Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Vergleich von Effektivität und Nebenwirkungen einer kombinierten medikamentösen Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) mit Dexamethason und Granisetron vs. Dexamethason und Ondansetron

anhand
einer randomisierten, doppelverblindeten Multicenterstudie zur Analyse der Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine routinemäßige pharmakologische Prophylaxe erhalten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Lea Carlotta Tammen aus Hannover

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: **03.06.2022**

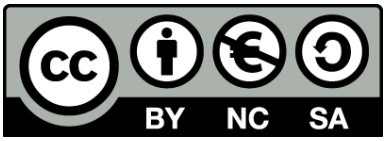
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. L. Eberhart

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. J. Beyer

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
http://archiv.ub.uni-marburg.de



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 1

Tabellenverzeichnis 3

Abbildungsverzeichnis 4

1 Einleitung 5

1.1 Stand der Forschung - PONV 6

1.1.1 Pathophysiologie 7

1.1.2 Modelle zur Risikoabwägung 10

1.1.3 Maßnahmen zur PONV-Prophylaxe 13

1.1.3.1 Antiemetika 13

1.1.3.2 Weitere Maßnahmen 22

1.1.4 Maßnahmen zur Therapie von PONV 23

1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit 23

2 Material und Methoden 25

2.1 P6NV-Studie 25

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien 26

2.1.2 Vorbereitung und Randomisierung 27

2.1.3 Perioperative Versorgung 28

2.1.4 Postoperative Versorgung 29

2.2 Statistik 31

2.2.1 Fallzahlberechnung 31

2.2.2 Statistische Auswertung 31

3 Ergebnisse 32

3.1 Patientenkollektiv 32

3.2 Koivuranta- und Apfel-Score 35

3.3 Analyse der PONV-Inzidenz 38

3.4 Analyse der Nebenwirkungen 45
3.5 PPP33-Analyse 46
3.6 Pharmakoökonomische Kostenanalyse 47
4 Diskussion 50
4.1 Schlussfolgerungen 50
4.1.1 Gruppenzusammensetzung 51
4.1.2 Koivuranta- und Apfel-Score 51
4.1.3 PONV-Inzidenz 52
4.1.3.1 Vergleich einer Monotherapie mit Granisetron vs. Ondansetron 54
4.1.3.2 Vergleich einer Kombinationstherapie 57
4.1.4 Nebenwirkungen 59
4.1.5 Patienteneinschätzung 60
4.1.6 Kosten 61
4.2 Kritische Hinterfragung 62
4.2.1 Studiendesign 62
4.2.2 Statistische Auswertung 64
4.3 Klinische Konsequenzen 65
4.4 Ausblick 67
5 Zusammenfassung 67
6 Summary 69
7 Literaturverzeichnis 72
8 Anhang 79
8.1 Studienprotokolle und Fragebögen 79
8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrenden 97
8.3 Danksagung 98

Abkürzungsverzeichnis

ARR	Absolute Risikoreduktion
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
NK_1-Rezeptor-Antagonisten	Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten
NNT	Number Needed to Treat
NRS	Numerische Rating-Skala
NTS	Nucleus tractus solitarii
OP	Operation
PIS	PONV Intensity Scale
p.o.	per os (peroral)
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting (Postoperative Übelkeit und Erbrechen)
PPP33	Patientenbeurteilung der perioperativen Phase
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RR	Relatives Risiko
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
SOP	Standard Operating Procedure
SPIS	Simplified PONV Impact Scale

TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
vgl.	vergleiche
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-HT_3-Antagonisten	5-Hydroxytryptamin-3-Antagonisten

