

Aus der Klinik für Anästhesiologie
des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. habil. Alwin E. Goetz

Ondansetron versus Tropisetron zur Prophylaxe von postoperativer
Übelkeit und Erbrechen bei Hochrisikopatienten mit einem
abdominellen und urologischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von
Roya Moazami-Benab
aus Hamburg

Hamburg, 2008

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 02.12.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: PD Dr. D. Reuter

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. F. Wappler

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. E. Yekebas

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
1.1 Einführung und Zielsetzung	4
2 Grundlagen	6
2.1 Definition von PONV	6
2.2 Pathophysiologie von PONV	6
2.3. Risikofaktoren für PONV	7
2.3.1 Patientenabhängige Faktoren	7
2.3.2 Anästhesierelevante Faktoren	10
2.3.3 Operative Faktoren	12
2.4 Risikoscore für PONV	13
2.5 Komplikationen von PONV	14
2.6 Prophylaxe und Therapie von PONV	15
3 Methodik	19
3.1 Aufklärung und Einverständnis	19
3.2 Vertraulichkeit und Datenschutz	19
3.3 Design	19
3.3.1 Ablauf	20
3.3.2 Patientenauswahl	21
3.3.3 Demographische Daten	22
3.4 Anästhesie	22
3.4.1 Postoperative Daten des Aufwachraumes	22
3.4.2 Postoperative Daten der Station	23
3.4.3 Postoperative Visite	23
3.5 Qualitätssicherung	23
3.6 Datenvalidierung	24
3.7 Statistik	24
3.7.1 Auswertung	24

4 Ergebnisse	26
4.1 Einführung	26
4.2 Patientenkollektiv Ondansetron	27
4.2.1 Anzahl und Verteilung	27
4.2.2 Demographie	27
4.2.3 Postoperative Nausea und Emesis	32
4.2.3.1 Zeitraum des Auftretens von PONV	33
4.2.3.2 PONV nach Operationsgebieten	34
4.3 Patientenkollektiv Tropisetron	35
4.3.1 Anzahl und Verteilung	35
4.3.2 Demographie	36
4.3.3 Postoperative Nausea und Emesis	40
4.3.3.1 Zeitraum des Auftretens von PONV	40
4.3.3.2 PONV nach Operationsgebieten	42
4.4 Vergleich der Kollektive „Ondansetron“ versus „Tropisetron“	42
4.4.1 Abdomen	43
4.4.2 Urologie	45
4.5 Tropisetron vs. Ondansetron	46
4.5.1 Vergleich der PONV-Ergebnisse	46
4.5.2 Abdomen	46
4.5.3 Urologie	47
5 Diskussion	50
6 Zusammenfassung	60
7 Literaturverzeichnis	61
8 Anhang	69
9 Abkürzungen	71
10 Danksagung	72

11 Lebenslauf

73

12 Erklärung

74

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielsetzung

In der Anästhesie haben sich in den letzten Jahrzehnten die Sicherheit und auch der Komfort für die Patienten deutlich verbessert. Das auch als „little big problem“ bezeichnete Auftreten von PONV (engl. postoperative nausea and vomiting) lässt sich jedoch auch heute nicht komplett vermeiden. Eine der ersten Publikationen zum Thema PONV wurde im Jahre 1848 von *John Snow* veröffentlicht [76]. Lange Zeit wurde allein die Anästhesie als Ursache von PONV angesehen. Im Laufe der letzten Jahrzehnte zeigte sich aber, dass die Gründe multifaktoriell sind. Neben den anästhesiologischen Faktoren spielen individuelle und operative Einflüsse eine große Rolle.

Für die offensichtlich notwendige Prophylaxe von PONV bei Risikopopulationen stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung. Zu diesen zählen die Dopamin-Rezeptorantagonisten, Histamin-Rezeptorantagonisten und die 5-HT₃- bzw. Serotonin-Rezeptorantagonisten.

Ondansetron und Tropisetron sind Vertreter der 5-HT₃-Antagonisten und die effektivsten Antiemetika im Vergleich zu anderen Substanzklassen, wie z. B. Metoclopramid als Vertreter der Dopamin-Rezeptorantagonisten [29]. Jedoch stellt sich die Frage, ob es unter den Vertretern der 5-HT₃-Antagonisten ebenfalls Effektivitätsunterschiede gibt. Es ist bekannt, dass sich die 5-HT₃-Antagonisten durch eine unterschiedliche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auszeichnen. Sie haben eine unterschiedliche Rezeptorbindungsaffinität, werden über verschiedene Typen und Subtypen der Enzyme des Cytochrom-P-Systems metabolisiert und besitzen jeweils unterschiedliche chemische Molekularstrukturen. Pharmakokinetisch gesehen hat Ondansetron eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von 3,4-5,4 h abhängig vom Alter des Patienten im Vergleich zu Tropisetron mit einer sehr variablen $t_{1/2}$ von 6 bis zu 40 h je nach CYP D6-Enzymaktivität. Diese Tatsachen könnten Gründe dafür sein, dass sich diese 5-HT₃-Antagonisten in ihrer Effektivität unterscheiden. Ziel dieser Anwendungsbeobachtung ist es zu untersuchen, ob die unterschiedlichen chemischen Eigenschaften von Ondansetron und Tropisetron

tatsächlich einen Einfluss auf ihre Effektivität im klinischen Alltag mit sich bringen.

Sie ist eine modifizierte Fortsetzung von bislang vier Anwendungsbeobachtungen, welche die anästhesiologische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie der Universität Mainz von 1997 bis 2001 durchgeführt hat.

In der aktuellen Anwendungsbeobachtung wurde eine präoperative Prophylaxe mit 8 mg Ondansetron per os bei Hochrisikopatienten für PONV gewählt. Die Identifizierung dieser Hochrisikopatienten erfolgte anhand eines in den ersten Untersuchungen entwickelten Risikoscores, MEGA-Scores (*Minimizing Emesis and Nausea after General Anaesthesia*). Das Ergebnis dieser Arbeit wurde mit einer PONV-Prophylaxe von 5 mg Tropisetron per os verglichen.

Als Patientenkollektiv wurden abdominalchirurgische und urologische Patienten ausgewählt.

2 Grundlagen

2.1 Definition von PONV

Als PONV werden Übelkeit, Würgen und Erbrechen bezeichnet, wenn es in den ersten 24 Stunden nach einem operativen Eingriff unter einer Allgemein-anästhesie auftritt. Im Vergleich zur „Äther-Ära“ mit einer PONV-Inzidenz von bis zu 75% [20] liegt die heutige PONV-Rate durchschnittlich bei etwa 20-30%. Bei Risikokollektiven kann diese jedoch bis auf 80% ansteigen [52, 60, 81].

2.2. Pathophysiologie von PONV

Phylogenetisch sind Übelkeit, Würgen und Erbrechen als Körperwarn- und Abwehrsysteme zu verstehen. Mit diesem System wird die Aufnahme von Giftstoffen vermieden bzw. die Elimination von bereits aufgenommenen Giftstoffen initiiert [79].

An diesem Vorgang sind periphere, zentripetale Afferenzen und zentral gelegene Verarbeitungszentren sowie Efferenzen zu den Erfolgsorganen beteiligt [51]. In der Area postrema befinden sich die zentralen Schaltstellen und wichtige Rezeptoren, die für ein PONV-Ereignis verantwortlich sind [56, 81]. Für die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen spielen bei den Serotonin-Rezeptoren die 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren vom Typ 3 (5-HT₃) die größte Rolle.

Ablauf des Brechvorganges

Der eigentliche Brechvorgang wird über verschiedene Efferenzen gesteuert, wobei der Nervus vagus deren Hauptanteil ausmacht. Der Ablauf des Brechvorganges ist in drei Phasen gegliedert:

Der Nauseakomplex ist als Prodromalphase des Erbrechens anzusehen. Er ist von einem hohen Sympathiko- sowie Parasympathikotonus gekennzeichnet. Klinische Zeichen von Nausea sind ausgeprägtes Unwohlsein, Tachykardie, vermehrte Salivation, Kaltschweißigkeit, Hautblässe und Gähnen.

Dem Nauseakomplex kann das Würgen folgen. Es ist durch die duodenal-jejunale Retroperistaltik und eine starke retrograde Kontraktion des Jejunums, welche vagal vermittelt wird, gekennzeichnet [16]. Eine Expulsion des Mageninhaltes bleibt aus.

Beim Erbrechen kommt es zur Erhöhung des intrathorakalen und intraabdominellen Druckes, welche eine Expulsion des Nahrungsbreis zur Folge hat. Diese Entleerung ist Ziel des emetischen Reflexes. Nach dem Brechvorgang kommt der Körper zu einer Ruhephase und die klinischen Parameter kehren auf Normalwerte zurück.

2.3 Risikofaktoren für PONV

Die Ursachen für das Auftreten von einem PONV-Ereignis sind ein multifaktorielles Geschehen. Neben der individuellen Prädisposition des Patienten können auch das Anästhesieverfahren und die Art der operativen Eingriffe eine additive Rolle spielen.

2.3.1 Patientenabhängige Faktoren

Positive Vorgeschichte von PONV

Die Wahrscheinlichkeit erneut ein PONV-Ereignis zu erleiden, ist bei positiver PONV-Anamnese um bis zu dreimal erhöht [15]. Ob es sich hier um eine negative Prägung im Sinne einer Pawlowschen Konditionierung [18] handelt oder um einen individuell unterschiedlich ausgeprägten Brechreflexbogen, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Aufgrund der Zwillingsstudie von *Palazzo et al.* ist anzunehmen, dass die Ursache für ein PONV-Ereignis auch genetisch bedingt ist [57]. Mit dieser Studie konnten die Autoren belegen, dass ein PONV-Ereignis bei eineiigen Zwillingen, im Gegensatz zu einem PONV-Ereignis bei zweieiigen Zwillingen, bei beiden Geschwistern ähnlich häufig auftritt.

Kinetoseneigung

Auch Patienten mit einer Kinetoseneigung sind einem stark erhöhten Emesisrisiko ausgesetzt [44, 53]. Einige Autoren konnten zeigen, dass bei Patienten mit einer Kinetoseneigung die Inzidenz für PONV bei 84,2% liegt. Im Vergleich dazu liegt die PONV-Inzidenz bei Patienten ohne Kinetoseneigung bei 59,6% [44]. Die Ursache von einem erhöhten Emesisrisiko bei Patienten mit bekanntem Kinetoseleiden wird in einer gesteigerten Sensibilität des Brechzentrums bzw. in einer individuell unterschiedlich stark ausgeprägten Empfindlichkeit des emetischen Reflexbogens gesehen [5, 84, 86].

Nichtraucherstatus

Cohen et al. haben 1994 in einer epidemiologischen Multicenterstudie mit 16.000 Patienten erstmalig nachweisen können, dass Nichtraucher ca. zweimal häufiger unter Nausea und Emesis nach Narkosen leiden als Raucher [18]. *Apfel et al.* und weitere Autoren konnten dies bestätigen [7, 63]. Rauchen scheint am ehesten durch die Beeinflussung des dopaminergen Systems einen protektiven Einfluss zu haben.

Geschlecht

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von PONV bei weiblichen Patientinnen im Vergleich zu gleichaltrigen männlichen Patienten höher liegt (1:2 bis 1:4) [17, 41, 58]. So stellten z. B. *Koivuranta et al.* fest, dass die Inzidenz von Erbrechen unter einer Allgemeinanästhesie bei weiblichen Patienten signifikant höher liegt als bei männlichen Patienten (57% vs. 32%). Auch starke Nausea-Symptome waren mit 18% versus 13% bei den Frauen häufiger [43]. Als mögliche Ursache werden Hormonschwankungen im Menstruationszyklus der Frauen angesehen. Dieser Einfluss wird aber in der Literatur kontrovers diskutiert [13, 24, 51].

Alter

In Abhängigkeit von den verschiedenen Altersstufen weisen Säuglinge und Kleinkinder bis zu einem Jahr die niedrigste PONV-Wahrscheinlichkeit mit einer 5%igen Inzidenz für ein PONV-Ereignis auf; bei Kindern bis 5 Jahren steigt diese auf 20%. Kinder im Präadolenzentalter weisen die höchste PONV-Rate

auf, von bis zu 50% [17, 67]. Die PONV-Inzidenz sinkt im Erwachsenenalter auf durchschnittlich 30 % und reduziert sich im Alter von über 80 Jahren nochmals [74]. Bei Kleinkindern und Erwachsenen jenseits der 8. Lebensdekade gibt es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, was erschließen lässt, dass möglicherweise Gonadotropine bei der Inzidenz von PONV eine Rolle spielen [17].

Körpergewicht

Die Inzidenz von PONV in Abhängigkeit vom Körpergewicht wird in der Literatur [74] ebenfalls widersprüchlich diskutiert. Viele Untersuchungen zeigen eine positive Korrelation von Adipositas zur Inzidenz von PONV [55, 74]. Wobei eine eindeutige Ursache bis heute nicht dargelegt werden konnten.

Vorerkrankungen

Bei Erkrankungen mit verzögerter Magenentleerung und dadurch verstärkter Stimulation vagaler Afferenzen und/oder einer Sensibilisierung des Brechzentrums kann es ebenfalls zur postoperativen Übelkeit und Erbrechen kommen. Davon sind vor allem Patienten mit Diabetes mellitus (diabetische Gastroparese) und neuromuskulären Erkrankungen betroffen. Patienten, die aufgrund ihrer Grunderkrankung eine erhöhte Rate an Übelkeit und Erbrechen haben, zeigen auch nach einer Operation eine erhöhte PONV-Inzidenz, wie zum Beispiel diejenigen mit Cholezystitis, Appendizitis, oder Obstruktionen im Gastrointestinaltrakt.

Angst

Ängstliche Patienten sind für ein PONV-Ereignis prädisponiert. Eine erhöhte Freisetzung von Katecholaminen wird hier als Ursache für ein PONV-Ereignis diskutiert. *Andersen und Krohg* (1976) zeigten, dass Patienten mit erhöhter endogener Katecholaminfreisetzung aufgrund von Traumen, emotionalem Stress oder Anästhetika vermehrt zum postoperativen Erbrechen neigen [2]. Es wird angenommen, dass ein erhöhter Stresshormonspiegel die Magenmobilität und -Entleerung hemmt [48, 51].

2.3.2 Anästhesierelevante Faktoren

Die PONV-Inzidenz hängt neben den patientenabhängigen Faktoren von der jeweiligen Anästhesiedauer, dem Anästhesieverfahren sowie den mechanischen und pharmakologischen Reizen ab [59].

Anästhesieverfahren

Eine erhöhte PONV-Rate zeigt sich bei Patienten nach einer Allgemeinanästhesie. Die PONV-Rate liegt nach einer Studie von *Koivuranta et al.* [3, 42] bei 73% Patienten unter Allgemeinanästhesie vs. 46% bei Patienten mit Lokalanästhesie.

Die total intravenöse Anästhesie (TIVA) zeigt im Vergleich zu einer inhalativen Anästhesie eine geringere Häufigkeit von PONV [10, 11, 39]. *Apfel et al.* wiesen nach, dass eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol in den ersten postoperativen Stunden zu deutlich weniger Übelkeit und Erbrechen führt als eine Narkose mit den emetogen wirkenden Inhalationsanästhetika (2,1% versus 21,1%) [10]. In einigen Studien wird der Substanz Propofol eine eigene antiemetische Wirkung nachgewiesen, die in anderen Studien nicht belegt werden konnte [10].

Hammam et al. [33] konnten einen antiemetischen Effekt von Propofol im Gegensatz zu *Scuderi et al.* [71] darstellen. Allerdings sei die Wirksamkeit von Propofol an die Aufrechterhaltung der Narkose gebunden und wäre mit Beendigung der Propofolgabe [33] nicht mehr vorhanden.

Der genaue antiemetische Wirkmechanismus von Propofol ist noch nicht bekannt. Sowohl eine direkt dämpfende Wirkung auf kortikale und subkortikale Strukturen, als auch eine Dämpfung des Brechsystems werden als mögliche Ursachen diskutiert [15].

Etomidate

Beim Vergleich von Propofol und Etomidate als Einleitungshypnotikum wird einerseits für Etomidate eine höhere [80] andererseits eine vergleichbare Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen beschrieben [51].

