1213/ANE.0000000000001404
- Grape, S., Kirkham, K. R., Frauenknecht, J., & Albrecht, E. (2019). Intra-operative analgesia with remifentanil vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*, *74*(6), 793-800. doi:10.1111/anae.14657

- Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M., & Welch, V. (2020). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). *Cochrane* Retrieved from www.training.cochrane.org/handbook
- Hopewell, S., & Clarke, M. (2005). Grey Literature and Systematic Reviews. In *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*: Dr. Hannah R. Rothstein, Dr. Alexander J. Sutton, Dr. Michael Borenstein.
- Horn, C. C., Wallisch, W. J., Homanics, G. E., & Williams, J. P. (2014). Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*, 722, 55-66. doi:10.1016/j.ejphar.2013.10.037
- Irefin, S. A., Farid, I. S., & Senagore, A. J. (2000). Urgent colectomy in a patient with membranous tracheal disruption after severe vomiting. *Anesth Analg*, 91(5), 1300-1302. doi:10.1097/0000539-200011000-00046
- Koivuranta, M., Laara, E., Snare, L., & Alahuhta, S. (1997). A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 52(5), 443-449. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9165963>
- Kranke, P., Apfel, C. C., Roewer, N., & Fujii, Y. (2000). Reported data on granisetron and postoperative nausea and vomiting by Fujii et al. Are incredibly nice! *Anesth Analg*, 90(4), 1004-1007. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735823>
- Kranke, P., & Eberhart, L. H. (2011). Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*, 28(11), 758-765. doi:10.1097/EJA.0b013e32834a4e1e
- Lee, A., Chan, S. K., & Fan, L. T. (2015). Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*(11), CD003281. doi:10.1002/14651858.CD003281.pub4
- Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M.-I., & al., e. (2019). Chapter 4: searching for and selecting studies. In J. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page, & V. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*: Cochrane.
- Li, G., Warner, M., Lang, B. H., Huang, L., & Sun, L. S. (2009). Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999-2005. *Anesthesiology*, 110(4), 759-765. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322941>
- Macario, A., Weinger, M., Carney, S., & Kim, A. (1999). Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*, 89(3), 652-658.
- meta. (2019). [cran.r-project.org/web/packages/meta](https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta) meta: General Package for Meta-Analysis: Schwarzer G.

- Miller, D., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Schofield-Robinson, O. J., Shelton, C. L., Alderson, P., & Smith, A. F. (2018). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD012317. doi:10.1002/14651858.CD012317.pub2
- Montori, V. M., Swiontkowski, M. F., & Cook, D. J. (2003). Methodologic issues in systematic reviews and meta-analyses. *Clin Orthop Relat Res*(413), 43-54. doi:10.1097/01.blo.0000079322.41006.5b
- Myles, P. S., Boney, O., Botti, M., Cyna, A. M., Gan, T. J., Jensen, M. P., . . . Wijeyesundera, D. (2018). Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: patient comfort. *Br J Anaesth*, 120(4), 705-711. doi:10.1016/j.bja.2017.12.037
- Myles, P. S., Hunt, J. O., Nightingale, C. E., Fletcher, H., Beh, T., Tanil, D., . . . Ponsford, J. L. (1999). Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg*, 88(1), 83-90. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895071>
- Myles, P. S., Reeves, M. D., Anderson, H., & Weeks, A. M. (2000). Measurement of quality of recovery in 5672 patients after anaesthesia and surgery. *Anaesth Intensive Care*, 28(3), 276-280. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853209>
- Nikolakopoulou, A., Higgins, J. P. T., Papakonstantinou, T., Chaimani, A., Del Giovane, C., Egger, M., & al., e. (2019). Assessing confidence in the results of network meta-analysis (Cinema). *bioRxiv*, 1-57. doi:DOI: 10.1101/597047
- Palma Perez, S., & Delgado Rodriguez, M. (2006). [Practical considerations on detection of publication bias]. *Gac Sanit*, 20 Suppl 3, 10-16.
- Peters, J. L., Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R., & Rushton, L. (2008). Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*, 61(10), 991-996. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.010
- Petticrew, M., & Roberts, H. (2006). *Systematic Reviews in the Social Sciences*.
- Pham, B., Platt, R., McAuley, L., Klassen, T. P., & Moher, D. (2001). Is There a "Best" Way to Detect and Minimize Publication Bias? An Empirical Evaluation. *Evaluation & the Health Professions*, 24 (2), 109–125.
- Reddy, S., Butt, M. W., & Samra, G. S. (2008). A potentially fatal complication of postoperative vomiting: Boerhaave's syndrome. *Eur J Anaesthesiol*, 25(3), 257-259. doi:10.1017/S0265021507002773
- Ressing, M., Blettner, M., & Klug, S. J. (2009). Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 106(27), 456-463. doi:10.3238/arztebl.2009.0456