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Apfel-Score 11
Tabelle 2: Koivuranta-Score 12
Tabelle 3: Gängige Antiemetika-Gruppen mit häufigsten Vertretern und Dosierungen 15
Tabelle 4: RR-Werte der häufigsten Medikamente für PONV und Nebenwirkungen ... 16
Tabelle 5: P6NV-Studien-Teilnehmer 32
Tabelle 6: Antiemetika-Kombinationen in der P6NV-Studie 32
Tabelle 7: Antiemetika-Dosierungen in der P6NV-Studie 33
Tabelle 8: Vergleich der Gruppenzusammensetzung zwischen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron" 35
Tabelle 9: Koivuranta- und Apfel-Score: Vergleich zwischen den Antiemetika-Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ 37
Tabelle 10: PONV-Inzidenz: „Dexamethason + Granisetron“ vs. „Dexamethason + Ondansetron“ 40
Tabelle 11: PONV-Therapie im AWR: eingesetzte Antiemetika in der P6NV-Studie 45
Tabelle 12: PONV-Therapie auf Station: eingesetzte Antiemetika in der P6NV-Studie. 45
Tabelle 13: Nebenwirkungs-Analyse: „Dexamethason + Granisetron“ vs. „Dexamethason + Ondansetron“ 46
Tabelle 14: PPP33-Analyse: „Dexamethason + Granisetron“ vs. „Dexamethason + Ondansetron“ 47
Tabelle 15: Kostenanalyse 49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie von PONV 8
Abbildung 2: PONV-Risiko nach Apfel-Score 11
Abbildung 3: PONV-Risiko nach Koivuranta-Score 12
Abbildung 4: PIS-Fragebogen aus dem Studienprotokoll 29
Abbildung 5: Koivuranta-Score – Verteilung 36
Abbildung 6: Apfel-Score – Verteilung 36
Abbildung 7: prognostiziertes PONV-Risiko 38
Abbildung 8: SPIS-Werte nach 2h und 24h insgesamt in der P6NV-Studie 39
Abbildung 9: Vergleich des durchschnittlichen 24h-SPIS-Wertes zwischen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ 41
Abbildung 10:Vergleich 24h-PONV (SPIS > 0) zwischen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ 42
Abbildung 11: prognostiziertes vs. tatsächliches PONV-Risiko 43
Abbildung 12: Vergleich der Gabe von Antiemetika im AWR 44
Abbildung 13: Vergleich der Gabe von Antiemetika auf Station 44
Abbildung 14: Kostenanalyse 50

1 Einleitung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) stellt ein ernstzunehmendes Problem in der postoperativen Phase von vielen Patient:innen[1] dar. Die Inzidenz für PONV wird bei Patienten, die operiert wurden und keine perioperative antiemetische Prophylaxe erhalten haben, mit ca. 30% angegeben (Gan et al. 2014). Bei Hochrisiko-Patienten beträgt die Inzidenz sogar bis zu 80% (Eberhart et al. 2003; Apfel et al. 1999). Durch multimodale Therapiestrategien, wie beispielsweise eine prophylaktische Gabe von Antiemetika und den Verzicht auf volatile Anästhetika, konnte die PONV-Inzidenz auf bis zu 10% gesenkt werden (Eberhart et al. 2003). Dennoch zeigt die Höhe dieser Inzidenz, dass PONV noch nicht eliminiert werden konnte und immer noch ein großes Problem in der postoperativen Phase darstellt.

Warum sollte die PONV-Prophylaxe weiterhin verbessert werden? Besonders hervorzuheben sind dabei die Aspekte Wohlbefinden und Zufriedenheit der Patienten, da diese wesentlich durch PONV beeinflusst werden. Eine Studie von Myles et al. aus dem Jahr 2000 kam zu dem Ergebnis, dass eine starke Korrelation zwischen der Patientenzufriedenheit und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen – wie beispielsweise Übelkeit und Erbrechen – besteht (Myles et al. 2000). Dies bestätigt sich auch dadurch, dass Patienten bereit sind zwischen 56 und 100 US$ zu bezahlen, um PONV zu vermeiden (Gan et al. 2001). Eberhart et al. untersuchten im Jahr 2002 vier Faktoren, die das postoperative Befinden von Patienten beeinflussen, und fanden heraus, dass 49% der Patienten PONV als den wesentlichsten Faktor angaben (gefolgt von Schmerzen: 27%, Wachheit: 13% und zusätzlichen Kosten: 11%) (Eberhart et al. 2002b).

Obwohl Komplikationen durch PONV selten auftreten, können sie doch erhebliche Folgen für die betroffenen Personen haben. So werden Komplikationen wie Dehydratation, Elektrolytstörungen, Nahtdehiszenzen und Aspiration beschrieben, besonders bei Patienten, deren Schutzreflexe durch die Narkotika nach der Operation herabgesetzt sind (Watcha & White 1992). Diese Komplikationen gilt es, genauso wie

[1] In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit nur die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Sie bezieht sich auf Personen jeglichen Geschlechts.

die Patientenunzufriedenheit, postoperativ zu vermeiden. „PONV wird daher auch treffend als das „big little problem“ der Anästhesie bezeichnet“ (Eberhart et al. 2003).