Inhalative Anästhetika

Verschiedene Studien weisen für volatile Anästhetika im Vergleich zur einer TIVA eine deutlich erhöhte Emetogenität nach. Die Emetogenität der volatilen Anästhetika ist vorwiegend in den frühen postoperativen Stunden von Bedeutung [8, 11, 77, 78] und ist insbesondere von der Dauer der Exposition abhängig [11]. *Jost et al.* verglichen eine Isofluran/Lachgas/Fentanyl-Anästhesie mit einer Propofol/Fentanyl-Anästhesie. Die Studie ergab, dass v. a. in den ersten vier postoperativen Stunden Übelkeit und Erbrechen deutlich häufiger bei der balancierten Anästhesie auftraten, als bei dem totalintravenösen Narkoseregime [39]. *Sneyd* und Mitarbeiter zeigten in einer Metaanalyse eine Übelkeit-Inzidenz von 23,5% und eine Erbrechen-Inzidenz von 13,5% bei balancierten Anästhesien. Im Vergleich dazu lag bei einer TIVA die Inzidenz von Übelkeit mit 8,2% und Erbrechen mit 4,2% wesentlich niedriger [23].

Über den Einfluss von Lachgas auf PONV gibt es widersprüchliche Aussagen. In fünf von acht Studien seit 1986 konnte keine signifikante Abhängigkeit zwischen postoperativem Erbrechen und Lachgasverwendung gezeigt werden [35, 45, 55, 64, 75]. Allerdings kann dieser Effekt bei Hochrisikopatienten mit einer PONV-Inzidenz von über 50% relevant sein [10, 21].

Opioide

Eine emetogene Wirkung der Opioide wurde schon vor ca. 40 Jahren beschrieben. *Ridin JE et al.* [64] zeigten, dass eine Prämedikation mit 10 mg Morphin zu vermehrtem postoperativem Erbrechen führt. Die Opioide führen als zentralwirkende Analgetika in niedrigen Dosen zu einer Reizung des CTZ und lösen somit Erbrechen aus. In hohen Dosen wirken sie jedoch antiemetisch durch eine Dämpfung des Brechzentrums [38]. Für diese antiemetische Wirkung wird eine Wirkung über die μ -Rezeptoren in der *Formatio reticularis*

angenommen [4]. Die Emetogenität der einzelnen Opiode untereinander wird in der Literatur kontrovers diskutiert. *Apfel et al.* sowie *Jakobsson et al.* gehen davon aus, dass es wahrscheinlich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen gibt [10, 37].

Magensonde

Eine Entleerung des Magens durch eine Magensonde zeigt keine Vorteile bezüglich der Vermeidung von PONV. In einer Studie war die Emesisinzidenz bei 208 Frauen nach abdomineller Hysterektomie in den ersten 24 Stunden postoperativ mit und ohne Entleerung des Magens mittels Magensonde ähnlich hoch: 79% vs. 70% [36].

2.3.3 Operative Faktoren

Der Einfluss des operativen Eingriffes auf das Auftreten von einem PONV-Ereignis wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während *Apfel et al.* und *Gan et al.* keinen Zusammenhang zwischen der PONV-Inzidenz und der Art der Operationen sehen [9, 27], beschreiben andere Autoren eine höhere Inzidenz bei z.B. Strabismusoperationen. Hier liegt die PONV-Inzidenz bei 40-88% [48]. *Berger et al.* nehmen als pathophysiologische Erklärung in Analogie zum okulo-vagalen Reflex einen okulo-emetischen Reflex an [82]. Hinzu kommt, dass diese Eingriffe vorwiegend bei Kindern in einem Alter mit hoher PONV-Inzidenz vorgenommen werden [10].

Eine erhöhte Häufigkeit von PONV wurde bei allen Interventionen im Bereich des Kopfes aufgezeigt. Neben den Patienten der Neurochirurgie, sind v. a. die Patienten der Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie, sowie der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde gefährdet [49]. Als mögliche Ursachen werden eine Reizung der Rezeptoren des Gastrointestinaltraktes durch verschlucktes Blut, sowie die mechanische Stimulation des Pharynx angenommen.

Eine Erhöhung des PONV-Risikos bei abdominalen Operationen ist umstritten. Zahlreiche Studien zeigen ähnliche Korrelationen für intra- und extraabdominelle Eingriffe mit PONV-Ereignissen von z.B. 25% zu 28% [18,

74]. Während diese Studien einen intraabdominellen Eingriff nicht als Risikofaktor für Übelkeit und Erbrechen darstellen, zeigen andere Studien ein deutlich erhöhtes Risiko [14]. *Andrews et al.* berichteten 1990 über die pathophysiologische und pharmakologische Bedeutung der viszeralen Innervation des Abdomens für den Brechreflex und sahen die abdominalchirurgischen Eingriffe als einen kausalen Risikofaktor für postoperative Übelkeit und Erbrechen an [3]. Auch bei urologischen Eingriffen wird ein erhöhtes Auftreten von PONV beschrieben [68].

2.4 Risikoscores für PONV

Auch wenn die PONV-Inzidenz mit 20-30 % relativ hoch eingeschätzt wird, ist eine grundsätzliche medikamentöse Prophylaxe für alle Patienten nach den aktuellen Guidelines nicht gerechtfertigt oder indiziert. Zudem würden mögliche unerwünschte Wirkungen von Antiemetika einen pauschalen Einsatz nicht rechtfertigen [28].

In der Literatur finden sich diverse Scores zur Erfassung von Risikopatienten. Einer der populärsten Scores im deutschsprachigen Raum stammt von *Apfel et al.* Dieser Score enthält folgende Risikofaktoren für ein PONV-Ereignis: weibliches Geschlecht, Nichtraucher, Patienten mit postoperativem Erbrechen in der Anamnese und/oder Kinetoseneigung, sowie die postoperative Gabe von Opioiden [6]. Die PONV-Inzidenz mit dem Vorhandensein von keinem, einem, zwei, drei oder aller Risikofaktoren liegt bei ca. 10%, 20%, 40%, 60% oder 80% [9].

Auch an der anästhesiologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurde an einem Score zur Erfassung von PONV-Risikofaktoren gearbeitet. In einem dreijährigen Zeitraum (1998-2001) wurden 30.000 operative Patienten, die im Rahmen eines elektiven Eingriffes eine Allgemeinanästhesie erhielten, untersucht. Hierbei wurden zunächst Risikokonstellationen erfasst und dann ein Score zur Vorhersage eines

möglichen PONV-Ereignisses entwickelt. Nach der Erfassung der Risikofaktoren wurde der in Abbildung 1 dargestellte Score gebildet.

- Entweder PONV bei Vor-Operationen
- oder 4 von 5 Risikofaktoren
 - Kinetosen
 - Nichtraucher
 - Anästhesiedauer >2 h ♀ / > 3 h ♂
 - volatile Anästhetika / Lachgas
 - Operationsgebiet: Abdomen, urologisch, HNO, Kopf

Abbildung 1: „MEGA-Score“ zur Vorhersage einer Risikokonstellation für das Auftreten von PONV.

Diese Risikokonstellation wurde als sogenannter „MEGA Score“ (*Minimizing Emesis and Nausea after General Anaesthesia*) auf das Narkoseprotokoll der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgenommen. Hochrisikopatienten für ein PONV-Ereignis erhielten bei Erfüllen der Kriterien eine präoperative, antiemetische Prophylaxe (s. Kapitel 3.3.2 Patientenauswahl).

2.5 Komplikationen von PONV

Nausea und Emesis sind Komplikationen, die nach operativen Eingriffen zu ökonomischen, logistischen und medizinischen Problemen [34, 81] führen können.

Aus medizinischer Sicht kann ein PONV-Ereignis zu einer akuten Lebensbedrohung des Patienten führen, zum Beispiel durch die Gefahr der Aspiration von Magensaft bei noch eingeschränkter Bewusstseinslage während der Aufwachphase [83]. Des Weiteren kann schweres Erbrechen zu

Elektrolytverschiebungen sowie Herzrhythmusstörungen führen [86]. Eine Steigerung der intraabdominellen und/oder intrathorakalen Drücke beim Erbrechen kann zur Entstehung von Wunddehiszenzen und Nachblutungen führen und somit den Erfolg einer Operation gefährden [70].

Patienten, die nach einem operativen Eingriff an Übelkeit und/oder Erbrechen leiden, können eine verlängerte Verweildauer im Aufwachraum benötigen. Darüber hinaus kann es zu einer verzögerten stationären Entlassung kommen [4]. Aus ökonomischer Sicht kann dies für das Krankenhaus eine Kostensteigerung bedeuten [34].

Auch aus dem negativen Erleben von Übelkeit und Erbrechen für den Patienten ergibt sich ein Handlungsbedarf. Ein PONV-Ereignis wird z.B. subjektiv oft als unangenehmer empfunden als postoperative Schmerzen [85].

2.6 Prophylaxe und Therapie von PONV

In der anästhesiologischen Praxis gibt es verschiedene Strategien, um das Auftreten von PONV zu verhindern, bzw. die Inzidenz zu reduzieren. Ziel ist es, bei Risikopatienten die PONV-Prophylaxe medikamentös oder nichtmedikamentös zu optimieren.

Die Wirkung der bisher bekannten Antiemetika beruht auf einer Antagonisierung von verschiedenen Rezeptoren im Brechzentrum. Zu nennen sind die Serotonin-, Dopamin-, Histamin- und Muskarin-Rezeptoren [30].

5-HT₃-Rezeptorantagonisten

Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten binden kompetitiv und selektiv an die Serotonin-Rezeptoren vom Typ 3 (5-HT₃) und blockieren somit die Bindung von Serotonin an den Rezeptoren der vagalen Afferenzen, des ZNS und des Magendarmtraktes. Ondansetron ist chemisch ein Carbazolderivat während Tropisetron ein Indol ist. Die verschiedenen Molekülstrukturen bringen

vermutlich die Unterschiede im Hinblick auf ihre Rezeptor-Selektivität und Bindungsaffinität mit sich [29].

Die Vertreter dieser Gruppe werden über das Cytochrom-P-System metabolisiert, wobei der genaue Abbau über die verschiedenen Subtypen-Enzyme abläuft. Ondansetron wird überwiegend über 4 verschiedene Enzyme abgebaut, während Tropisetron nur über das Enzym CYP2D6 metabolisiert wird. Bei genetisch veränderter CYP2D6-Aktivität verlängert bzw. verkürzt sich die Wirkung von Tropisetron zwischen 4 und 40 Stunden [29].

Die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten weisen eine gute Verträglichkeit auf. Sie sind die effektivsten Pharmaka zur Prophylaxe und Therapie von PONV. Ondansetron (Zofran®) ist, wie die anderen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, als Antiemetikum bei Patienten mit Chemotherapie seit langem bekannt und zeigt auch in der Prophylaxe und Therapie von PONV eine gute Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen [22, 26, 32]. The “number needed to harm“ mit einer Einzeldosis von Ondansetron ist 36 für Kopfschmerzen, 31 für erhöhte Leberenzymwerte und 23 für Obstipation [1, 27]. Das bedeutet, dass statistisch bei einem von 36 Patienten mit Kopfschmerzen zu rechnen ist. In einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie an 1044 Patienten nach gynäkologischen Eingriffen konnte eine signifikante Verringerung von PONV im Hinblick auf Episodenzahl, -dauer und -schwere in der Ondansetron-Gruppe vs. Metoclopramid-Gruppe vs. Placebo festgestellt werden [69]. Die Studie zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten in der Ondansetron-Prophylaxegruppe mit einer Emesisrate von 56% vs. 63% in der Gruppe der Patienten, die eine Prophylaxe mit Metoclopramid bekommen haben vs. einer Emesisinzidenz von 75% in der Placebogruppe.

Die Dosis der 5-HT₃-Rezeptorantagonisten als Rescue-Medikation nach einer Operation errechnet sich als ein Viertel der Prophylaxedosis. Für Ondansetron bedeutet dies 1 mg, für Dolasetron 12,5 mg, für Granisetron 0,1 mg und für Tropisetron 0,5 mg [28].

Dopamin-Rezeptorenantagonisten

Die Vertreter der Dopamin-Rezeptorenantagonisten blockieren, wie die Gruppe der Neuroleptika, in der Area postrema die Dopamin-Rezeptoren und wirken zusätzlich antihistaminerg und anticholinerg.

Unerwünschte Wirkungen von z.B. Droperidol können nach Stunden auftreten, welches eine Anwendung von Droperidol bei ambulanten Operationen einschränkt [19].

Metoclopramid (z.B. Paspertin[®]) ist die am häufigsten verwendete Substanz der Benzamide. Neben einer Therapie von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen von Gastrointestinalerkrankungen wird diese Substanz auch zur Prophylaxe und Therapie von PONV verwendet. Allerdings konnte in einigen Studien kein signifikanter Unterschied von Metoclopramid vs. Placebo zur Prophylaxe von PONV gezeigt werden [54, 66].

Histamin-Rezeptorantagonisten

Die Antihistaminika sind an Histaminrezeptoren und an Muskarinrezeptoren antiemetisch wirksam. Nebenwirkungen wie Sedierung und Mundtrockenheit beruhen auf dem Antagonismus zu diesen Rezeptoren und treten relativ selten auf. Eine Metaanalyse von insgesamt 18 randomisierten und kontrollierten Studien mit Dimenhydrinat-Prophylaxe zeigte, dass in den frühen postoperativen Stunden innerhalb von 6 Stunden das postoperative Erbrechen signifikant abnahm. Die Häufigkeit postoperativer Nausea konnte allerdings nicht signifikant reduziert werden [47]. In einem Zeitraum von 48 Stunden zeigte sich insgesamt eine signifikante Abnahme von PONV-Raten [46].

Nicht-medikamentöse Alternativen

Eine wichtige Rolle bei der nicht-medikamentösen Prophylaxe spielt die Reduktion von patientenunabhängigen Risikofaktoren.

In der perioperativen Phase sind stabile Kreislaufverhältnisse, eine suffiziente Schmerztherapie und ein schonendes Patientenhandling PONV reduzierende

Faktoren [51]. So sollten zum Beispiel abrupte Bewegungen, beim perioperativen Umlagern des Patienten vermieden werden.

Eine Anpassung der Anästhesie und eine antiemetische Prophylaxe bei Hochrisikopatienten sind gute Ansätze, um PONV effektiv zu reduzieren. Damit Risikopatienten leichter zu erkennen sind, empfiehlt es sich einen Risikoscore zu verwenden [25].

Nach den *Guidelines for Managing PONV* von 2003 sollten Patienten, die keine Prophylaxe erhalten haben, nach postoperativem Erbrechen oder bei anhaltender, starker Übelkeit eine Rescue-Therapie mit einem niedrig dosierten 5-HT₃-Rezeptorantagonisten erhalten [28]. Kommt es trotz einer Prophylaxe mit einem 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zu einem PONV-Ereignis, sollte dies mit einem Antiemetikum einer anderen Substanzgruppe kombiniert werden [45]. Eine Kombination von verschiedenen Antiemetika mit unterschiedlichen Rezeptor-Affinitäten erhöht deren Wirkung.

3 Methodik

3.1 Aufklärung und Einverständnis

Im anästhesiologischen Aufklärungsgespräch wurden die Hochrisiko-Patienten durch den jeweilig prämedizierenden Anästhesisten mit Hilfe des MEGA-Scores erfasst und über die Möglichkeit einer oralen, präoperativen PONV-Prophylaxe informiert. Alle Patienten, die einer PONV-Prophylaxe zustimmten und sich einem elektiven Eingriff unter einer Allgemeinanästhesie unterzogen, erhielten daraufhin auf den versorgenden Stationen eine antiemetische Prophylaxe zusammen mit der üblichen Prämedikation.

3.2 Vertraulichkeit und Datenschutz

Alle im Rahmen der Anwendungsbeobachtung erhobenen Informationen wurden vertraulich behandelt. Um die Persönlichkeitssphäre der Patienten und Ärzte nicht zu gefährden, erschienen in den Erhebungsbögen keine Namen. Über eine Patienten-Nummer war es jedoch möglich die Patienten bei Unklarheiten zu identifizieren. Eine Auswertung der Daten erfolgte in anonymisierter Form.

3.3 Design

Diese Anwendungsbeobachtung wurde von Dezember 2002 bis Juli 2003 an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. 302 Hochrisiko-Patienten der abdominalen Chirurgie und der Urologie erhielten eine präoperative Prophylaxe mit 8 mg Ondansetron (Zofran[®], GlaxoSmithKline, München) p.o. zur Prävention von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen. Das Kollektiv der Tropisetron-Prophylaxegruppe (Navoban[®], Novartis, Nürnberg) erfasst 271 Patienten, die zwischen September 1999 und August 2000 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfasst und dokumentiert wurden. Diese Hochrisiko-Patienten der

abdominellen Chirurgie und der Urologie erhielten 5 mg Tropisetron p.o. zur PONV-Prophylaxe.