- Rosenthal, R. (1979). THE FILE DRAWER PROBLEM AND TOLERANCE FOR NULL RESULTS. *Psychological Bulletin*, 86(3), 638-641. doi:10.1037//0033-2909.86.3.638
- Rucker, G., Schwarzer, G., & Carpenter, J. (2008). Arcsine test for publication bias in meta-analyses with binary outcomes. *Stat Med*, 27(5), 746-763. doi:10.1002/sim.2971
- Rusch, D., Eberhart, L. H., Wallenborn, J., & Kranke, P. (2010). Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 107(42), 733-741. doi:10.3238/arztebl.2010.0733
- Schumann R, P. D. (1999). Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. *Anesth Analg* 89.
- Schwarzer, G., Antes, G., & Schumacher, M. (2007). A test for publication bias in meta-analysis with sparse binary data. *Stat Med*, 26(4), 721-733. doi:10.1002/sim.2588
- Schwarzer, G., Carpenter, J. R., & Rücker, G. (2015). *Meta-Analysis with R*.
- Smith, H. S., Smith, E. J., & Smith, B. R. (2012). Postoperative nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*, 1(2), 94-102. doi:10.3978/j.issn.2224-5820.2012.07.05
- Smith, M. B. (1956). Editorial. *Journal of Abnormal Social Psychology*, 52, 1-4.
- Song, F., Hooper, L., & Loke, Y. (2013). Publication bias: what is it? How do we measure it? How do we avoid it? *Open Access Journal of Clinical Trials*, 2013(5), 71—81.
- Sterne, J., Becker, B., & Egger, M. (2006). The Funnel Plot. In *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments* (pp. 75-98).
- Sterne, J. A., & Egger, M. (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*, 54(10), 1046-1055. doi:10.1016/s0895-4356(01)00377-8
- Sterne, J. A., & Egger, M. (2005). The Funnel Plot. In H. R. Rothstein, A. J. Sutton, & M. Borenstein (Eds.), *Publication Bias in Meta-Analysis*. (pp. 75-98). The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd.
- Sterne, J. A., Gavaghan, D., & Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol*, 53(11), 1119-1129.
- Sterne, J. A. C., Egger, M., & Moher, D. (2011). Chapter 10: Addressing reporting biases. In J. P. T. Higgins & S. Green (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* (Version 5.1.0 (updated March 2011) ed.). Retrieved from www.handbook.cochrane.org
- Terrin, N., Schmid, C. H., & Lau, J. (2005). In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. *J Clin Epidemiol*, 58(9), 894-901. doi:10.1016/j.jclinepi.2005.01.006
- The Cochrane Collaboration. (2021). Evidenzbasierte Medizin. Retrieved from <https://www.cochrane.de/de/ebm#ebmcc>