Neben diesen Aspekten führt PONV nicht nur zu einer schlechteren postoperativen Erholung der Patienten, sondern auch zu höheren Gesundheitskosten und bringt somit ökonomische Nachteile mit sich (Gan et al. 2014). Studien zeigten, dass PONV zu häufigeren und längeren unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalten, vor allem bei ambulanten Operationen, führt und dass eine verbesserte Prophylaxe diese Aufenthalte verringern oder sogar ganz verhindern kann (Fortier, Chung & Su 1998). Die Kosten für jede Episode von Übelkeit oder Erbrechen werden in einer Analyse von Eberhart et al. aus dem Jahr 2014 mit 31€ (± 22€) angegeben (Eberhart et al. 2014). Diese Kosten gilt es gegen die Kosten für eine antiemetische Prophylaxe abzuwägen. Berechnungen dazu von Hill et al. ergaben, dass die Prophylaxe von PONV kosteneffizient ist, da somit eine Therapie der möglichen Komplikationen, die durch PONV auftreten können, seltener nötig ist. Hill et al. schlussfolgern: „prophylactic antiemetic reduces overall PONV-related costs” (Hill et al. 2000). Eine effektive PONV-Prophylaxe verhindert zudem, dass mehr Pflegepersonal mit der Therapie der möglicherweise auftretenden Übelkeit und Erbrechen beschäftigt ist und nicht zur Pflege anderer Patienten bereitsteht. Eine höhere Personalbindung bietet ebenfalls ökonomische Nachteile, da möglicherweise mehr Personal eingestellt werden muss, um die Behandlung aller Patienten zu gewährleisten (Hill et al. 2000).

Obwohl schon seit den 90er-Jahren zum Thema PONV geforscht wird und viele neue prophylaktische Maßnahmen entwickelt wurden, beschäftigt die Reduktion der PONV-Inzidenz weiterhin Anästhesisten weltweit und ist noch immer ein wichtiges Thema.

1.1 Stand der Forschung - PONV

Die Prophylaxe und Therapie von PONV ist in zahlreichen Studien erforscht worden. Besonders in den letzten Jahren wurden immer mehr Erkenntnisse über die verschiedenen Antiemetika und ihre Effektivität gewonnen. Neuere antiemetische Medikamente – beispielsweise NK_1-Rezeptor-Antagonisten (unter anderem Aprepitant) – etablieren sich mittlerweile in der PONV-Prophylaxe. Gleichzeitig herrscht immer noch

Uneinigkeit bezüglich der optimalen Prophylaxe und jede Klinik entscheidet individuell, wie sie ihre PONV-Prophylaxe aufstellen will. Die Forschung zu den Ursachen von PONV zeigt weniger Erkenntnisse. Da bisher nicht vollständig geklärt ist, wie PONV genau entsteht, sind somit auch die Wirkmechanismen der einzelnen Antiemetika oft nicht gut verstanden. Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen von PONV erläutert, bevor die gängigen Risikoscores und Prophylaxe- bzw. Therapie-Maßnahmen beleuchtet werden.

1.1.1 Pathophysiologie

Um die Wirkmechanismen von antiemetogenen Substanzen zu verstehen, ist es hilfreich, sich die Entstehung von Übelkeit und Erbrechen genauer anzuschauen. Die genaue Pathophysiologie von PONV ist allerdings nicht vollständig geklärt. Die Area postrema in der Rautengrube im Hirnstamm gilt in der Literatur als das „Brechzentrum" des Gehirns, wobei eher davon ausgegangen wird, dass ein „central pattern generator" (Hornby 2001) existiert, der Afferenzen von vielen verschiedenen neuronalen Netzwerken erhält. Ein genaues anatomisches Zentrum konnte allerdings noch nicht identifiziert werden. Von diesem „central pattern generator" ausgehend werden Übelkeit und Erbrechen durch verschiedene Mechanismen ausgelöst.