3.3.1 Ablauf

Aus organisatorischen Gründen wurden bei der vorliegenden Arbeit ein Teil der Patienten nur während des Aufenthaltes im Aufwachraum in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. Der weitaus größere Anteil (68,9%) konnte sowohl im AWR als auch auf der jeweiligen Station in einem postoperativen Zeitraum von 24 Stunden beobachtet werden.

Alle erhobenen Parameter waren, mit Ausnahme der Patientenbefragung, Bestandteil des eigens dafür erweiterten Anästhesieprotokolls und der stationären Krankenakten. Die prä- und perioperative Dokumentation wurde von dem jeweiligen Anästhesisten und der betreuenden Pflegekraft vorgenommen. Dem Anästhesisten war freigestellt, die Art der Anästhesie und deren Ablauf selbst zu bestimmen. Die Durchführung der Narkose wurde somit nicht durch die Untersuchung beeinflusst und das Prinzip der Nicht-Intervention für eine AWB war gewährleistet.

Das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von PONV, sowie die Verabreichung von einer eventuellen Rescue-Medikationen im AWR, wurde im Anästhesieprotokoll durch die behandelnden Ärzte und das betreuende Pflegepersonal vermerkt. Eine Rescue-Medikation wurde nach einer eingetretenen postoperativen Übelkeit und/oder Erbrechen eingesetzt. Den behandelnden Ärzten war freigestellt, die Art und Dosis der Rescuemedikation selbst zu bestimmen. Hier wurde sowohl im Aufwachraum als auch auf den versorgenden Stationen Ondansetron in einer Dosis zwischen 4 oder 8 mg p.o. oder Metoclopramid in einer Dosis von 10 oder 20 mg p.o. verabreicht.

Die abschließende Patientenbefragung frühestens 24 Stunden postoperativ erfolgte durch die Doktorandin und wurde in einem Fragebogen schriftlich festgehalten. Die Patienten wurden insbesondere im Bezug auf das Auftreten von einem PONV-Ereignis und einer eventuellen Rescue-Therapie befragt. Die

erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle gesammelt und mit SPSS ausgewertet (s. Kapitel 4: Ergebnisse).

3.3.2 Patientenauswahl

In der vorliegenden Untersuchung wurden nur PONV-Hochrisikopatienten eingeschlossen. Folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

Einschlusskriterien:

1. Alter zwischen 18 und 75 Jahren
2. Erstoperation
3. Elektiv-Operation
4. Ausschließlich Allgemeinanästhesie
5. ASA I-IV Patienten
7. PONV-Anamnese
8. Kinetosen
9. Nichtraucher
10. Anästhesiedauer >2 h ♀ / > 3 h ♂
11. Allgemeinanästhesie
12. Operationsgebiete: Abdomen, urologisch

Ausschlusskriterien:

1. ASA V-Patienten (moribunder Patient, Prognose innerhalb der nächsten 24 Stunden infaust).
2. Folge-Operationen
3. Notfall-Operationen
4. Ausschließlich Regionalanästhesie
5. Extubation später als sechs Stunden nach Anästhesieende
6. Gabe von antiemetisch wirksamen Pharmaka unmittelbar vor der Operation, d.h. bis zu 2 Tagen präoperativ
7. Schwangere Patientinnen und Stillende
8. Keine eindeutigen Angaben zu PONV im 24 Stunden-Intervall nach

Anästhesieende

3.3.3 Demographische Daten

Aus dem Anästhesieprotokoll und einem Anamnesegespräch wurden folgende Patientendaten entnommen:

1. Initialen (Vorname/Nachname)
2. Alter (Jahre)
3. Geschlecht (männlich/weiblich)
4. Körpergröße (cm)
5. Gewicht (kg)
6. ASA-Klassifikation (I-IV)
7. Nummer der Krankenakte
8. Operationsbereich (Abdomen/Urologie)
9. Kinetosen (ja/nein)
10. Positive PONV-Anamnese (ja/nein)
11. Vorerkrankungen (ja/nein/wenn ja, welche)
12. Allergien (ja/nein)

3.4 Anästhesie

1. Datum der Operation (Tag/Monat/Jahr)
2. Antiemetische Prophylaxe (ja)
3. Art der Anästhesie (TIVA/balancierte Anästhesie)
4. Sicherung der Atemwege (oral, nasal, Larynxmaske)
5. Dauer der Anästhesie (min.)

3.4.1 Postoperative Daten des Aufwachraumes

1. Zeitpunkt der Verlegung in den AWR (Stunde: Minuten)
2. Dauer des Aufenthaltes (Minuten)
3. Übelkeit und/oder Erbrechen (ja/nein)

4. Rescue-Medikation/Antiemetische Therapie (ja/nein)
5. Opioide (ja/nein)
6. Nicht-Opioide (ja/nein)
7. Magensonde (ja/nein/bleibt liegen)

3.4.2 Postoperative Daten der Station

1. Übelkeit und/oder Erbrechen (ja/nein)
2. Rescue-Medikation/Antiemetische Therapie (ja/nein)
3. Opioide (ja/nein)
4. Nicht-Opioide (ja/nein)

3.4.3 Postoperative Visite

1. Übelkeit und/oder Erbrechen (ja/nein)
2. Rescue-Medikation/Antiemetische Therapie (ja/nein)
3. Kinetosen (ja/nein)
4. Nikotin (ja/nein)
5. Alkohol (ja/nein)
6. Allgemeine Anästhesiezufriedenheit (gut/nicht gut)

Bei Patienten, die über kein PONV-Ereignis berichteten, aber ein entsprechender Vermerk in der Krankenakte vorlag, wurde die Information der Krankenakten und die Angaben der Patienten einzeln dokumentiert. Angaben zu einer verabreichten antiemetischen Rescue-Medikation wurden den Krankenakten entnommen und ebenfalls in den Dokumentationsbogen übertragen.

3.5 Qualitätssicherung

Bei allen Patienten erfolgte ein Vergleich aller Daten des Anästhesieprotokolls mit den Daten der Patientenakte unter Wahrung des Datenschutzes.

3.6 Datenvalidierung

Im Anschluss der Anwendungsbeobachtung wurden alle dokumentierten Daten mit den Anästhesieprotokollen verglichen und auf ihre Vollständigkeit geprüft. Unvollständige Fälle, fehlende Angaben zu PONV, sowie Daten mit nicht lösbaren Fehlern wurden aus der Wertung herausgenommen.

3.7 Statistik

3.7.1 Auswertung

Die Datenaufnahme erfolgte in der Regel täglich. Die Daten der Patienten, die nicht den Ausschlusskriterien unterlagen, wurden dokumentiert und in die Auswertung einbezogen.

Bei qualitativ gestuften Merkmalen wie dem Hauptzielkriterium PONV wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten berichtet. Für kontinuierlich verteilte Variablen wurden arithmetische Mittel, Standardabweichungen, Minimum, Maximum und der jeweils verfügbare Stichprobenumfang pro Merkmal angegeben.

Die PONV-Ereignisse wurden im AWR und im 24h-Intervall nach Anästhesie getrennt untersucht und dokumentiert. Abschließend wurde zur Auswertung, wenn in mindestens einer dieser Erhebungen ein positiver Hinweis für Emesis oder Nausea vorlag, das Vorliegen von PONV als gegeben eingestuft.

Es wurden deskriptive Analysen durchgeführt. Die statistische Analyse dieser Daten erfolgte mittels SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 10.0 und der t-Test für unabhängige Stichproben. Die statistische Analyse der Daten in einer nominalen Skala erfolgte mit dem SPSS Chi-Quadrat-Test. Als signifikant galt wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit bei $p < 0,05$, $p < 0,01$ oder $p < 0,001$ lag.

Nach einem deskriptiven Vergleich der beiden Prophylaxe-Gruppen wurden im einzelnen jeweils die Kriterien postoperative Übelkeit als alleiniges Ereignis, Übelkeit mit einer erfolgten antiemetischen Therapie, Übelkeit und Erbrechen sowie Übelkeit, Erbrechen und eine anschließende Antiemetische Therapie in den beiden Prophylaxe-Gruppen miteinander korreliert. Zusätzlich wurde das Ereignis PONV-Gesamt in den Ondansetron- und Tropisetron-Prophylaxegruppen miteinander verglichen.

4 Ergebnisse

4.1 Einführung

Diese Anwendungsbeobachtung wurde konzipiert, um eine antiemetische Prophylaxe von Ondansetron 8 mg oral mit Tropisetron 5 mg oral in ihrer antiemetischen Wirkung zu vergleichen.

Hierfür wurden 302 Hochrisiko-Patienten mit Ondansetron und 271 mit Tropisetron behandelt und in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. Das Gesamtkollektiv bestand somit aus 573 Patienten.

Bei 258 Patienten wurde ein abdomineller Eingriff und bei 315 Patienten ein Eingriff im urologischen Bereich durchgeführt.

Für eine Berechnung von allen PONV-Ereignissen unter einer Prophylaxe mit Ondansetron auf den versorgenden Stationen wurden in der Ondansetron-Gruppe 208 von 302 Patienten berücksichtigt. 94 der 302 Patienten wurden aufgrund eines Personalwechsels leider nur bis zum Aufwachraum beobachtet. Um zu gewährleisten, dass die postoperative Befragung standardisiert durchgeführt wurde, nahmen wir für diese Analyse nur die Patienten in die Berechnung ein, die von der Doktorandin persönlich postoperativ interviewt wurden.

4.2 Patientenkollektiv Ondansetron

4.2.1 Anzahl und Verteilung

Das Gesamtkollektiv der Ondansetron-Gruppe bestand zu 68,5% aus Männern (207) und zu 31,5% aus Frauen (95). 94 Patienten wurden aus organisatorischen Gründen nur bis zum Aufwachraum beobachtet, davon waren 65 (69,1%) Männer und 29 (30,9%) Frauen. Bei PONV-relevanten Fragen sind nur die Patienten, die über einen Zeitraum von 24 Stunden postoperativ beobachtet wurden, in die Endauswertung einbezogen (n=208 Patienten).

Das Kollektiv der abdominellen Operationen umfasst 123 Patienten (40,7%), das der urologischen Operationen 179 (59,3%) Patienten des Gesamtkollektives. Der Anteil der Männer war unter den abdominellen Operationen 34,1% (42) und der der Frauen 65,1% (81). Im urologischen Kollektiv wurden insgesamt 165 (92,2%) Männer und 14 (7,8%) Frauen eingeschlossen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Geschlechterverteilung in der Ondansetron-Gruppe aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=123)	Urologie (n=179)
Männer	42 (34,1%)	165 (92,2%)
Frauen	81 (65,9%)	14 (7,8%)

4.2.2 Demographie

Das Alter der Patienten der Abdomengruppe variierte zwischen 22 und 75 Jahren und betrug im Mittel 54 ± 13 Jahre. Die Körpergröße lag im Bereich von 153 und 193 cm mit einem Mittelwert von 170 ± 9 cm. Das Körpergewicht hatte eine Spannweite von 46 bis 120 kg mit einem Mittelwert von 74 ± 16 kg. Hieraus ergab sich ein Body-Mass-Index von 15,6 bis 46,2 kg/m². Der Mittelwert lag bei $25,3 \pm 4,9$ kg/m².

In der urologischen Patientengruppe zeigte sich ein Altersunterschied zwischen 33 und 75 Jahren mit einem Mittelwert von 60 ± 8 Jahren. Die Körpergröße hatte ein Minimum von 156 cm und ein Maximum von 192 cm. Der Mittelwert war 176 ± 7 cm. In diesem Kollektiv zeigte sich das Körpergewicht von 50 bis 114 kg mit einem Mittelwert von 81 ± 11 kg. Es ergab sich eine Body-Mass-Index-Spanne von 18,8 bis 39,8 Kg/m^2 mit einem Mittelwert von $26,3 \pm 3,3$ kg/m^2 .

Vorerkrankungen

Insgesamt hatten 88 Patienten (71,5%) im Abdomenkollektiv neben ihrer OP-Indikation potentiell PONV-relevante Vorerkrankungen (Lunge / Atemwegserkrankungen, Bewusstseinslage / neurologische Erkrankungen, Herz / Kreislauf, Stoffwechselstörungen und Allergien).

Bei insgesamt 35 (28,5%) Patienten in der Abdomengruppe zeigten sich keine Vorerkrankungen. In der urologischen Gruppe litten 125 Patienten (69,8%) an Vorerkrankungen.

Nichtraucherstatus

Die Anzahl der Nichtraucher lag bei den Patienten der abdominalen Chirurgie bei 109 (88,6%). In der urologischen Gruppe waren 170 (95%) der Patienten Nichtraucher.

Einschluss nach dem MEGA-Score

Es gab drei mögliche Indikationen die Patienten in die AWB einzuschließen. Dies waren eine positive PONV-Anamnese, Erfüllung der „4 von 5 Kriterien“ sowie eine Kombination aus der ersten und der zweiten Möglichkeit (Kapitel 2.4 Risikoscores für PONV) (Tabelle 2).

Tabelle 2: „PONV-Anamnese“ und „4 von 5 Kriterien“ aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=123)	Urologie (n=179)	Gesamt (n=302)
Nur PONV-Anamnese	29 (23,6%)	13 (7,3%)	42 (13,9%)
Nur „4 von 5 Kriterien“	74 (60,1%)	143 (80,0%)	217 (71,9%)
PONV-Anamnese und 4 von 5 Kriterien	20 (16,3%)	23 (12,9%)	43 (14,2%)

Anästhesierisiko

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Patienten nach der Einschätzung des Anästhesierisikos orientiert an der ASA-Klassifizierung.

Tabelle 3: Anästhesierisiko nach der ASA-Klassifizierung aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=123)	Urologie (n=179)	Gesamt (n=302)
ASA I	5 (4,1%)	27 (15,1%)	32 (10,6%)
ASA II	97 (78,9%)	131 (73,2%)	228 (75,5%)
ASA III	20 (16,3%)	21 (11,7%)	41 (13,6%)
ASA IV	1 (0,8 %)	keine	1 (0,3%)

Anästhesieverfahren

Das Narkoseverfahren im Gesamtkollektiv war überwiegend eine balancierte Anästhesie mit 89,7% (271), 10,3% (31) der Fälle erhielten eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) (Tabelle 4).

Tabelle 4: Balancierte und intravenöse Anästhesieverfahren aufgeteilt nach Operationsgebiet. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=123)	Urologie (n=179)	Gesamt (n=302)
Balancierte Anästhesie	101 (82,1%)	170 (95,0%)	271 (89,7%)
Intravenöse Anästhesie (TIVA)	22 (17,9%)	9 (5,0%)	31 (10,3%)

Sicherung der Atemwege

Die Sicherung der Atemwege im Gesamtkollektiv erfolgte bei 97% (293) der Patienten durch eine endotracheale Intubation und bei 3% (9) der Patienten durch eine Larynxmaske (Tabelle 5).

Tabelle 5: Sicherung der Atemwege getrennt nach Operationsgebiet. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=123)	Urologie (n=179)	Gesamt (n=302)
Endotracheale Intubation	122 (99,2%)	171 (95,5%)	293 (97,0%)
Larynxmaske	1 (0,8%)	8 (4,5%)	9 (3,0%)

Magensonde

Eine Magensonde wurde bei 96,6% aller Patienten (292) gelegt und wurde bei 78,1% (236) der Patienten postoperativ entfernt. Sie verblieb bei 18,5% (56) der Patienten postoperativ (Tabelle 6).