- The GRADE Working Group. <https://www.gradeworkinggroup.org>.
- Thornton, A., & Lee, P. (2000). Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol*, *53*(2), 207-216.
- Toprak, V., Keles, G. T., Kaygisiz, Z., & Tok, D. (2004). Subcutaneous emphysema following severe vomiting after emerging from general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, *48*(7), 917-918. doi:10.1111/j.0001-5172.2004.00456.x
- Tramer, M. R. (2013). The Fujii story: a chronicle of naive disbelief. *Eur J Anaesthesiol*, *30*(5), 195-198. doi:10.1097/EJA.0b013e328360a0db
- Wasserstein, R. L., Schirm, A. L., & Lazar, N. A. (2019). Moving to a world beyond "p < 0.05". *American Statistician*, *73*(Suppl 1):1-19. doi:DOI: 10.1080/00031305.2019.1583913
- Watcha, M. F., & White, P. F. (1992). Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, *77*(1), 162-184. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609990>
- Weibel, S., Jelting, Y., Pace, N. L., Helf, A., Eberhart, L. H., Hahnenkamp, K., . . . Kranke, P. (2018). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, *6*, CD009642. doi:10.1002/14651858.CD009642.pub3
- Weibel, S., Rucker, G., Eberhart, L. H., Pace, N. L., Hartl, H. M., Jordan, O. L., . . . Kranke, P. (2020). Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, *10*, CD012859. doi:10.1002/14651858.CD012859.pub2
- Weinstein, E. J., Levene, J. L., Cohen, M. S., Andreae, D. A., Chao, J. Y., Johnson, M., . . . Andreae, M. H. (2018). Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, *6*, CD007105. doi:10.1002/14651858.CD007105.pub4
- Wiesmann, T., Kranke, P., & Eberhart, L. (2015). Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert Opin Pharmacother*, *16*(7), 1069-1077. doi:10.1517/14656566.2015.1033398
- Xu, L., Xie, X., & Gu, X. (2020). Dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting after mastectomy. *Medicine (Baltimore)*, *99*(30), e21417. doi:10.1097/MD.00000000000021417
- Zhang, G. S., & Mathura, J. R., Jr. (2005). Images in clinical medicine. Painless loss of vision after vomiting. *N Engl J Med*, *352*(17), e16. doi:10.1056/NEJMicm040570
- Zorrilla-Vaca, A., Marmolejo-Posso, D., Stone, A., Li, J., & Grant, M. C. (2019). Perioperative Dextrose Infusion and Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg*, *129*(4), 943-950. doi:10.1213/ANE.0000000000004019

I Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
NMA	Netzwerk-Meta-Analysen
PONV	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting)
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
95%KI	95% Konfidenzintervall

II Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BEISPIEL FÜR EINEN SYMMETRISCHEN FUNNEL PLOT	10
ABBILDUNG 2: BEISPIEL FÜR EINEN ASYMMETRISCHEN FUNNEL PLOT	11
ABBILDUNG 3: BEISPIEL FÜR EINEN ASYMMETRISCHEN CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT	12
ABBILDUNG 4: BEISPIEL FÜR EINEN FUNNEL PLOT NACH ANWENDUNG DER TRIM-AND-FILL-METHODE	14
ABBILDUNG 5: PROZESS DER IDENTIFIKATION PASSENDER STUDIEN NACH DEFINIERTEN EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	22
ABBILDUNG 6: FLUSSDIAGRAMM STUDIEN	27
ABBILDUNG 7: CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT: VERGLEICH DROPERIDOL ZU PLACEBO FÜR DEN ENDPUNKT ERBRECHEN 0-24 STUNDEN	31
ABBILDUNG 8: CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT: VERGLEICH METOCLOPRAMID ZU ONDANSETRON FÜR DEN ENDPUNKT ERBRECHEN 0-24 STUNDEN	31
ABBILDUNG 9: CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT: VERGLEICH TROPISETRON ZU PLACEBO FÜR DEN ENDPUNKT NAUSEA.	41
ABBILDUNG 10: CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT: VERGLEICH DEXAMETHASON-ONDANSETRON ZU DEXAMETHASON FÜR DEN ENDPUNKT NAUSEA	42
ABBILDUNG 11: CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT: VERGLEICH DEXAMETHASON-ONDANSETRON ZU ONDANSETRON FÜR DEN ENDPUNKT NAUSEA	42

ABBILDUNG 12: CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT: VERGLEICH DROPERIDOL ZU PLACEBO FÜR DEN ENDPUNKT VOLLSTÄNDIGER BEHANDLUNGSERFOLG.....	44
--	----

ABBILDUNG 13: CONTOUR-ENHANCED FUNNEL PLOT: VERGLEICH ONDANSETRON ZU PLACEBO FÜR DEN ENDPUNKT VOLLSTÄNDIGER BEHANDLUNGSERFOLG.....	45
---	----

III Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: RISIKOFAKTOREN FÜR DAS AUFTRETEN VON PONV (RUSCH ET AL., 2010)	2
TABELLE 2: GRÜNDE FÜR EXKLUSION	28
TABELLE 3: PUBLIKATIONSBIAS ERBRECHEN (0-24 STUNDEN)	32
TABELLE 4: PUBLIKATIONSBIAS UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE	33
TABELLE 5: PUBLIKATIONSBIAS KOPFSCHMERZEN	34
TABELLE 6: PUBLIKATIONSBIAS SEDIERUNG	35
TABELLE 7: PUBLIKATIONSBIAS EXTRAPYRAMIDALE SYMPTOME	36
TABELLE 8: PUBLIKATIONSBIAS WUNDINFEKTION	36
TABELLE 9: PUBLIKATIONSBIAS FRÜHES POSTOPERATIVES ERBRECHEN	38
TABELLE 10: PUBLIKATIONSBIAS SPÄTES ERBRECHEN	40
TABELLE 11: PUBLIKATIONSBIAS ÜBELKEIT.....	43
TABELLE 12: PUBLIKATIONSBIAS VOLLSTÄNDIGER BEHANDLUNGSERFOLG.....	46
TABELLE 13 ZUSAMMENFASSUNG TESTS PUBLIKATIONSBIAS	48