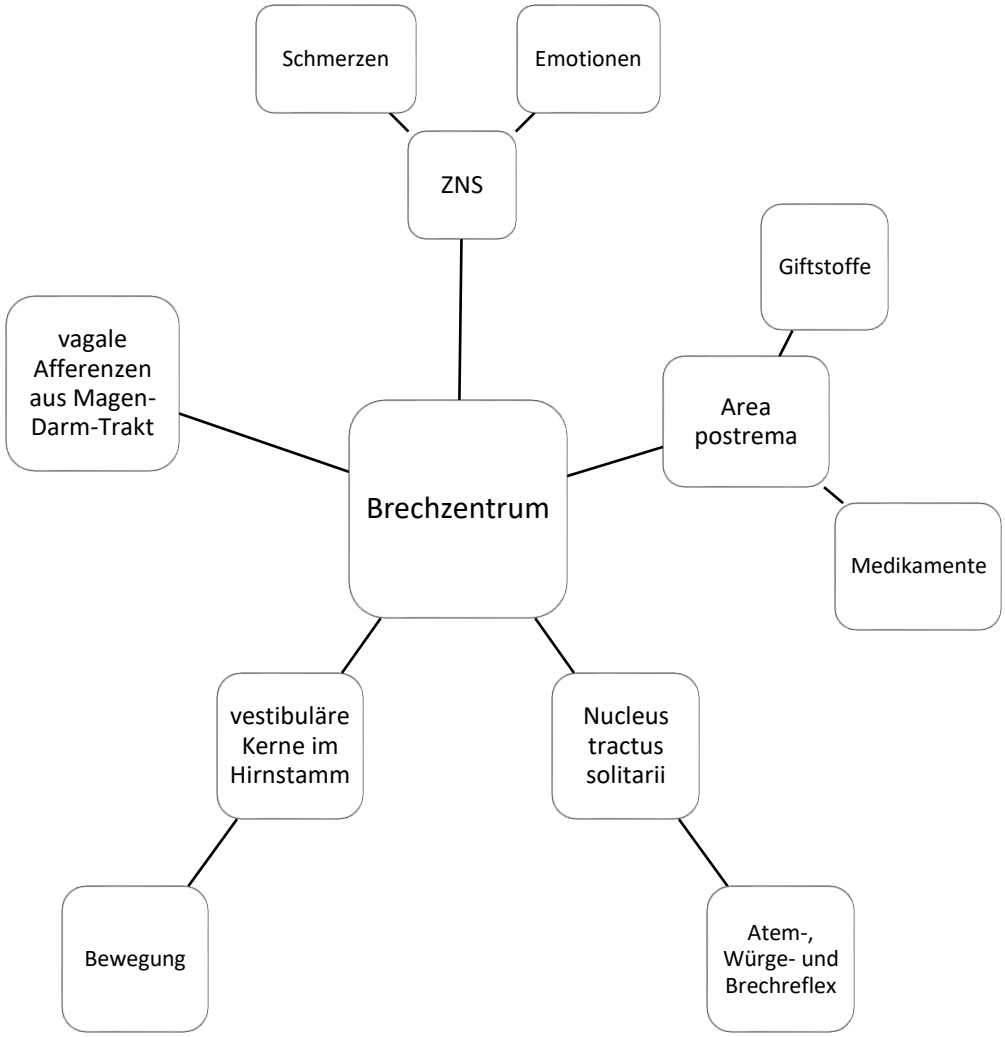


Abbildung 1: Pathophysiologie von PONV

Wie in

Abbildung 1 dargestellt gehören zu den afferenten Bahnen unter anderem die vestibulären Kerne im Hirnstamm, das ZNS, die Area postrema, der Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm (NTS, verantwortlich für Atem-, Würge- und Brechreflex) und vagale Afferenzen aus dem Magen-Darm-Trakt. Besonders hervorzuheben ist die Area postrema, da sie durch ihre Lage außerhalb der Blut-Hirn-Schranke zirkulierende Giftstoffe und Medikamente erkennen kann (Hornby 2001). Dabei sind hier, sowie auch im NTS, vor allem Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren die Impulsgeber. Dies erklärt den Effekt von Serotonin- (5-HT_3-) und Dopamin-Antagonisten, die zu den gängigsten

antiemetischen Medikamenten zählen (Horn et al. 2014). Der Magen-Darm-Trakt enthält ebenfalls eine Vielzahl an 5-HT_3-Rezeptoren, sodass auch hier ein Wirkeffekt der Antiemetika angenommen werden kann (Pergolizzi et al. 2012).

Es muss zudem beachtet werden, dass durch Operationen oft ein postoperativer Ileus ausgelöst wird, welcher zu einer intestinalen Entzündungsreaktion führen und PONV begünstigen kann (Rychter & Clavé 2013). Da einige Antiemetika auch antiinflammatorische Effekte haben – wie zum Beispiel Dexamethason – kann über diesen Mechanismus ihre Wirksamkeit erklärt werden (Horn et al. 2014).