Tabelle 6: Magensonde aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=123)	Urologie (n=179)	Gesamt (n=302)
Magensonde entfernt	67 (54,5%)	16 (9,4%)	236 (78,1%)
Magensonde verblieb	53 (43,1%)	3 (1,7%)	56 (18,5%)
keine Magensonde	3 (2,4%)	7 (3,9%)	10 (3,3%)

Anästhesiedauer

Die Anästhesiedauer erstreckte sich zwischen 50 und 755 Minuten, wobei der Mittelwert bei 252 ± 96 Minuten lag. Der Aufenthalt im Aufwachraum erstreckte sich zwischen 35 und 950 Minuten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anästhesie- und AWR-Dauer aufgeteilt in Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

		Abdomen n=123	Urologie n=179	Gesamt n=302
Anästhesiedauer (min)	Median	260	230	235
	Minimum	65	50	50
	Maximum	755	535	755
	Mittelwert \pm SD	283 ± 126	232 ± 59	252 ± 96
AWR-Dauer (min)	Median	190	165	170
	Minimum	35	40	35
	Maximum	925	950	950
	Mittelwert \pm SD	196 ± 116	180 ± 93	186 ± 103

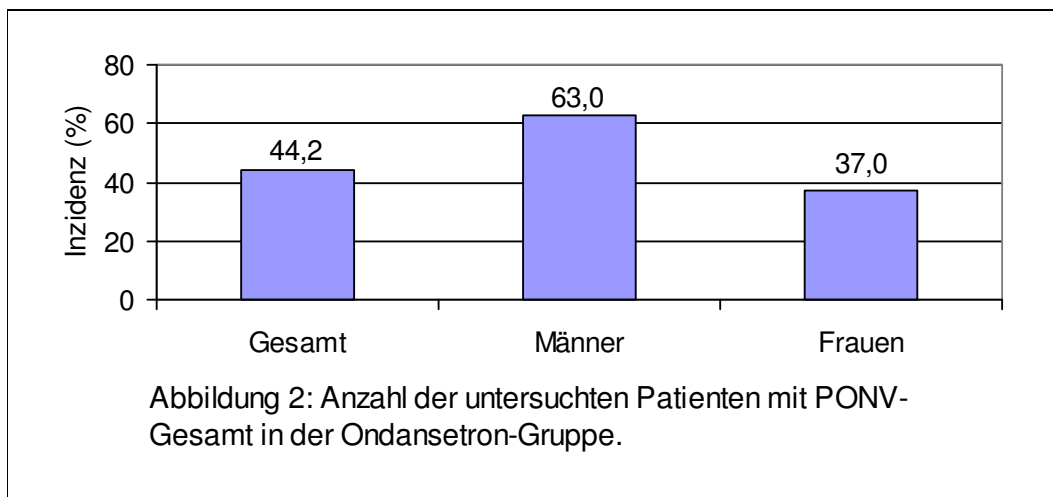
Postoperative Analgesie

In der Abdomenchirurgie erhielten insgesamt 112 Patienten (91,1%) im Aufwachraum postoperativ Opioid-Analgetika. In der Urologie wurden bei 170 Patienten (95%) im AWR Opiode appliziert.

Auf den postoperativ versorgenden Stationen erhielten 53 (63,9%) Patienten von den insgesamt 83 Patienten aus der Abdomenchirurgie Opioid-Analgetika. Von den insgesamt 125 Patienten in der Urologie wurden 63 Patienten (50,4%) Opiode verabreicht.

4.2.3 Postoperative Nausea und Emesis

Bei „PONV-Gesamt“ wurde jedes PONV-Ereignis gezählt, das heißt „Nausea“ und/oder „Emesis“ unabhängig davon, ob es im AWR oder und/oder auf Station auftrat. Mindestens ein PONV-Ereignis wurde insgesamt bei 44,2% (92) von 208 Patienten beobachtet (Abbildung 2).



Als PONV-Ereignisse wurden die vier folgenden beobachteten Ereignisse registriert. Das Auftreten von

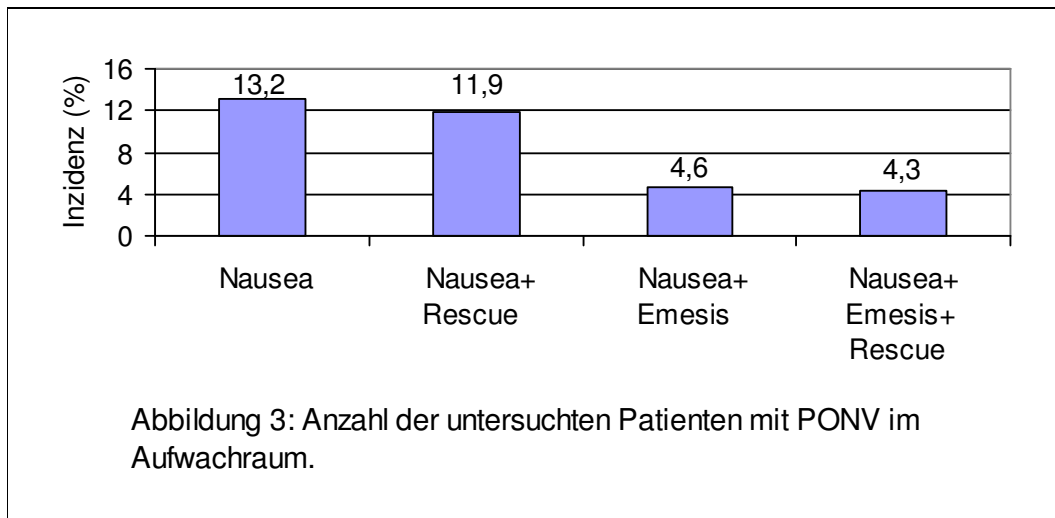
- Nausea,
- Nausea mit anschließenden Rescue-Medikation,
- Nausea und Emesis sowie

- Nausea und Emesis mit anschließender Rescue-Medikation.

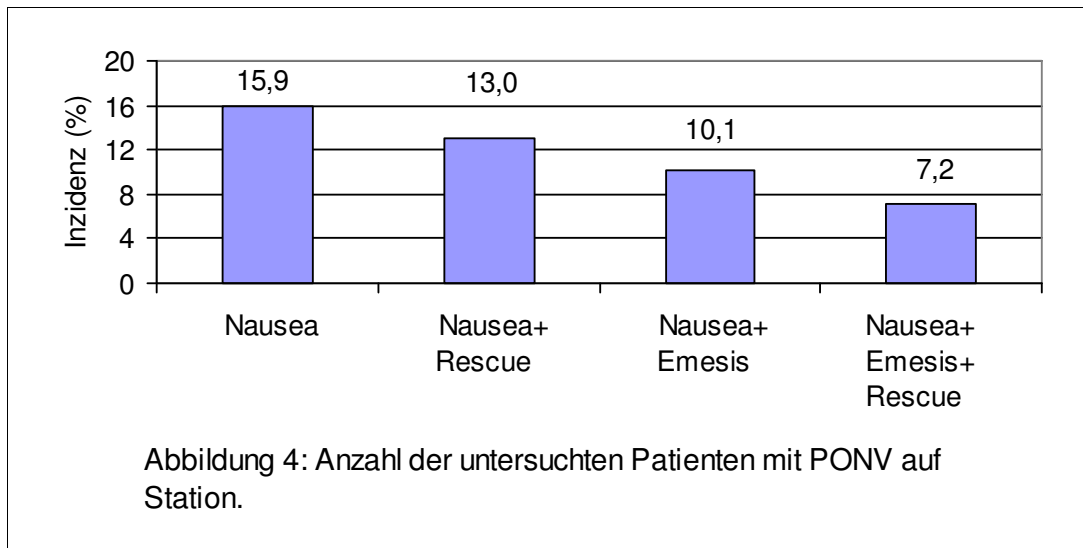
4.2.3.1 Zeitraum des Auftretens von PONV

Der Beobachtungszeitraum für das Auftreten von einem PONV-Ereignis wurde aufgeteilt in die „Zeit im Aufwachraum“ und die „Zeit im AWR und auf der versorgenden Station“.

Von den 302 im AWR untersuchten Patienten erlitten 54 (17,9%) ein PONV-Ereignis (Abbildung 3).



Von den auch auf Station beobachteten 208 Patienten (s. Kapitel 4, Ergebnisse) trat bei 54 (26,0%) Patienten ein PONV-Ereignis auf (Abbildung 4).



4.2.3.2 PONV nach Operationsgebieten

Tabelle 8 zeigt die Subgruppe der 92 Patienten, die in dem Zeitraum von 24 Stunden mindestens ein PONV-Ereignis erlitten haben, unabhängig des Zeitraumes „AWR und/oder Station“. Die Häufigkeiten wurden getrennt nach den jeweiligen Operationsgebieten aufgelistet. Hier wurden die Patienten zusätzlich getrennt nach „Nausea als ein alleiniges Ereignis“, „nur Nausea mit verabreichter Rescue-Medikation“, „Nausea mit Emesis“ und „Nausea mit Emesis und einer verabreichten Rescue-Medikation“ untersucht.

In der Ondansetron-Prophylaxegruppe gab es keine Patienten, die unter Erbrechen ohne vorherige Übelkeit litten.

Tabelle 8: Gesamt-PONV aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=36)	Urologie (n=56)	Gesamt (n=92)
Nausea	5 (13,9%)	11 (19,6%)	16 (17,4%)
Nausea u. Rescue	18 (50,0%)	30 (53,6%)	48 (52,2%)
Nausea u. Emesis	3 (8,3%)	4 (7,1%)	7 (7,6%)
Nausea u. Emesis u. Rescue	10 (27,8%)	11 (19,6%)	21 (22,8%)
Emesis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Emesis u. Rescue	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

4.3 Patientenkollektiv Tropisetron

4.3.1 Anzahl und Verteilung

Insgesamt entsprachen 271 Patienten Tropisetron-Gruppe den entsprechenden Einschlusskriterien und wurden in die Endauswertung eingeschlossen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Anzahl aller erfassten Patienten nach Geschlechterverteilung und prozentuale Häufigkeiten.

	Alle Patienten (n=271)
Männer	157 (57,9%)
Frauen	114 (42,1%)

In der Abdomen-Gruppe lag der Männeranteil bei 31,9% (43) und der Frauenanteil bei 68,1% (92). In der Urologie wurden 83,8% Männer (114) und 16,2% Frauen (22) dokumentiert.

4.3.2 Demographie

Das Alter der Patienten der Abdomengruppe variierte zwischen 21 und 75 Jahren mit einem Mittelwert von 49 ± 14 Jahren. Die Körpergröße lag im Bereich von 150 und 200 cm und betrug im Mittel 170 ± 9 cm. Das Körpergewicht zeigte eine Spannweite von 40 bis 160 kg sowie ein Mittelwert von 72 ± 18 kg. Hieraus ergab sich ein Body-Mass-Index von 14,7 bis 64,1 kg/m^2 . Der Mittelwert lag bei 25 ± 6 kg/m^2 .

In der urologischen Patientengruppe zeigte sich ein Altersunterschied zwischen 26 und 74 Jahren mit einem Mittelwert von 55 ± 9 Jahre. Die Körpergröße hatte ein Minimum von 148 cm und ein Maximum von 195 cm. Der Mittelwert betrug 175 ± 8 cm. Hier zeigte sich ein Körpergewicht von 51 bis 125 kg mit einem Mittelwert von 79 ± 11 kg. Der Body-Mass-Index lag zwischen 18 und 37 kg/m^2 bei einem Mittelwert von $25,7 \pm 3,1$ kg/m^2 .

Vorerkrankungen

Bei dem Kollektiv der Abdomenpatienten zeigte sich, dass insgesamt 68,9% (93) der Patienten eine potentiell PONV-relevante Vorerkrankung hatten (Lunge / Atemwegserkrankungen, Bewusstseinslage / neurologische Erkrankungen, Herz / Kreislauf, Stoffwechselstörungen und Allergien).

Von den 136 Patienten, die eine Operation im urologischen Bereich hatten, wiesen 64,7% (88) eine potentiell PONV-relevante Vorerkrankung auf.

Nichtraucherstatus

Die Anzahl der Nichtraucher lag bei den Patienten der Abdomen-Gruppe bei 84,4% (114) und bei den Patienten der urologischen Gruppe bei 92,6% (126).

Einschluss nach dem MEGA-Score

Wie in der Ondansetron-Gruppe wurden auch hier die Patienten nach dem MEGA-Score in die Studie eingeschlossen. Die Kriterien, wie eine positive PONV-Anamnese, Erfüllung der „4 von 5 Kriterien“ und eine Kombination aus

der ersten und der zweiten Möglichkeit wurde für das Gesamtkollektiv getrennt nach Operationsgebiet berechnet (Tabelle 10).

Tabelle 10: „PONV-Anamnese“ und „4 von 5 Kriterien“ aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=135)	Urologie (n=136)	Gesamt (n=271)
Nur PONV-Anamnese	29 (21,5%)	14 (10,3%)	43 (15,9%)
Nur 4 von 5 Kriterien	61 (45,2%)	109 (80,1%)	170 (62,7%)
PONV-Anamnese und 4 von 5 Kriterien	45 (33,3%)	13 (9,6%)	58 (21,4%)

Anästhesierisiko

Tabelle 11 zeigt die Verteilung der Patienten nach der Einschätzung des Anästhesierisikos orientiert an die ASA-Klassifizierung. Die Untersuchung erfolgte getrennt nach Operationsgebieten und nach den ASA-Klassifikationen I-III. Sowohl in der Abdomenchirurgie als auch in der Urologie wurden die meisten der Patienten in der ASA Klasse II eingestuft.

Tabelle 11: Anästhesierisiko nach der ASA-Klassifizierung aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=135)	Urologie (=136)	Gesamt (n=271)
ASA I	25 (18,5%)	48 (35,3%)	73 (26,9%)
ASA II	94 (69,6%)	79 (58,1%)	173 (63,8%)
ASA III	16 (11,9%)	9 (6,6%)	25 (9,2%)
ASA IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Anästhesieverfahren

Das Narkoseverfahren in diesem Kollektiv war in 89,3% (242) der Fälle eine balancierte Anästhesie und in 10,7% (29) der Fälle eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Balancierte und totalintravenöse Anästhesie aufgeteilt nach Operationsgebiet. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=135)	Urologie (n=136)	Gesamt (n=271)
Balancierte Anästhesie	115 (85,2%)	127 (93,4%)	242 (89,3%)
Intravenöse Anästhesie (TIVA)	20 (14,8%)	9 (6,6%)	29 (10,7%)

Atemwegesicherung

Die Sicherung der Atemwege erfolgte hier bei 97,8% (265) der Patienten durch eine endotracheale Intubation und bei 2,2% (6) durch eine Larynxmaske (Tabelle 13).

Tabelle 13: Sicherung der Atemwege getrennt nach Operationsgebiet. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=135)	Urologie (n=136)	Gesamt (n=271)
Endotracheale Intubation	133 (98,5%)	132 (97,0%)	265 (97,8%)
Larynxmaske	2 (1,5%)	4 (2,9%)	6 (2,2%)

Magensonde

Eine Magensonde wurde bei 96,7% (262) aller Patienten gelegt und bei 74,2% (201) der Patienten postoperativ entfernt. Bei 22,5% (61) der Patienten verblieb diese postoperativ (Tabelle 14).

Tabelle 14: Magensonde aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=135)	Urologie (n=136)	Gesamt (n=271)
Magensonde entfernt	73 (54,1%)	128 (94,1%)	201 (74,2%)
Magensonde verblieb	59 (43,7%)	2 (1,5%)	61 (22,5%)
Keine Magensonde	3 (2,2%)	6 (4,4%)	9 (3,3%)

Anästhesiedauer

Die Anästhesiedauer lag im Gesamtkollektiv zwischen Minimum 20 und Maximum 680 Minuten bei einem Median von 245 Minuten. Die Verweildauer im Aufwachraum zeigte ein Minimum von 55 und ein Maximum von 615 Minuten (Tabelle 15).

Tabelle 15: Anästhesie- und AWR-Dauer aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

		Abdomen n=135	Urologie n=136	Gesamt n=271
Anästhesiedauer (min)	Median	230	250	245
	Minimum	20	60	20
	Maximum	680	625	680
	Mittelwert ± SD	242 ± 104	256 ± 88	249 ± 96
AWR-Dauer (min)	Median	170	185	180
	Minimum	65	55	55
	Maximum	615	495	615
	Mittelwert ± SD	177 ± 82	188 ± 72	183 ± 77

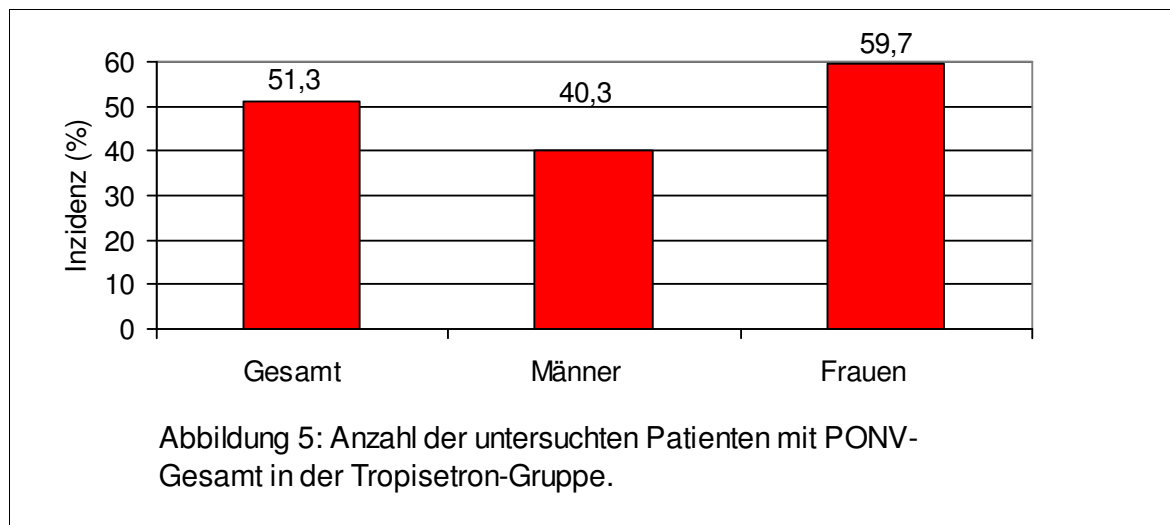
Postoperative Analgesie

123 Patienten (91,1%) der Abdominalchirurgie und 122 (89,7%) der Urologie erhielten im Aufwachraum Opiode. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich.