IV Anhang

Anhang 1 Team Settings

Title and abstract screening

Team Progress



10440 ● DONE 0 ● ONE VOTE 0 ● CONFLICTS 0 ● NO VOTES

REVIEWER	CONTRIBUTION
Stephanie Weibel	5677
Tobias Schlesinger	3593
Manuel Riemer	2547
Hannah M	2168
Debora Mayer	2109
Diana Raj	1685
Maximilian Schaefer	1358
Antonia Helf	1074
Yvonne Jelting	635
Peter Kranke	14

Full text review

Team Progress



1563 ● DONE 0 ● ONE VOTE 0 ● CONFLICTS 290 ● NO VOTES

REVIEWER	CONTRIBUTION
Debora Mayer	944
Manuel Riemer	686
Hannah M	633
Stephanie Weibel	575
Yvonne Jelting	229
Antonia Helf	126
Maximilian Schaefer	84
Diana Raj	42
Insa Backhaus	6
Freddy Shami	1

Extraction

Team Progress



580 ● DONE

6 ● COMPARISON REQUIRED

7 ● STARTED

70 ● NOT STARTED

REVIEWER	CONTRIBUTION	
Debora Mayer	331	<div><div style="width: 75%;"></div></div>
Hannah M	269	<div><div style="width: 65%;"></div></div>
Manuel Riemer	250	<div><div style="width: 60%;"></div></div>
Freddy Shami	82	<div><div style="width: 15%;"></div></div>
Aiste Aleksaite	58	<div><div style="width: 10%;"></div></div>
Yvonne Jelting	44	<div><div style="width: 8%;"></div></div>
Antonia Helf	43	<div><div style="width: 7%;"></div></div>
Maximilian Schaefer	33	<div><div style="width: 5%;"></div></div>
Diana Raj	23	<div><div style="width: 3%;"></div></div>
Stephanie Weibel	17	<div><div style="width: 2%;"></div></div>
Emine Yesil	12	<div><div style="width: 1.5%;"></div></div>
Insa Backhaus	11	<div><div style="width: 1.5%;"></div></div>

Anhang 2 Eligibilitäts-Checkliste (Volltext-Screening)

Autor*in und Publikationsjahr

Journal

Titel

Erfüllt die Studie die Einschlusskriterien? Ja Nein Vielleicht Notiz

Studiendesign

RCT?

Keine quasi-randomisierte Studie?

Keine cross-over Studie?

Keine zurückgezogene Studie (siehe
clinicaltrials.gov) oder von Fujii und Kollegen
verfasst?

Nicht nur als Abstract vorliegend?

Teilnehmer*innen

Erwachsene (≥ 18 Jahre)?

Allgemeinanästhesie?

Intervention

Monotherapie

Kombination verschiedener Substanzklassen

Kombination gleicher Substanzklasse

Substanzklasse(n):

Name des Medikamentes:

- 5-HT₃-Receptor Antagonisten

- D₂-Receptor Antagonisten

- NK₁-Receptor Antagonisten

- Kortikosteroide

- Antihistaminika

- Anticholinergika

Medikament vor Auftreten von PONV
verabreicht?

Ähnliches Anästhesie-Regime in den
Studienarmen?

Relevante Endpunkte

Werden relevante Endpunkte berichtet?

Anhang 3 Datenextraktion

RCT Datenextraktion	Notizen
Identifikation	
<i>Studiendetails:</i>	
Erstautor*in	
Publikationsjahr	
Journal	
Land (Ort der Durchführung der Studie)	
Anzahl der Zentren	
Studiendauer (Datum)	
Registrierungsnummer	

Kontaktdaten Autor*in:

Name

E-Mail Adresse

Methoden

Studiendesign

Gruppen

Teilnehmer*innen

Einschlusskriterien

Ausschlusskriterien

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen?