In den letzten Jahren hat es zudem immer mehr Erkenntnisse über die Rolle von Genen gegeben. Es wird ein Zusammenhang zwischen SNPs (single nucleotide polymorphisms) auf Genen, die unter anderem für 5-HT_3- (CYP2D6) und μ-Rezeptoren (OPRM1) kodieren, und der Wahrscheinlichkeit für PONV vermutet. Außerdem wird die Effektivität von Antiemetika möglicherweise durch SNPs beeinflusst. Dies könnte die Unterschiede zwischen Patienten hinsichtlich ihres PONV-Risikos und ihrem individuellen Ansprechen auf verschiedene Medikamente erklären (Kolesnikov et al. 2011; Aroke & Hicks 2019). Allerdings sind diese Unterschiede für den klinischen Alltag bisher wenig relevant, da die Kosten und der Aufwand einer Genanalyse bei fehlender klinischer Konsequenz nicht praktikabel sind. Dennoch sind hier weitere zukünftige Studien wünschenswert (Aroke & Hicks 2019).

Warum entsteht PONV nach Operationen? Wesentliche medikamentöse Einflussfaktoren auf das PONV-Risiko sind die Gabe von inhalativen Anästhetika und Opioiden während der OP. Dies wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen. Dabei ist vor allem die Erhöhung des PONV-Risikos durch inhalative Anästhetika – dosisabhängig und gleichzeitig unabhängig von dem individuell genutzten Medikament – hervorzuheben (Apfel et al. 2012). Die Gründe für die erhöhte PONV-Inzidenz bei einer Anwendung von inhalativen Anästhetika sind nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Steigerung von serotonergen Signalwegen wird diskutiert: Über eine Aktivierung von 5-HT_3-Rezeptoren kann somit möglicherweise verstärkt PONV ausgelöst werden. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass inhalative Anästhetika direkt mit neuronalen Proteinen interagieren, wobei die genauen Proteine allerdings ebenfalls noch nicht bekannt sind. Auch ihr Einfluss auf die Auslösung von PONV ist unklar (Horn

et al. 2014). Die emetogene Wirkung von Opioiden wird wahrscheinlich durch deren Wirkung an zentralen μ-Rezeptoren ausgelöst. Außerdem wirken sie an peripheren Rezeptoren im Magen-Darm-Trakt und führen dort vermutlich zu einem reduzierten Muskeltonus und verringerter Peristaltik. Durch eine serotonerge Aktivierung von Mechano- und Chemorezeptoren wird somit Übelkeit und Erbrechen ausgelöst (Apfel et al. 2012).

Ein weiterer Einflussfaktor auf das PONV-Risiko könnte die Art der Operation sein. Dies muss allerdings noch genauer untersucht werden, da die bisherigen Studien sehr heterogen sind und nicht miteinander verglichen werden können. Operationen wie Cholezystektomien, Laparoskopien und gynäkologische Eingriffe gelten als mögliche PONV-Verursacher (Apfel et al. 2012). Des Weiteren wird das PONV-Risiko durch eine längere OP-Dauer erhöht. Dies lässt sich durch die höheren Dosen an benötigten emetogenen Medikamenten – wie beispielsweise inhalative Anästhetika und Opioide – erklären (Sinclair, Chung & Mezei 1999).

Neben diesen OP-abhängigen Risikofaktoren für PONV existieren auch zahlreiche individuelle Faktoren. Das PONV-Risiko ist nachgewiesenermaßen bei Rauchern niedriger als bei Nichtrauchern. Auch dieser Mechanismus ist noch nicht vollständig verstanden. Apfel et al. vertreten die Theorie, dass bei Rauchern Veränderungen in den Neurorezeptoren durch die chronische Nikotin-Exposition entstehen und diese vor dem Auftreten von PONV schützen (Apfel et al. 2012).

Das weibliche Geschlecht gilt als wesentlichster Risikofaktor für PONV. Die genaue Ursache ist unklar, Studien konnten lediglich zeigen, dass hormonelle Schwankungen durch den Menstruationszyklus wahrscheinlich nicht ursächlich sind (Apfel et al. 2004).

1.1.2 Modelle zur Risikoabwägung

Um das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen zu ermitteln, haben sich im klinischen Alltag zwei Modelle etabliert: der Koivuranta- und der Apfel-Score. Der Apfel-Score bewertet das PONV-Risiko anhand von vier Kriterien: weibliches Geschlecht, PONV oder Kinetose in der Anamnese, Nichtraucherstatus und eine postoperative Gabe von Opioiden (Apfel et al. 1999). Für jeden dieser Risikofaktoren wird ein Punkt

vergeben und anhand der Punktezahl das Risiko für PONV abgeschätzt (siehe Tabelle 1). So wird bei 0 Punkten das PONV-Risiko mit 10% angegeben, bei 1 Punkt mit 21%, bei 2 Punkten mit 39%, bei 3 Punkten mit 61% und bei 4 Punkten mit 78% (Apfel et al. 1999) (siehe Abbildung 2). Außerdem werden anhand dieser Wahrscheinlichkeiten Risikoklassifizierungen angegeben: 0 - 1 Punkt bedeuten ein niedriges PONV-Risiko, 2 Punkte ein mittleres Risiko und über 3 Punkte bedeuten ein hohes Risiko für PONV (Gan et al. 2020).