Auf den versorgenden Stationen haben 126 Patienten (93,3%) in der Gruppe der abdominalen Operationen und 128 Patienten (94,1%) der Urologie Opiode erhalten.

4.3.3 Postoperative Nausea und Emesis

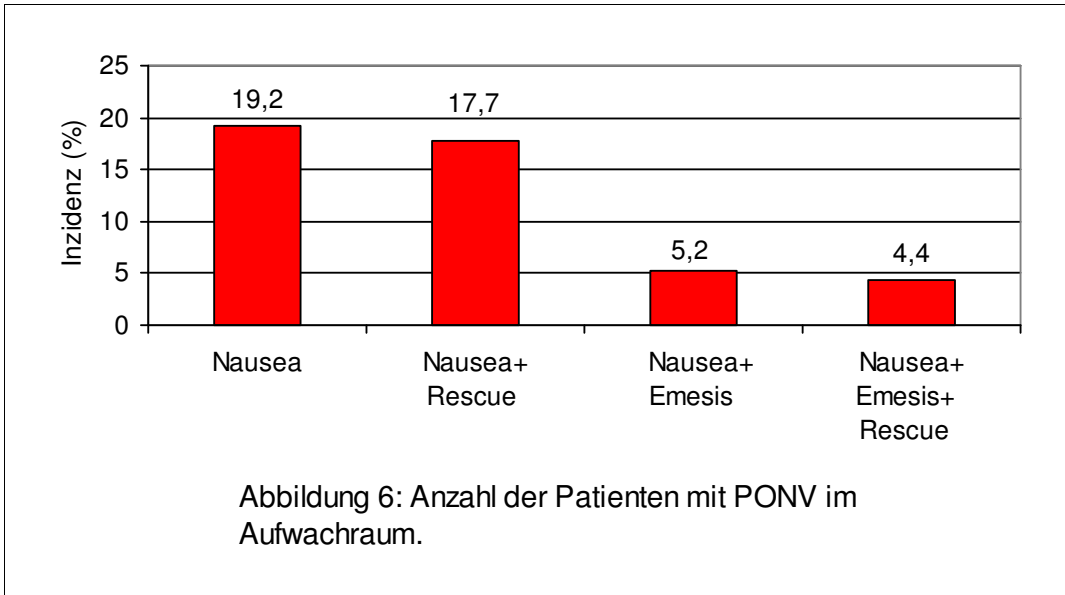
Bei der Berechnung von „PONV-Gesamt“ wurde auch in dieser Prophylaxe-Gruppe jedes PONV-Ereignis gezählt, das heißt „Nausea“ und/oder „Emesis“ unabhängig des Zeitpunktes („AWR“ und/oder „auf der Station“) und der Frequenz. Mindestens ein PONV-Ereignis wurde im Tropisetron-Gesamtkollektiv (n=271) bei 139 Patienten (51,3%) beobachtet. Diejenigen Patienten, die sowohl im AWR als auch auf den versorgenden Stationen unter einem PONV-Ereignis litten, wurden nur einmal gezählt (Abbildung 5).



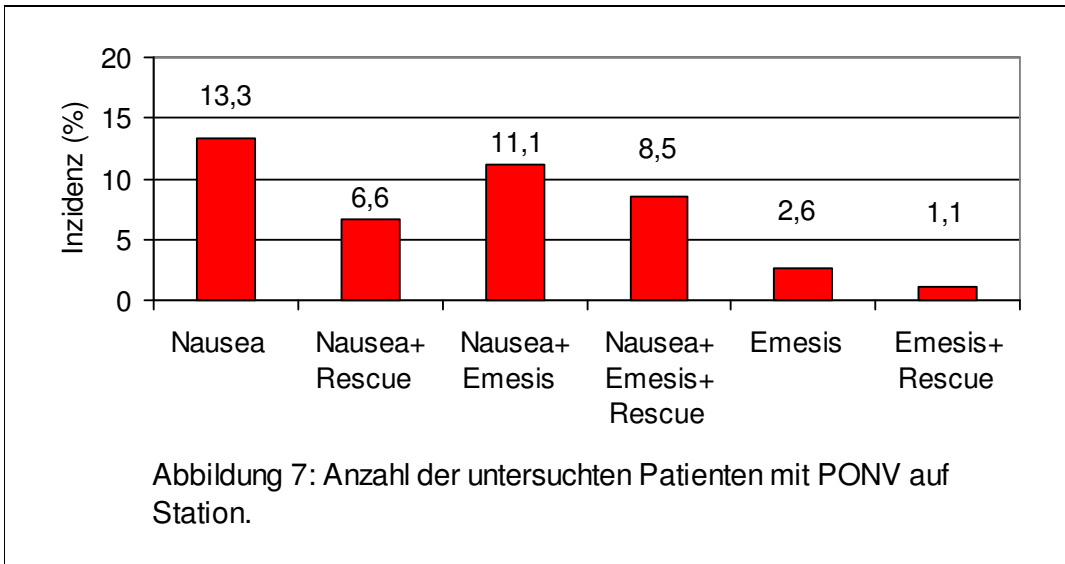
4.3.3.1 Zeitraum des Auftretens von PONV

Der Beobachtungszeitraum wurde unterteilt in die „Zeit im Aufwachraum“ und die „Zeit auf der peripheren Station“.

Von den 271 Patienten in der Tropisetron-Prophylaxegruppe erlitten insgesamt 66 (24,4%) Patienten ein PONV-Ereignis im Aufwachraum (Abbildung 6).



Auf der versorgenden Station erfuhren 73 (27,0%) der Patienten ein PONV-Ereignis. Bei 7 Patienten (2,6%) wurde Emesis als ein alleiniges Ereignis dokumentiert (Abbildung 7).



4.3.3.2 PONV nach Operationsgebieten

Auch für dieses Patientenkollektiv wurden die PONV-Häufigkeiten getrennt nach Operationsgebieten berechnet. Dabei zeigte sich, dass in beiden Operationsgebieten postoperative Nausea mit einer anschließenden antiemetischen Therapie am häufigsten vorkam (Tabelle 16).

Tabelle 16: Gesamt-PONV für Patienten mit präoperativer Prophylaxe mit Tropisetron aufgeteilt nach Operationsgebieten. Anzahl der Patienten und prozentuale Häufigkeiten.

	Abdomen (n=86)	Urologie (n=53)	Gesamt (n=139)
Nausea	11 (12,8)	8 (15,1%)	19 (13,7%)
Nausea u. Rescue	41 (47,7%)	28 (52,8%)	69 (49,6%)
Nausea u. Emesis u. Rescue	7 (8,1%)	2 (3,8%)	9 (6,5%)
Nausea u. Emesis u. Rescue	22 (25,6%)	13 (24,5%)	35 (25,2%)
Emesis	3 (3,5%)	1 (1,9%)	4 (2,9%)
Emesis u. Rescue	2 (2,3%)	1 (1,9%)	3 (2,2%)

4.4 Vergleich der Kollektive „Ondansetron“ versus „Tropisetron“

Beim Vergleich der Patientenkollektive der Tropisetron-Prophylaxe und Ondansetron-Prophylaxe zeigte sich, dass sowohl die Mehrzahl der Einflussfaktoren der abdominalen Patienten als auch die der urologischen Patienten keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Die Verteilung der Patienten in den Medikamentengruppen insbesondere im Bezug auf PONV-relevante Faktoren wie Kinetosen, Nichtraucherstatus, Art der Anästhesie, Verwendung von volatilen Anästhetika, ASA-Klassifizierung und BMI unterschied sich nicht.

4.4.1 Abdomen

Das Kollektiv der Patienten mit abdominellen Operationen beinhaltet insgesamt 258 Patienten. Bei 40 Patienten der Ondansetron-Gruppe erfolgte aufgrund eines Personalwechsels während des Beobachtungszeitraumes keine Datenerhebung im stationären Bereich. Anamnestische Einflussfaktoren und anästhesiologische Einflussfaktoren auf ein mögliches PONV-Ereignis, wie z. B. Art der Anästhesie (TIVA/Balanciert) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Anders war dies beim Vergleich der Anästhesiedauer und dem Anteil der Patienten mit positiver PONV-Anamnese.

In der Ondansetron-Gruppe waren die Anästhesiezeiten im Mittel länger als in der Tropisetron-Gruppe ($p < 0,05$). Das Minimum in der Ondansetron-Gruppe lag bei 65 Minuten versus 20 Minuten in der Tropisetron-Gruppe.

Um einen möglichen Einfluss der Anästhesiedauer auf die PONV-Ereignisse zu ermitteln, wurde eine Berechnung der PONV-Ereignisse nur in der Untergruppe der Patienten mit langer Anästhesiedauer durchgeführt.

Alle männlichen Patienten mit einer Anästhesiedauer über 180 Minuten und alle weiblichen Patienten mit einer Anästhesiedauer über 120 Minuten wurden anlehnend an den MEGA-Score bei der Berechnung berücksichtigt. Die Analyse wurde abhängig vom Zeitraum des PONV-Auftretens durchgeführt.

Die Analyse der Untergruppe mit längerer Anästhesiedauer im Bezug auf ein mögliches PONV-Ereignis im AWR zeigte, dass eine „alleinige postoperative Übelkeit“ in der Tropisetron-Gruppe mit 26% versus 11,5% ($p < 0,01$) häufiger war als in der Ondansetron-Gruppe. Hier erhielten anschließend 24,4% der Patienten eine antiemetische Therapie versus 9,7% in der Ondansetron-Gruppe.

Es lag kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die restlichen PONV-Ereignisse im AWR vor (Tabelle 17).

Tabelle 17: Nausea im AWR. **p<0,01 Nausea Ondansetron vs. Tropisetron und **p<0,01 Nausea und Rescue Ondansetron vs. Tropisetron in der Untergruppe längere Anästhesiedauer

	Ondansetron (n=113)	Tropisetron (n=127)
Nausea	13** (11,5%)	33 (26%)
Nausea u. Rescue	11** (9,7%)	31 (24,4%)

203 Patienten mit einer langen Anästhesiedauer in den beiden Prophylaxe-Gruppen wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden beobachtet. Es wurden jeweils die Häufigkeiten von Übelkeit als ein alleiniges Ereignis, Übelkeit und Erbrechen sowie Übelkeit und Erbrechen mit einer anschließenden Rescue-Medikation in der Ondansetron-Gruppe versus Tropisetron-Gruppe miteinander verglichen. Es wurde ebenfalls PONV-Gesamt, d.h. das Auftreten von mindestens einem PONV-Ereignis der beiden Prophylaxe-Gruppen miteinander verglichen.

Die Analyse dieser Patienten mit einer langen Anästhesiedauer im Bezug auf ein PONV-Ereignis auf den versorgenden Stationen zeigte bei Übelkeit und Erbrechen einen signifikanten Unterschied. In der Ondansetron-Prophylaxegruppe wurde bei 9 Patienten (11,8%) Übelkeit und Erbrechen dokumentiert in der Tropisetron-Prophylaxegruppe hingegen bei 25 Patienten (19,7%) ($p<0,05$).

Bei diesem Vergleich zeigte sich außerdem ein signifikanter Unterschied im Bezug auf PONV-Gesamt. Der Vergleich der übrigen PONV-Ereignisse in dieser Untergruppe zeigte keinen Unterschied. In der Ondansetron-Gruppe erlitten 32 Patienten (42,1%) mindestens ein PONV-Ereignis im 24 Stundenintervall. In der Tropisetron-Gruppe traf dies bei 83 Patienten (65,4%) zu ($p<0,001$).

In der Tropisetron-Gruppe berichteten 74 von 135 Patienten (54,8%) über eine PONV-Anamnese. In der Ondansetron-Gruppe gaben 49 von 123 Patienten (39,8%) eine positive Anamnese für ein PONV-Ereignis an ($p<0,05$).

Eine Berechnung der PONV-Ereignisse in der Untergruppe mit positiver PONV-Anamnese zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Medikamentengruppen.

4.4.2 Urologie

Das Kollektiv der urologischen Patienten umfasst 315 Patienten. In der überwiegenden Anzahl der anamnestischen und anästhesiologischen Risikofaktoren gab es keine signifikanten Unterschiede.

Lediglich in zwei PONV-relevanten Parametern gab es signifikante Unterschiede zwischen den Prophylaxe-Gruppen. Dies waren die „Anästhesiedauer“ ($p < 0,01$) und „Geschlechterverteilung“ ($p < 0,05$).

Die „Anästhesiedauer“ betrug in der Tropisetron-Gruppe im Mittel 256 ± 88 min. in der Ondansetron-Gruppe 232 ± 59 und war signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). Bei Frauen wurde in Anlehnung an den MEGA-Score eine Anästhesiedauer von mehr als 120 Minuten und bei Männern eine Dauer von mehr als 180 Minuten als PONV relevante Erhöhung des PONV-Risikos angesehen. In dieser Subgruppe der urologischen Patienten mit einer längeren Anästhesiedauer konnten keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die PONV-Ereignisse im AWR und/oder auf den versorgenden Stationen gezeigt werden. Somit ist diese Gruppe trotz des signifikanten Unterschiedes bei der Anästhesiedauer vergleichbar.

Beim Vergleich der Geschlechterverteilung in den beiden Prophylaxe-Gruppen zeigte sich ein tendenziell signifikanter Unterschied. Der Männeranteil war in der Ondansetron-Gruppe 92,2% (165) und in der Tropisetron-Gruppe 83,8% (114) ($p < 0,05$). Eine Subgruppenanalyse zeigte keine weiteren Unterschiede im Bezug auf das Auftreten eines PONV-Ereignisses.

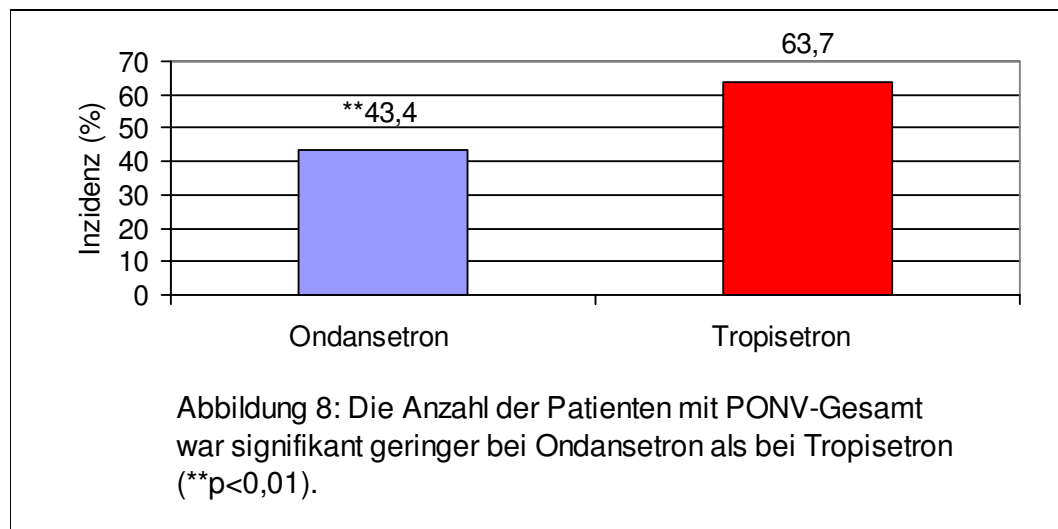
4.5 Tropisetron vs. Ondansetron

4.5.1 Vergleich der PONV-Ergebnisse

Nach dem Vergleich der Kollektive der beiden Medikamentengruppen wurden Berechnungen für die einzelnen Operationsgebiete durchgeführt. In den einzelnen Operationsgebieten wurden alle PONV-Ereignisse miteinander verglichen, um festzustellen, ob ein PONV-Ereignis, wie z. B. Übelkeit als ein alleiniges Ereignis, Übelkeit und Erbrechen, Übelkeit und Erbrechen mit einer anschließenden Rescue-Medikation und/oder PONV-Gesamt unterschiedlich waren.