(Ja/Nein)

Teilnehmer*innen-Fluss

auf Eligibilität untersucht (n)

eingeschlossen (n)

randomisiert (n/n)

Intervention erhalten (n/n)

analysiert (n/n)

**Prognostische Variablen und potenzielle
Effektmodifikatoren**

Teilnehmer*innen und grundlegende

Charakteristika:

Geschlecht

Nichtraucher*innen

PONV-Anamnese/ Reisekrankheit

Art der Allgemeinanästhesie

Dauer der Anästhesie

Perioperativer Gebrauch von Opioiden (Wenn ja, welche?)

Art der Operation

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen?
(Wenn ja, welche?)

Intervention

Dosis

Zeitpunkt der Applikation

Art der Applikation

Biasrisiko (siehe Anhang 3: Kritische Bewertung)

Verdeckte Zuteilung

Verblindung von Teilnehmer*innen und Personal

Verblindung der Endpunkt-Datenerheber*innen

Unvollständige Endpunktdaten

Sponsoring

Quelle des Sponsorings

Einflussnahme durch Sponsoren

Daten der Endpunkte

Art der Endpunkte

Definition

Beobachtungs-
zeitraum

Interventionsgruppe
Ereignisse/Anzahl

Kontrollgruppe

Ereignisse/ Anzahl

Erbrechen (0-24 Stunden)

Erbrechen (0-6 Stunden)

Erbrechen (2-24 Stunden)

Übelkeit

Vollständiger Behandlungserfolg

Unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Arrhythmie

QT-Verlängerung

Extrapyramidale Symptome

Postoperative Wundinfektion

Kopfschmerzen

Obstipation

Sedierung/Schläfrigkeit

Sehstörungen (z.B. verschwommen sehen)

**Überwachung und Berichterstattung von
(schweren) unerwünschten Ereignissen:**

Ja

Nein

Unklar

Biasrisiko

Notiz

Fand eine aktive Überwachung von jeglichen
unerwünschten Ereignissen statt?

Wurden nur von spontan berichtete unerwünschte
Ereignisse aufgezeichnet?

Fand eine aktive Überwachung von im Vorfeld
definierten unerwünschten Ereignissen?

Wurde eine international akzeptierte Definition für
schwere unerwünschte Ereignisse verwendet?
Wurde die Anzahl schwerer unerwünschter
Ereignisse berichtet?

Anhang 4 Kritische Bewertung

Autor*in (Publikationsjahr)

Journal

Titel

Untersuchung des Biasrisikos (inkl. Zitat und/ oder Statement)

Hohes

Niedriges

Unklares

Biasrisiko

Biasrisiko

Biasrisiko

Randomisierung (Selection bias)

Wie wurde die Randomisierung durchgeführt?

Verdeckte Zuteilung (Selection bias)

Wie wurde die Zuteilung verdeckt?

Verblindung von Teilnehmer*innen und Personal (Performance bias)

An der Betreuung der Teilnehmer*innen beteiligte Personen

Teilnehmer*innen

Verblindung der Endpunkt-Datenerheber*innen (Detection bias)

Endpunkt-Datenerheber*innen

Unvollständige Endpunktdaten (Attrition bias)

Adäquat bei drop-out Rate $\leq 15\%$, ausgeglichen zwischen den Interventionsarmen,
Gründe für fehlende Daten berichtet, kein Zusammenhang zu den
Endpunktergebnissen

Selektive Berichterstattung (Reporting bias)

Adäquat, wenn im Vorfeld registriertes Studienprotokoll verfügbar ist und alle
definierten primären und sekundären Endpunkte berichtet werden

Verzerrung durch andere Faktoren

Anderer Bias (z.B. Unterschiede in Patientencharakteristika und PONV
Risikofaktoren zwischen den Interventionsgruppen)

Anhang 5 R-Code

Exemplarisch für den Endpunkt Erbrechen 0-24 Stunden zum Vergleich

„Dexamethason-Ondansetron“:

```
# vomiting 0-24h (dexa:onda = pw1)
```

```
library(meta)
```

```
library(netmeta)
```

```
library(readxl)
```

```
# dataset vom 0-24h wo Bergese-2016 (subnetwork)
```

```
vom24cs1 <- read_excel("~/vomiting_0-24_282-combi_2018-12-18-final-R.xlsx")
```

```
View(vom24cs1)
```

```
# transform data from arm-based into contrast-based format (pairwise)
```

```
p.vom24cs1 <- pairwise(list(treat1, treat2, treat3, treat4, treat5, treat6, treat7, treat8),
```

```
list(event1, event2, event3, event4, event5, event6, event7, event8),
```

```
list(n1, n2, n3, n4, n5, n6, n7, n8),
```

```
studlab = study, # NEW
```

```
data = vom24cs1,
```

```
allstudies = TRUE,
```

```
sm = "RR")
```

```
p.vom24cs1
```

```
# network meta-analysis (netmeta)
```

```
netvom24cs1 <- netmeta(p.vom24cs1, ref = "onda")
```

```
netvom24cs1
```

```
netvom24cs1$tau
```

```

netvom24cs1data <- data.frame(studlab = netvom24cs1$studlab,
                             treat1 = netvom24cs1$treat1,
                             treat2 = netvom24cs1$treat2,
                             event1 = netvom24cs1$event1,
                             event2 = netvom24cs1$event2,
                             n1 = netvom24cs1$n1,
                             n2 = netvom24cs1$n2)
str(netvom24cs1data)

# selection of all comparisons dexa:onda (pw1)
# Check: Could "onda" be in treat1 and "dexa" in treat2?
table(netvom24cs1data$treat1=="dexa" & netvom24cs1data$treat2=="onda")
table(netvom24cs1data$treat1=="onda" & netvom24cs1data$treat2=="dexa") # Never

# Works in fact (because netmeta already sorts treatments per row alphabetically):
dexa.onda <- netvom24cs1data[netvom24cs1data$treat1=="dexa" &
netvom24cs1data$treat2=="onda", ]
dexa.onda
str(dexa.onda)

# pairwise MA dexa:onda (pw1) using netmeta

netvom24pw1 <- update(netvom24cs1, subset = treat1 == "onda" & treat2 == "dexa")
netvom24pw1

netvom24pw1$tau

#pw1vom24 <- metagen(TE, seTE, data = dexa.onda, comb.fixed = FALSE, sm= "RR",
studlab = studlab)
pw1vom24 <- metabin(event1, n1, event2, n2, data = dexa.onda, comb.fixed = FALSE,
sm= "RR", studlab = studlab, method = "I")
pw1vom24

```

```
pw1vom24$tau
```

```
# forest plot
```

```
forest(pw1vom24, prediction = TRUE, layout = "RevMan5")
```

```
# funnel plot
```

```
funnel(pw1vom24)
```

```
# contour-enhanced funnel plot
```

```
funnel(pw1vom24, pch = 16, contour = c(0.9, 0.95, 0.99), col.contour = c("darkgray",  
"gray", "lightgray"))
```

```
legend(2.0, 0.1, c("0.1 > p > 0.05", "0.05 > p > 0.01", "< 0.01"), fill = c("darkgray",  
"gray", "lightgray"), bty = "n")
```

```
# arcsine test for funnel plot asymmetry
```

```
pw1vom24.asd <- update(pw1vom24, sm = "ASD")
```

```
funnel(pw1vom24.asd)
```

```
metabias(pw1vom24.asd, method = "linreg")
```

```
# adjustment by trim and fill
```

```
pw1vom24.tf <- trimfill(pw1vom24)
```

```
pw1vom24.tf
```

```
funnel(pw1vom24.tf)
```

V Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben. Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Kranke bedanken, unter dessen Leitung ich diese Dissertation erstellen konnte. Mein Dank gilt insbesondere auch Frau PD Dr. Weibel für die enge und intensive Betreuung bei den Datenerhebungen, den Analysen und letztlich der Erstellung dieser Dissertation. Vielen Dank für den stetigen Austausch, das Feedback und die vielen Verbesserungsvorschläge. Ich möchte mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich immer wieder während der Erstellung dieser Dissertation in vielerlei Hinsicht unterstützt haben. Und nicht zuletzt geht mein Dank an Steff und Dirk, bei denen ich den Großteil dieser Dissertation verfassen durfte und die mich während dieser Zeit motiviert und umsorgt haben.

VI Publikationen

Weibel, S., Rücker, G., Eberhart, L. H., Pace, N. L., Hartl, H. M., Jordan, O. L., **Mayer, D.**, Riemer, M., Schaefer, M.S., Raj, D. Backhaus, I., Helf, A., Schlesinger, T., Kienbaum, P., Kranke, P. (2020). Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD012859. doi:10.1002/14651858.CD012859.pub2

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 Anesthesiol*. 2021 Oct 19;21(1):249. doi: 10.1186/s12871-021-01464-w. PMID: 34666681; PMCID: PMC8524993.