4.5.2 Abdomen

Unter den Patienten der Abdomenchirurgie fand sich ein signifikanter Unterschied im Bezug auf PONV-Gesamt. In der Prophylaxe-Gruppe mit Tropisetron kam es mit 63,7% signifikant häufiger zu mindestens einem PONV-Ereignis als in der Ondansetron-Prophylaxegruppe mit 43,4% ($P < 0,01$) (Abbildung 8).



Unter den abdominalchirurgischen Patienten fand sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei postoperativer Nausea im AWR und einer

darauffolgenden Rescue-Medikation. In der Ondansetron-Prophylaxegruppe litten 11 (13,3%) von insgesamt 83 Patienten an Übelkeit vs. 33 von 135 Patienten der Tropisetron-Prophylaxegruppe ($p < 0,05$). Eine anschließende Rescue-Medikation erhielten 10 Patienten der Ondansetron-Gruppe und 31 Patienten der Tropisetron-Gruppe ($p < 0,05$) (Abbildung 9).

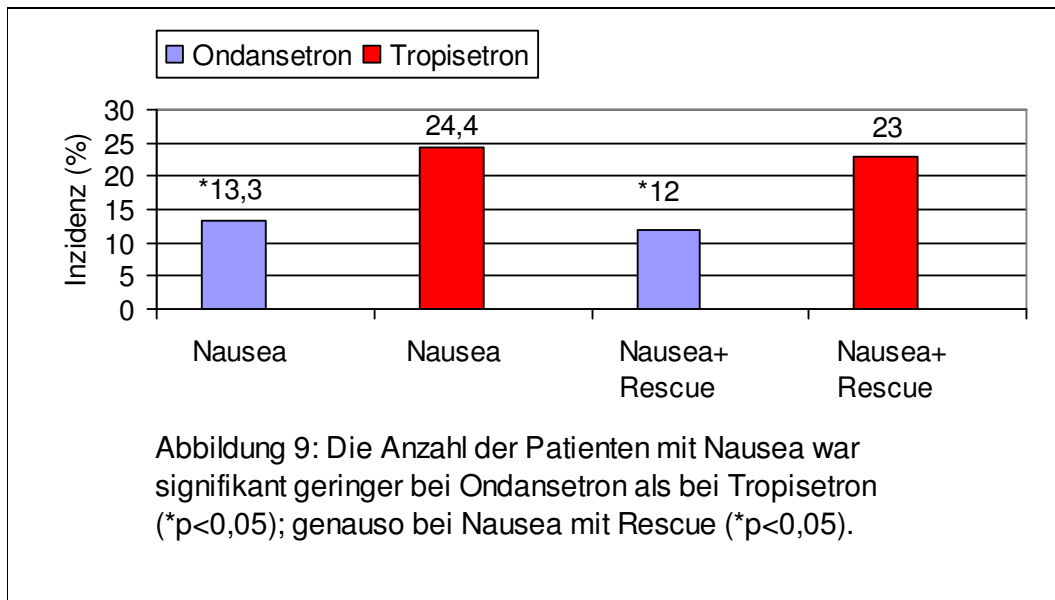
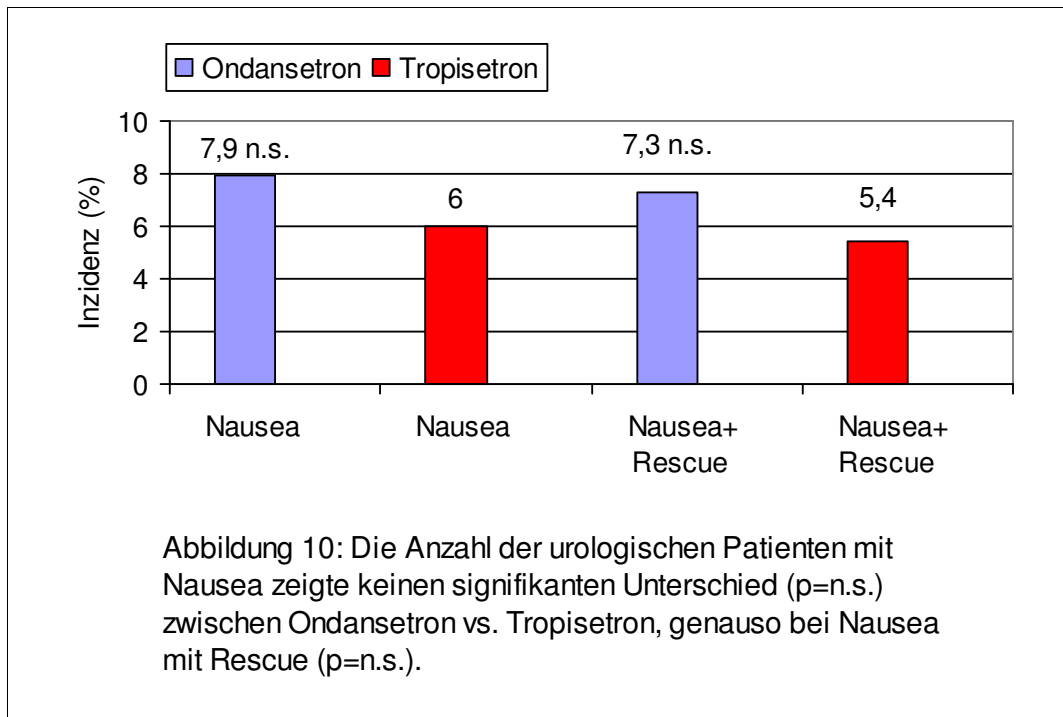


Abbildung 9: Die Anzahl der Patienten mit Nausea war signifikant geringer bei Ondansetron als bei Tropisetron ($*p < 0,05$), genauso bei Nausea mit Rescue ($*p < 0,05$).

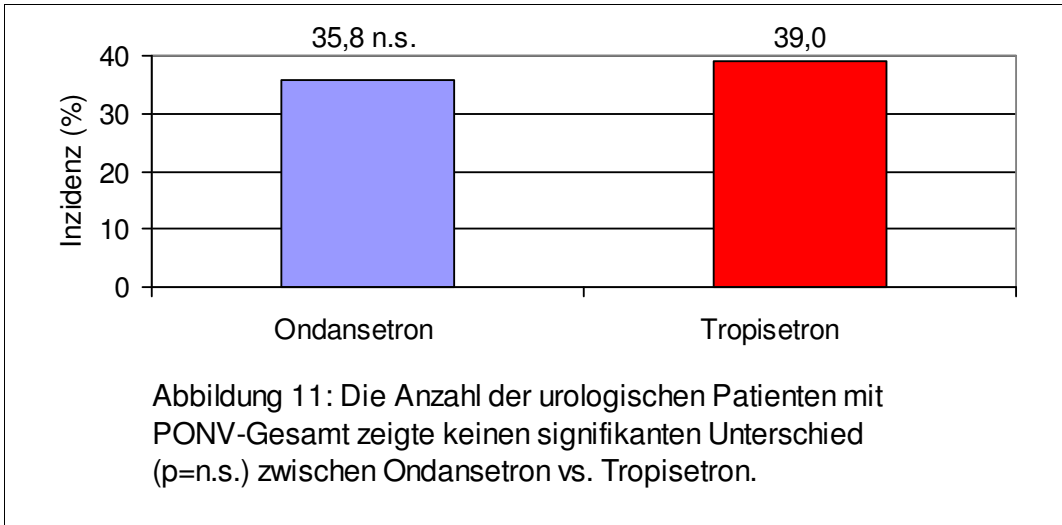
4.5.3 Urologie

Auch im urologischen Kollektiv wurden Ondansetron und Tropisetron im Hinblick auf PONV-Gesamt, postoperative Nausea als alleiniges Ereignis, Nausea und antiemetische Therapie, Nausea und Emesis, Nausea und Emesis mit einer anschließenden antiemetischen Therapie im Aufwachraum und auf den versorgenden peripheren Stationen untersucht. Bei dieser Berechnung fanden sich keine signifikante Unterschiede zwischen den Ondansetron- und Tropisetron-Gruppen. Die Abbildung 10 zeigt als Beispiel die Daten der Analyse

der beiden Prophylaxe-Gruppen im Bezug auf Nausea und Nausea mit einer anschließenden Rescue-Medikation im AWR.



Der direkte Vergleich zeigte im urologischen Kollektiv keine signifikanten Differenzen. Auch die Untersuchung des Ereignisses „PONV-Gesamt“ brachte keinen signifikanten Unterschied mit sich. Als PONV-Gesamt wurde jedes PONV-Ereignis (Nausea und/oder Emesis mit oder ohne Rescue) unabhängig vom zeitlichen Auftreten (AWR und/oder Station) definiert (Abbildung 11).



5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde Ondansetron versus Tropisetron an insgesamt 573 Hochrisiko-Patienten verglichen. Die zwei 5-HT₃-Antagonisten wurden im Rahmen zweier Anwendungsbeobachtungen als orale antiemetische Prophylaxe-Medikationen verabreicht. Alle Patienten wurden an Hand des MEGA-Scores selektiert und in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. Die Patienten unterzogen sich einem abdominellen oder urologischen Eingriff. Die Endpunkte wurden vor Beginn der Anwendungsbeobachtung als Übelkeit, Übelkeit und Erbrechen und eine erfolgte Rescue-Medikation definiert.

In diesen Patientenkollektiven der beiden Anwendungsbeobachtungen von Ondansetron und Tropisetron wurden signifikante Unterschiede nur im Abdominalbereich beim Vergleich von PONV-Gesamt, postoperativer Übelkeit als alleinigem Ereignis im Aufwachraum (AWR) und einer anschließend erfolgten antiemetischen Therapie festgestellt.

Die Reduktion von PONV-Gesamt und postoperativer Übelkeit in der Ondansetron-Gruppe belegt eine bessere antiemetische Wirkung von Ondansetron gegenüber Tropisetron. Die statistische Analyse zeigte hier einen signifikanten Unterschied von PONV-Gesamt mit 43,4 % bei Ondansetron versus 63,7% bei Tropisetron ($p < 0,01$). Der signifikante Unterschied bei postoperativer Übelkeit im Aufwachraum lag bei 13,3% bei Ondansetron versus 24,4% bei Tropisetron ($p < 0,05$).

Die Halbwertszeit von Ondansetron ist zwar kürzer als die von Tropisetron, dennoch konnte ein klinisch günstigeres Ergebnis für Ondansetron dokumentiert werden. Diese Ergebnisse könnten mit dem durchschnittlich höheren Alter der Patienten in der Ondansetron-Gruppe versus Tropisetron-Gruppe (57 Jahre vs. 51Jahre) zusammenhängen. *Pritchard et al.* untersuchten in einer randomisierten Studie die Pharmakokinetik von 8 mg Ondansetron p.o. an gesunden Probanden im Alter von 61 bis 74 Jahren (Gruppe 1) und 75 bis 82 Jahren (Gruppe 2) im Vergleich zu einer dritten Gruppe von jungen erwachsenen Probanden im Alter von 19-40 Jahren. Sie konnten in dieser

Studie nachweisen, dass mit zunehmendem Alter die Halbwertszeiten (Gruppe 3: 3,4 h, Gruppe 1: 4,5 h und Gruppe 2: 5,4 h) sowie die Bioverfügbarkeit (Gruppe 3: 57%, Gruppe 1: 61% und Gruppe 2: 69%) ansteigen. Aufgrund von Funktionsreduktionen der Leber und der Nieren sei der „First-Pass-Effekt“ reduziert und die Clearance vermindert [61]. Der Anteil von Ondansetron, der unverändert am Wirkort zur Verfügung steht, also die Bioverfügbarkeit, steigt somit signifikant mit zunehmendem Alter und könnte eine überlegene Wirksamkeit bei älteren Patienten erklären.

Analysiert man die Daten nach dem Erfordernis einer Rescue-Medikation, so wird deutlich, dass in der Tropisetron-Gruppe mehr Rescue-Medikation verabreicht wurde. Dies war der Fall im Kollektiv der Abdomenchirurgie nach einem Nausea-Ereignis im AWR (Ondansetron 12% versus Tropisetron 23% $p < 0,05$) und wäre ein Hinweis darauf, dass die Tropisetron-Prophylaxe weniger wirksam ist als eine Prophylaxe mit Ondansetron. Ein weiterer möglicher Beleg hierfür ist die Analyse der Subgruppe der Patienten mit einer langen Anästhesiedauer des Abdomenkollektives, welche im Folgenden näher betrachtet wird (siehe S. 52).

Der direkte Vergleich der zwei Prophylaxeregime für PONV-Gesamt im urologischen Kollektiv hat gezeigt, dass es zwischen beiden Vertretern der 5-HT₃-Antagonisten keine signifikanten Unterschiede gab (Ondansetron: 35,8% vs. 39%). Auch die Untersuchung der übrigen Endpunkte zeigte in diesen Kollektiven keine signifikanten Unterschiede (Nausea: Ondansetron 7,9% vs. Tropisetron 6%, Nausea und Rescue: 7,3% vs. 5,4%). Beide Antiemetika wurden oral in einer Dosis von 8 mg bei Ondansetron und 5 mg bei Tropisetron präoperativ verabreicht. Das Kollektiv der Urologie war statistisch weitgehend homogen, so dass ein deskriptiver Vergleich der beiden Prophylaxeregimes möglich war. Es waren insbesondere keine Unterschiede in der Altersstruktur der beiden Medikamentengruppen zu registrieren. Die Ergebnisse zeigen, dass Ondansetron bei diesem homogenen Kollektiv eine ebenso gute antiemetische Wirksamkeit aufweist wie Tropisetron. Obwohl Tropisetron, wie bereits angegeben, eine längere Halbwertszeit hat, zeigte sich bei Patienten dieses Kollektivs keine bessere prophylaktische Wirkung.

Durch eine weitere Betrachtung des Abdomenkollektives und deren Subgruppen-Analyse ließen sich folgende Ergebnisse ableiten:

Die Patienten mit Ondansetron- und Tropisetron-Prophylaxe unterscheiden sich in zwei der PONV relevanten Einflussfaktoren voneinander, nämlich in der Anästhesiedauer (in der Ondansetron-Gruppe Mittelwert: 283 Minuten versus 242 Minuten in der Tropisetron-Gruppe) und PONV in der Anamnese (39,8% Ondansetron-Gruppe versus Tropisetron-Gruppe 54,8%). Die hieraus gebildeten Patientengruppen wurden jeweils mit den Endpunkten dieser Anwendungsbeobachtung korreliert.

Nur in der Subgruppe der nach Anästhesiedauer eingeteilten Patienten der Abdomenchirurgie konnten signifikante Unterschiede im Bezug auf die Endpunkte festgestellt werden. Bei den Patienten, welche nur bis zum Aufwachraum beobachtet wurden, war das Auftreten von Übelkeit als alleiniges Ereignis mit einer anschließenden Rescue-Medikation signifikant unterschiedlich. Hier wurde in der Tropisetron-Prophylaxegruppe häufiger postoperative Übelkeit vermerkt als in der Ondansetron-Prophylaxegruppe (Ondansetron: 11,5% vs. Tropisetron: 26%, $p < 0,01$). Die Verabreichung einer anschließenden Rescue-Medikation zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied mit 9,7% vs. 24,4%, $p < 0,01$. Die Analyse der Patienten sowohl im Aufwachraum als auch auf den versorgenden Stationen konnten signifikante Unterschiede bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen und PONV-Gesamt beobachtet werden. Bei diesen Patienten konnte das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen mit einem Prozentsatz von 11,8 in der Ondansetron- und 19,7 in der Tropisetron-Prophylaxegruppe beobachtet werden ($p < 0,05$). Die signifikanten Unterschiede für PONV-Gesamt lagen bei 42,1% in der Ondansetron-Gruppe versus 65,4% in der Tropisetron-Gruppe ($p < 0,001$). Wie schon oben erwähnt, lag in der Ondansetron-Prophylaxegruppe eine längere Anästhesiedauer vor als in der Tropisetron-Prophylaxegruppe. Obwohl dadurch in der Ondansetron-Gruppe das Risiko ein PONV-Ereignis zu erleiden höher lag, zeigte sich in dieser Patientengruppe eine bessere antiemetische Wirkung als in der Tropisetron-Gruppe. Auch diese Ergebnisse verdeutlichen eine bessere prophylaktische Wirkung von Ondansetron im

Gegensatz zu Tropisetron. Anhand des *MEGA-Scores* wird eine Anästhesiedauer über 120 Minuten bei Männern und über 180 Minuten bei Frauen als ein Risikofaktor für das Auftreten von einem PONV-Ereignis betrachtet (Kapitel 2.4 Risikoscores für PONV). Auch in der Literatur wird eine lange Anästhesiedauer als ein relevanter Einflussfaktor auf ein PONV-Ereignis angesehen. Im Rahmen einer prospektiven Studie, durchgeführt von *Apfel et al.*, erhielten insgesamt 2220 Patienten eine Inhalationsanästhesie ohne antiemetische Prophylaxe. 162 von ihnen unterzogen sich einer elektiven abdominalen Operation mit einem Anteil von 56% an weiblichen Patienten und einer ASA-Klassifikation von III. Die Autoren stellten fest, dass mit zunehmender Narkosedauer die Erbrechensinzidenz anstieg. Die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Eingriffen über 240 Minuten betrug 22% bei Männern und 45% bei Frauen. Während die PONV-Inzidenz unter 120 Minuten bei Männern nur 7% und bei Frauen unter 180 Minuten 33% war. [8]. Eine ausgiebige Literaturrecherche brachte allerdings keine zufrieden stellende Erklärung des pathophysiologischen Einflusses einer längeren Anästhesiedauer auf PONV. Lediglich der statistische Beweis wurde von mehreren Autoren dargelegt [8, 73, 47].

Man könnte dieses Ergebnis auch so interpretieren, dass Tropisetron p.o. in einer Dosis von 5 mg zur präoperativen Prophylaxe von PONV bei Hoch-Risikopatienten mit einer langen Anästhesiedauer in der Abdomenchirurgie weniger geeignet ist als Ondansetron.

Im urologischen Patientenkollektiv unterschieden sich die beiden Prophylaxe-Gruppen signifikant in der Anästhesiedauer (in der Ondansetron-Gruppe Mittelwert 232 versus Tropisetron-Gruppe 256 Minuten) und der Geschlechterverteilung (Ondansetron-Gruppe Männer 92,2% versus Tropisetron Männer 83,8%, und Frauen 7,8% versus 16,2%). Eine weitere Analyse dieser signifikant unterschiedlichen Subgruppen zeigte keine Unterschiede im Bezug auf die Endpunkte.

Der in dieser Arbeit zu findende signifikante Unterschied zu Gunsten von Ondansetron im Bezug auf die Endpunkte Übelkeit sowie Übelkeit und

Erbrechen könnte pharmakokinetische und/oder pharmakodynamische Ursachen haben.

Nach *Gan et al.* weisen die Vertreter der 5-HT₃-Antagonisten per se keinen Unterschied in ihrer medizinischen Wirksamkeit auf. Ihre Unterschiede untereinander begründen sich durch die Darreichungsform, die Halbwertszeit, die verabreichte Dosis [28] und den Metabolismus [29] wie unten weiter ausgeführt. So könnte man in diesem Fall vermuten, dass eine orale Gabe in einer Dosis von 5 mg Tropisetron präoperativ zur Prophylaxe von PONV nicht ausreichend war, um bei Hoch-Risikopatienten das Auftreten von PONV zu vermeiden. Bezüglich der Darreichungsform ist Tropisetron sowohl oral als auch intravenös antiemetisch ausreichend wirksam. Als Ursache einer mangelnden Wirksamkeit kommt die Darreichungsform nicht in Frage. Dies zeigte eine kontrollierte Anwendungsbeobachtung mit 2315 Patienten von *Lipka et al.* 2003. In dieser Anwendungsbeobachtung wurden Hochrisiko-Patienten mit einer ASA-Klassifikation von I-IV eingeschlossen, die einen elektiven operativen Eingriff unter Allgemeinanästhesie hatten. Eine Gruppe der Patienten erhielten nach der Anästhesieeinleitung 2 mg Tropisetron i.v., die zweite Gruppe erhielt 5 mg Tropisetron präoperativ per os. Während die dritte Gruppe als Kontrollgruppe geführt wurde. Die PONV-Rate konnte anhand dieser AWB nach der oralen Prophylaxe signifikant gesenkt werden im Vergleich zur intravenösen Gabe (Keine Prophylaxe: 50%, Tropisetron 2 mg i.v.: 43% vs. Tropisetron 5 mg p.o. 38%) [50]. Zusammengefasst konnte die mangelnde Wirksamkeit von Tropisetron gegenüber Ondansetron in seiner relativ niedrigeren Dosierung begründet sein.

Es bleibt ebenfalls die Frage offen, ob die Patienten mit Tropisetron-Prophylaxe zufällig eine erhöhte CYP2D6-Enzymaktivität hatten, die eine schnellere Metabolisierung von Tropisetron zur Folge hätte. Denn Tropisetron wird überwiegend über die Komponente CYP2D6 des Cytochrom P450 Systems metabolisiert und nur zur 10% auch über die CYP3A4-Komponente. Es wurde eine breite Spanne der Enzymaktivität von CYP2D6 abhängig von der ethnischen Herkunft in der Literatur beschrieben. 2-4% der Nordeuropäer zählen zu den Personen, die eine hohe Aktivität dieses Enzyms aufweisen,

während z. B. bis zu 29% der Äthiopier zu diesen Personen zählen [29]. Dass bei Personen mit einer erhöhten Aktivität des CYP2D6 Enzyms und einer Prophylaxe mittels Tropisetron eine verminderte Wirksamkeit von Tropisetron im Vergleich zu Ondansetron zu finden ist, konnte in einer Studie von *Kaiser et al.* belegt werden [40]. Hier wurden allerdings Patienten mit chemotherapieinduziertem Erbrechen untersucht. Hierauf wurden die Patienten zuvor nicht untersucht und demzufolge auch nicht randomisiert. Zu einer gezielten und effektiven PONV-Prophylaxe könnte in einer genetischen Untersuchung der Hochrisiko-Patienten eine eventuelle Enzymaktivitätsänderung festzustellen sein. Dies könnte dann eine optimierte PONV-Prophylaxe ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Dauermedikation der Patienten nicht berücksichtigt. Es ist deshalb nicht auszuschließen, dass es zu Interaktionen zwischen Ondansetron und Medikamenten, welche den gleichen enzymatischen Abbauweg nutzen, gekommen ist. Hieraus könnte sich ein leichter Vorteil der Ondansetron-Gruppe begründen. Wirkstoffe, welche einen verzögerten Abbau von Ondansetron mit sich bringen würden, wären z. B. weit verbreitete Medikamente wie Omeprazol, Theophyllin, Verapamil, Codein, Nifedipin, Simvastatin, Amiodaron und der Konsum von Koffein.

Obwohl von Ondansetron eine kürzere Halbwertszeit im Vergleich zu Tropisetron bekannt ist, scheint es in der vorliegenden Anwendungsbeobachtung dennoch eine bessere antiemetische Wirkung aufzuweisen. Dies könnte in den verschiedenen chemischen Molekularstrukturen der beiden Medikamente und der daraus resultierenden unterschiedlichen Bindungseigenschaften von Ondansetron und Tropisetron an den Serotonin-Rezeptoren begründet sein. Ondansetron blockiert kompetitiv neben dem 5-HT₃-Rezeptor auch die 5-HT_{1B}-, 5-HT_{1C}- und Opiod- μ -Rezeptoren [29,31]. Diese Eigenschaft kann eine stärkere antiemetische Potenz bedeuten.

Statistische und methodische Überlegungen bestätigen und relativieren den beschriebenen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit von Ondansetron und Tropisetron.

Aufgrund der identischen Einschlusskriterien sind die Patientenkollektive der beiden Anwendungsbeobachtungen weitestgehend vergleichbar. Auch statistisch konnte die hohe Homogenität der beiden Kollektive nachgewiesen werden. Die Kollektive der Abdominalchirurgie und der Urologie haben in den Faktoren Anamnese und Anästhesieverfahren eine sehr gut vergleichbare Verteilung.

Die relativ hohe Anzahl an Patienten machte eine statistisch aussagekräftige Auswertung der Anwendungsbeobachtung möglich.

Postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen unterliegen zahlreichen Einflussfaktoren. Lediglich sechs Kriterien wurden durch den benutzten Mega-Score zur Aufnahme von PONV-Hochrisikopatienten in diese Anwendungsbeobachtung abgefragt. Es wurden entweder Patienten mit PONV-Anamnese als einzige Eigenschaft oder Patienten mit vier von fünf Risikofaktoren eingeschlossen. Über diejenigen Patienten, die das Kriterium „PONV-Anamnese“ erfüllten, lagen keine genauen Angaben über die früheren Operationen und/oder Anästhesieverfahren vor. Dies stellt ein weiteres Defizit dieser Arbeit dar, da nicht nachvollziehbar ist, aus welchen Gründen, operativen, anästhesiologischen oder individuellen, der Patient ein früheres PONV-Ereignis erlitten hat. Patienten, welche noch nie operiert worden waren und somit keine PONV-Anamnese aufwiesen wurden lediglich auf Grund der erwähnten fünf Kriterien beurteilt, womit keine sicher gerechtfertigte Einteilung in Hochrisiko- oder nicht Hochrisikopatient erfolgte. Eine Verzerrung der hier beobachteten Patientenstruktur ist somit möglich.

Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten bestehen aus einem Teil des Gesamtkollektives der Tropisetron-Prophylaxegruppe und das in dieser Anwendungsbeobachtung untersuchte Ondansetron-Kollektiv. Zwischen den beiden Anwendungsbeobachtungen lag eine relativ große Zeitspanne von mehreren Monaten. Diese zeitliche Trennung der beiden Anwendungsbeobachtungen könnte einen Einfluss auf das Ergebnis zur Folge haben. Es ist davon auszugehen, dass z. B. im Laufe der Zeit das registrierende Personal gewechselt wurde, dessen Einarbeitung, Motivation und

die damit verbundenen prä- und postoperativen Gegebenheiten Veränderungen unterlagen. Hier wäre eine parallel durchgeführte Anwendungsbeobachtung beider Prophylaxeregime weniger fehleranfällig gewesen.

Bei der Ausführung und Datenerhebung der Arbeit könnten zu verschiedenen Zeitpunkten Fehler unterlaufen sein. In den Prämedikationsgesprächen könnten Patienten als Hochrisiko-Patienten eingestuft worden sein, obwohl sie es nicht waren. Um diesen Fehler zu minimieren wurden die Daten der Patienten an Hand der Anästhesieprotokolle kontrolliert. Offen gebliebene Fragen wurden nachträglich im Gespräch mit den Patienten geklärt und evtl. fehlende Antworten ergänzt.

Durch schriftliche Anordnung auf dem Anästhesiebogen und zeitgleiche Verabreichung der Prophylaxe mit der übrigen Prämedikation wurde gewährleistet, dass die Patienten die Prophylaxe auch erhielten. Im Gespräch wurden die Patienten zusätzlich nach der Anzahl der ihnen präoperativ verabreichten Medikamente gefragt, um eine weitere Sicherheit zu haben, dass sie die Prophylaxe erhalten hatten.

Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass einige Patienten bei der postoperativen Visite die Frage nach Übelkeit und/oder Erbrechen falsch bejaht oder verneint haben. Auf Grund der operativen und anästhesiologischen Belastungen, z.B. wegen eines möglichen Narkosemittelüberhanges, kann es bei einzelnen Patienten zu einer Erinnerungslücke und/oder zu einer verzerrten Wahrnehmung gekommen sein. Aus diesem Grunde wurde in die Dokumentationen des Pflegepersonals in der Patientenakte eingesehen und alle Angaben zur einem PONV-Ereignis erfasst. Hier wurden jegliche Bemerkungen zu einem PONV-Ereignis und/oder eine Verabreichung eines Antiemetikums postoperativ als ein eingetroffenes Ereignis bewertet.

Bei der Dokumentation einer postoperativen Übelkeit und/oder eines postoperativen Erbrechens waren mehrere Personen beteiligt. Es ist nicht auszuschließen, dass z.B. im Aufwachraum ein allgemeines Unwohlsein eines

Patienten durch das Aufwachraumpersonal fälschlicherweise als Übelkeit interpretiert wurde. Durch ein ständiges Wechseln des betreuenden Personals könnten Informationen gar nicht oder nur unzureichend weitergeleitet und/oder dokumentiert worden sein. Aufgrund einer mangelnden Motivation zur Dokumentation von PONV sind möglicherweise nicht alle aufgetretenen PONV-Ereignisse notiert worden.

Dies gilt ebenfalls für eine erfolgte oder nicht erfolgte Rescue-Medikation. Es ist nicht immer nachzuvollziehen, ob die dokumentierten Rescue-Medikationen von den Patienten auch tatsächlich eingenommen wurden.

Bei der Festlegung der Anästhesiedauer können die dokumentierten Zeiten falsch eingeschätzt bzw. falsch eingetragen sein, welches eine Heterogenität der Kollektive mit sich bringen könnte.

In der Ondansetron-Gruppe wurden alle für die Anwendungsbeobachtung wichtigen Patienteninformationen aus den Anästhesieprotokollen mit den Krankenakten verglichen. Auch die in das statistische Programm eingegebenen Patientendaten wurden noch einmal mit Hilfe der archivierten Anästhesieprotokolle kontrolliert. Somit konnten z. B. Eingabe- und/oder Übertragungsfehler weitgehend vermieden werden.

Vorteilhaft war es, dass alle Patienten postoperativ von der Doktorandin in einem Zeitraum von frühestens 24 Stunden nach der Operation persönlich visitiert wurden, so dass sie die vorgegebenen Fragen an die Patienten gezielt und einheitlich stellen konnte. Außerdem konnte sie durch gezieltes Nachfragen eventuell falsche Angaben korrigieren. Fehlende Daten, wie z.B. Raucherstatus, konnten ebenfalls auf diese Weise direkt von der Doktorandin ergänzt werden. Durch das Einhalten dieses Zeitraumes postoperativ konnte eine mögliche Erinnerungslücke unabhängig von einer eventuellen Anästhesieüberhanges klein gehalten werden. Allerdings birgt dieser Ablauf das Risiko, dass Fehler in der Durchführung der Untersuchung durch die durchführende Person nicht aufgedeckt und/oder wiederholt werden. Eine

Kontrolle durch eine weitere, unabhängige Person wäre für eine nächste Untersuchung wünschenswert.

Zur Feststellung einer reduzierten Inzidenz von PONV unter prophylaktischer Gabe von Ondansetron per os im Vergleich zur Inzidenz von PONV unter prophylaktischer Gabe von Tropisetron per os sollte eine Untersuchung idealerweise als randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie an standardisierten operativen Eingriffen und Anästhesien durchgeführt werden. Zwischen den Studiengruppen sollten alle Risikofaktoren gleich verteilt sein. Die hier dargestellte Untersuchung ist eine Anwendungsbeobachtung (AWB). Eine Intervention im Sinne einer Standardisierung erfolgte nicht. Ein Vergleich im Hinblick auf eine Verallgemeinbarkeit ist dadurch fehlerbehaftet, dass die beiden Kollektive weder randomisiert gebildet noch parallel erhoben wurden.

Im nichtmedizinischen Bereich liegt ein Vorteil von Ondansetron in den geringeren Kosten im Vergleich zu Tropisetron (N1, 8mg: ab111,37 € vs. N1, 5mg: 135,86 €) [65]. Der wirtschaftliche Nutzen einer Prophylaxe von postoperativen Komplikationen im Sinne einer Vermeidung der hier beobachteten Endpunkte kann jedoch nur schwer beurteilt werden. Außerhalb der Organisationsstrukturen einer Klinik, ist der Effekt auf eingesparte Liegezeiten, reduzierte Personalkosten und zusätzliche Medikation und Material nur schwer zu berechnen.

Die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtungen belegen, dass eine antiemetische Prophylaxe bei Hochrisiko-Patienten sinnvoll ist. Nach hier gezeigten besseren Ergebnissen von Ondansetron gegenüber Tropisetron sollte dieses Medikament für eine Prophylaxe von PONV bevorzugt eingesetzt werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die antiemetische Wirkung von Ondansetron 8 mg oral mit Tropisetron 5 mg oral in prophylaktischer Gabe bei PONV-Hochrisiko-Patienten zu vergleichen. Das hierfür untersuchte Kollektiv bestand aus 573 Patienten, die sich einer elektiven Operation unter Allgemeinanästhesie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unterzogen. 258 Patienten hatten einen operativen Eingriff in der Abdominalchirurgie. 40 Patienten der Prophylaxe-Gruppe mit Ondansetron wurden nur bis zum Aufwachraum in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen, während die Daten von 83 Patienten sowohl im AWR als auch auf den peripheren Stationen gesammelt wurden. 315 Patienten hatten einen urologischen Eingriff. Hier wurden 54 Patienten der Ondansetron-Gruppe nur bis zum Aufwachraum in die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen. Weitere 125 wurden auch auf den peripheren Stationen beobachtet.

Im Kollektiv der Patienten mit einer Ondansetron-Prophylaxe wurde eine PONV-Rate von 44,2% beobachtet. Im Kollektiv der Tropisetron-Gruppe betrug die PONV-Inzidenz 51,3%.

Die PONV-Raten wurden getrennt nach Operationsgebieten und nach Auftreten im AWR und auf den peripheren Stationen berechnet. Es zeigten sich bei der Korrelationsanalyse nur in der Abdomen Chirurgie signifikante Unterschiede. Dies betraf die PONV-Gesamt Raten (Ondansetron 43,4% versus Tropisetron 63,7%), Nausea als alleiniges Ereignis im Aufwachraum (13,3% versus 24,4%) und Nausea mit einer anschließenden Rescue-Medikation im Aufwachraum (12% versus 23%). In der Urologie traten hingegen keine signifikanten Unterschiede auf.

Ondansetron scheint in der Dosis von 8 mg oral in einer Population von Hochrisiko-Patienten in der Abdominalchirurgie das effektivere prophylaktische Antiemetikum darzustellen. In der Urologie gibt es keinen Unterschied zu Tropisetron.

7 Literaturverzeichnis

1. Alon E, Biro P, Lenzlinger PM, Atanassoff PG. Ondansetron als Prophylaxe für postoperative Übelkeit und Erbrechen: Eine prospektive, randomisierte Doppelblind-Vergleichsstudie mit Droperidol. *Anaesthesist* 1994; 43: 500-503
2. Andersen R, Krohg K. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23: 366
3. Andrews PLR, Davis CJ, Binham S, Davidson HIM, Hawthron J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 325-345
4. Andrews PLA. Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 24-29
5. Anonymous. Nausea and Vomiting after general anaesthesia. *Lancet* 1989; 1: 651-652
6. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel P, Sefrin P et al. A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesth Scand* 1998; 42: 495-501
7. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N. The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 502-509
8. Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, Grundt D, Usadel J, Sefrin P, Roewer N. Postoperatives Erbrechen: ein Score zur Voraussage des Erbrechensrisikos nach Inhalationsanaesthesien. *Anaesthesist* 1998; 47: 732-740
9. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Grein CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: Conclusion from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700
10. Apfel CC, Roewer N. Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Anaesthesist* 2000; 49: 629-642
11. Apfel CC, Kranke P, Goepfert C, Rauch S, Lengler R, Papenfuß T, Greim CA, Sefrin P, Roewer N. Volatile anaesthetics are the main cause for early postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2001; 88: 659-668

12. Apfel CC, Stoecklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 485-500
13. Beattie WS, Lindblad T, Buckley DN, Forrest JB. The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. *Can J Anaesth* 1991; 38: 298-302
14. Belville JW, Bross DJ, Howland WS. Postoperative nausea and vomiting IV: factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1960; 21: 186-193
15. Biedler A, Wilhelm W. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 1998; 47: 145-158
16. Code et al. Pyloric and duodenal motor contributions to duodenogastric reflux. *Scand J Gastroenterol* 1984; 92: 13-16
17. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia, morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 1990; 70: 251
18. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factor for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78: 7-16
19. Davis PJ, McGowan FX, Landsman I, Maloney K, Hoffmann P. Effect of antiemetic therapy on recovery and hospital discharge time. A double-blind assessment of ondansetron, droperidol, and placebo in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 956-960
20. Davies RM. Some factors affecting the incidence of postanaesthetic vomiting. *BMJ* 1941; 2: 578
21. Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Wawaldar RW. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1996; 85: 1055-1062
22. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999; 88: 1370-1379

23. Dundee JW, Kirwan MJ, Clarke RS. Anaesthesia and premedication as factors in postoperative vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1965; 9: 223-231
24. Eberhard LH, Morion AM, Felbinger TW, Falkner Y, et al. Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed-Schmerzther* 1998; 33: 545-551
25. Eberhard L, Högel J, Seeling W, Staack A, et al. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 480-488
26. Fujii Y. The utility of antiemetics in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy. *Curr Pharm Des*, 2005; 11: 3173-3183
27. Gan T, Sloan F, Dear Gde L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2001; 92: 392-400
28. Gan T, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Watcha M. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71
29. Gan T. A Review Article. Selective Serotonin 5-HT₃ Receptor Antagonists for Postoperative Nausea and Vomiting. Are They All the Same? *CNS Drugs* 2005; 19: 226-238
30. Golembiewski J, Chernin E, Chopra T. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1247-1260
31. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs*. 1998; 55: 173-89
32. Habib AS, El-Moalem HE, Gan T. The efficacy of the 5-HT₃ receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethason. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2004; 51: 311-319

33. Hammas B, Thörn S-E, and Wattwil M. Superior prolonged antiemetic prophylaxis with a fourdrug multimodal regimen-comparison with propofol or placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 232-237
34. Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 1994; 49: 30-33
35. Hovorka J, Kortilla K, Erkola O. Nitrous Oxide does not increase the incidence of nausea and vomiting after gynecological procedures. *Can J Anaesth* 1989; 36: 145-148
36. Hovorka J, Kortilla K, Erkola O. Gastric aspiration at the end of anaesthesia does not decrease postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 58-61
37. Jakobsson L, Davidson S, Andreen M, Westgreen M. Opioid supplementaion to propofol anaesthesie for outpatient abortion: a comparison between alfentanil fentanyl and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 767-770
38. Jenkins et al. Central mechanismus of vomitinh related to catecholamine response. Anaesthetic implication. *Can Anaesth Soc J* 1971; 18: 434
39. Jost U, Dorsing C, Jahr C, Hirschauer M. Propofol und postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen. *Anaesthesist* 1997; 46: 776-782
40. Kaiser R, Sezer O, Papies A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805-2811
41. Koivuranta M, Läärä E, Snare L und Alahuhta S. Survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-449
42. Koivuranta M, Läärä E, Ranta P, Ravaska P, Alahuhta S. Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery in women. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 42: 1273-1279
43. Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-449
44. Kortilla K, Hovorka J, Erkola O. Nitrous Oxide does not increase the incidence of nausea and vomiting after isoflurane anaesthesia. *Anesth Analg* 1987; 66: 783-788

45. Kovac AL, O'Connor T, Pearman M, et al. Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anaesth* 1999; 11: 453-459
46. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 238–244
47. Krier C, Kochs E, Buzello W, Adams H-A. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *AINS- (Anästhesiologie - Intensivmedizin - Notfallmedizin - Schmerztherapie)*, Thieme-Verlag, Stuttgart, Anästhesiologie 2001; Band 1: 762-772
48. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 245-325
49. Lipka F, Wappler F, Leuwer R, Schulte am Esch J. Postoperative Übelkeit und Erbrechen in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Pathophysiologie, Therapie und Prophylaxe. *Laryngo Rhino Otol* 2002; 81: 725-731
50. Lipka F, Wappler F, Scholz J. How Effective Is an Antiemetic Prophylaxis with an Oral Administration of Tropisetron by Patients with a High-Risk for PONV? *Anesthesiology* 2003; 99: A1294
51. Mayr A und Kerger H. Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der Postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens. *Anästhesiol Intensivmed.* 1999; 40: 202-206
52. Melnick BM, Johnson LS. Effects of eliminating nitrous oxide in outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67: 982-984
53. Muir JJ, Warmer MA, Offord KJ, Buck CF, Harper JV, Kunkel JE. Role of nitrous oxide and other factors in nausea and vomiting. A randomized and blinded prospective study. *Anesthesiology* 1987; 66: 513-518
54. Naguib M, Bakry AK, Khashim M, Channa A, Gamma M, et al. Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron and metoclopramide in patients, double-blind comparison with placebo. *Can J Anaesth* 1992; 43: 226-231
55. Orkin F. What do Patients want? Preferences for immediate postoperative recovery. *Anesth Analg* 1992; 74: 225

56. Palacios JM, Wamsley JK, Kuhar HJ. The distribution of histamine H1-receptors in the rat brain: an autoradiographic study. *Neuroscience* 1981; 6: 15-17
57. Palazzo MG, Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: Etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 178-187
58. Palazzo M, Evans R. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 1993; 70: 135-140
59. Patakay AO, Kitz DS, Andrews RW, Lecky JH. Nausea and vomiting following ambulatory surgery: are all procedures created equal? *Anesth Analg* 1988; 67: 163
60. Peach MJ, Pavy TJG, Evans SF. Single dose prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after abdominal surgery: ondansetron versus droperidol. *Anaesth Intensive care* 1995; 23: 548-554
61. Pritchard JF, Bryson JC, Kernodle AE, Benedetti TL. Age and gender effects on ondansetron pharmacokinetics: Evaluation of healthy aged volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 51-55
62. Ranta P, Nuutinen L, Laitinen J. The role of nitrous oxide in postoperative nausea and recovery in patients undergoing upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 53: 339-341
63. Rauch S, Apfel CC, Goepfert C, Symken M, Sefrin P, Roewer N. Rauchen als protektiver Faktor postoperativen Erbrechens in einer kontrollierten Studie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997; 32: 129
64. Riding JE. Postoperative vomiting. *Proc Royal Soc Med* 1960; 53: 671-677
65. Rote Liste® Service GmbH Frankfurt/Main 2008
66. Rowbothan D. Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 46-59
67. Rowley MP, Brown TCK. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive care* 1982; 10: 309
68. Rust M, Katarrov, Lange R, et al. Is postoperative nausea and vomiting a problem? Complaints-ranking by gynecological patients. 9th European Congress of Anaesthesiology, Jerusalem 1994; A 400

69. Rust M. Intravenous administration of ondansetron vs. metoclopramid for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesist* 1995; 44: 288-290
70. Scuderi P, Wetchler B, Sung YF, Mingus M, Dulen S, Claybon L, Leslie J, Talke P, Apfelbaum J, Shaifi-Azad S, Williams MF. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology* 1993; 78: 15-20
71. Scuderi P, D'Angelo R, Harris L, Mims GR, Weeks DB, James RL. Small-dose-propofol by continuous infusion does not prevent postoperative vomiting in females undergoing outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 1997; 84: 71-75
72. Sengupta P, Plantevin OM. Nitrous oxide and day-case laparoscopy: effects on nausea, vomiting and return to normal activity. *Br J Anaesth* 1988; 60: 570-573
73. Simanski Ch, Waldvogel HH, et al. Postoperative Nausea und Emesis (PONV). Klinische Bedeutung, Grundlagen, Prophylaxe und Therapie. *Chirurg* 2001; 72: 1417-1426
74. Smessaert A, Schehr CA, Artusio JF. Nausea and vomiting in the immediate postanesthetic period. *JAMA* 1959; 170: 2072-2076
75. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS, Begent RHJ. A phase I/II study of the 5-HT₃ antagonist GR38032F in the anti-emetic prophylaxis of patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25: 291-294
76. Snow J. On narcotism by the inhalation of vapours. Facsimilie 1991
77. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anesthesia vs. omitting nitrous oxide vs. total i.v. anaesthesia with propofol. *Br J Anaesth* 1997; 78: 256-259
78. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997; 78: 247-255

79. Treisman M. Motion sickness: an evolutionary hypothesis. *Science* 1977; 197: 439
80. Ulsamer B, Doenicke A, Laschat M. Propofol im Vergleich zu Etomidat zur Narkoseeinleitung. *Anaesthesist* 1986; 35: 535-542
81. Unkel W, Peters J. Postoperative Nausea und Erbrechen: Mechanismen und Behandlung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 533-544
82. Van den Berg AA, Lambourne A, Clyburn PA. the oculo-emetic reflex. A rationalisaion of postophthalmic anaesthesia vomiting. *Anaesthesia* 1998; 44: 110-117
83. Vance JP, Neill RS, Norris W. The incidence and aetiology of postoperative vomiting in a plastic surgery unit. *Br J Plast Surg* 1973; 26: 336
84. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its Etiology, Treatment and Prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 161-162
85. Wijk van M, Smallhout B. A postoperative analysis of the patients' view of anaesthesia in a netherlands teaching hospital. *Anaesthesia* 1990; 45: 679-682
86. White PF, Shafer A. Nausea and vomiting: causes and prophylaxis. *Semin Anesth* 1988; 6: 300-308

8 Anhang

Patientenfragebogen

Datum: Uhrzeit: Signatur:

KG-Nr.:

Patientenfragebogen

Zeitraum nach dem Aufwachraum bis zum Ende des 24 - Stunden-Intervalls

- | | | | |
|---|--------------------------------|--|---|
| War Ihnen nach Verlegung auf die Station übel oder mußten Sie würgen? | Ja
<input type="checkbox"/> | Nein
<input type="checkbox"/> | Nein, aber Eintrag in Krankenakte
<input type="checkbox"/> |
| Haben Sie erbrochen? | Ja
<input type="checkbox"/> | Nein
<input type="checkbox"/> | Nein, aber Eintrag in Krankenakte
<input type="checkbox"/> |
| Haben Sie Medikamente gegen Übelkeit/Erbrechen erhalten? | Ja
<input type="checkbox"/> | Nein
<input type="checkbox"/> | Nein, aber Eintrag in Krankenakte
<input type="checkbox"/> |
| Falls ja, haben Ihnen diese Medikamente geholfen? | Ja
<input type="checkbox"/> | Nein
<input type="checkbox"/> | |
| Waren Sie mit der Anästhesie zufrieden? | Ja
<input type="checkbox"/> | Nein
<input type="checkbox"/> | |
| Rauchen Sie? Falls ja, was rauchen Sie und wieviel pro Tag? | <input type="checkbox"/> | Nichtraucher
Raucher | |
| Trinken Sie Alkohol? Falls ja, was trinken Sie und wie oft? | <input type="checkbox"/> | bis 0,4l Wein oder 1l Bier / Tag
Abusus | |

Antiemetika auf Station Ja Nein

Opioide / Analgetika auf Station Ja Nein

ASA-Klassifikation

American Society of Anesthesiologists: Amerikanische Gesellschaft der Anästhesisten. Diese Klassifikation dient zur Einschätzung der Morbidität des Patienten, die mit steigendem Grad zunimmt.

ASA I	gesunder Patient
ASA II	leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA III	schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
ASA IV	schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation lebensbedrohlich für den Patienten ist
ASA V	Tod des Patienten mit oder ohne Operation innerhalb von 24 Stunden zu erwarten

9 Abkürzungen

ASA	American Society of Anesthesiologists
AWB	Anwendungsbeobachtung
AWR	Aufwachraum
BMI	Body Mass Index
bzw.	Beziehungsweise
CTZ	Chemorezeptortrigerzone
5-HT ₃	5-Hydroxytryptamin Subtyp 3
MEGA	„Minimizing Emesis and Nausea after General Anesthesia“
n	Anzahl
O.	Ondansetron
PONV	<u>P</u> ost <u>o</u> perative <u>N</u> ausea and <u>V</u> omiting
T.	Tropisetron
TIVA	<u>T</u> otal <u>I</u> ntravenöse <u>A</u> nästhesie
vs.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Dem emeritierten Prof. Dr. Dr. med. Jochen Schulte am Esch, ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf-Hamburg, für die Ermöglichung und die Unterstützung der Promotion.

Herrn Prof. Dr. med. Frank Wappler, jetzt Lehrstuhl der Anästhesiologie II der Universität Witten-Herdecke, für die Planungen, die Hilfestellung und Unterstützung, die dauernde Bereitschaft und Motivation und die weiterhin sehr freundliche Zusammenarbeit nach Berufung an die Universität Witten-Herdecke.

Frau Dr. med. Franziska Lipka für die Hilfestellung, Unterstützung und ständige Motivation.

Den zahlreichen Anästhesiologen und Pflegekräften der Anästhesiologischen Klinik, die im Verlauf der Arbeit die notwendige Dokumentation durchführten.

Mein herzlichster Dank gilt meiner geliebten Familie, meinem geliebten Ehemann, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre. Deshalb widme ich ihnen diese Arbeit.

Und auch wenn nicht namentlich danke ich hier jedem, der mich bisher begleitet und unterstützt hat.

11 Lebenslauf

12 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Roya Moazami-Benab