Tabelle 1: Apfel-Score (Apfel et al. 1999)

Risikofaktor	**Punkte**
Weibliches Geschlecht	1
PONV bzw. Kinetose in der Anamnese	1
Nichtraucher	1
Postoperative Gabe von Opioiden	1

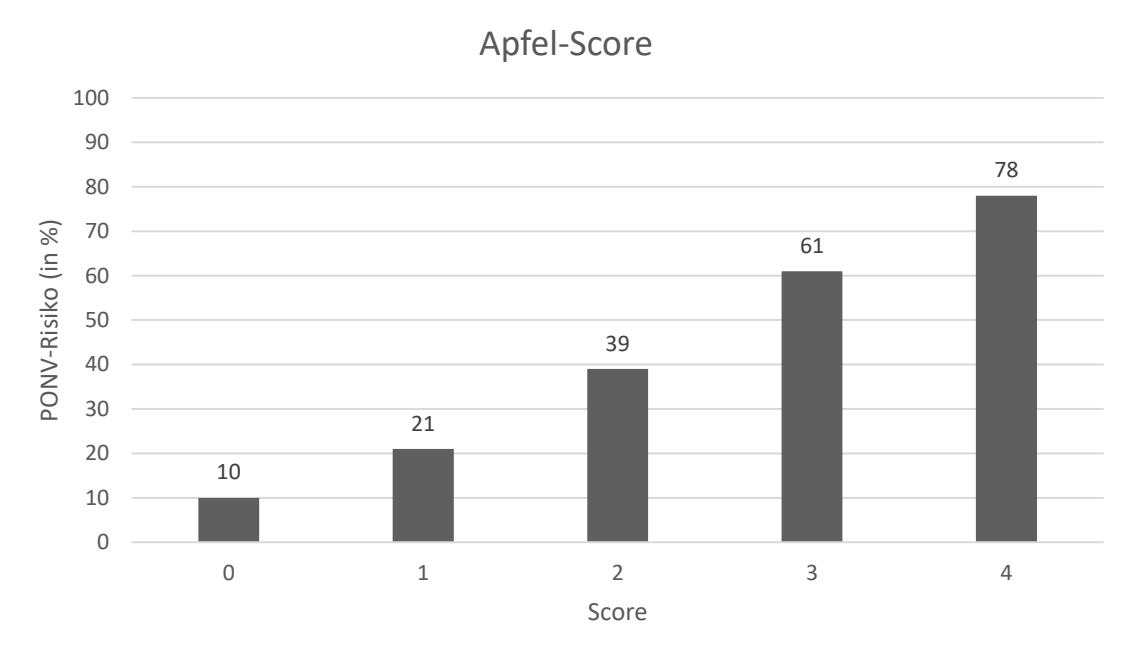


Abbildung 2: PONV-Risiko nach Apfel-Score, PONV-Risiko nach Score-Wert: 0 = 10%, 1 = 21%, 2 = 39%, 3 = 61%, 4 = 78% (Apfel et al. 1999)

Der Koivuranta-Score enthält fünf Risikofaktoren: eine OP-Dauer über 60 Minuten, weibliches Geschlecht, Kinetose in der Anamnese, PONV in der Anamnese und Nichtraucherstatus (Koivuranta et al. 1997) (siehe Tabelle 2). Das Risiko für PONV wird hier entsprechend bei 0 Punkten mit 17%, bei 1 Punkt mit 18%, bei 2 Punkten mit 42%, bei 3 Punkten mit 54%, bei 4 Punkten mit 74% und bei 5 Punkten mit 87% angegeben (Koivuranta et al. 1997) (siehe Abbildung 3).

Tabelle 2: Koivuranta-Score (Koivuranta et al. 1997)

Risikofaktor	**Punkte**
OP-Dauer > 60 Minuten	1
Weibliches Geschlecht	1
Kinetose in der Anamnese	1
PONV in der Anamnese	1
Nichtraucher	1

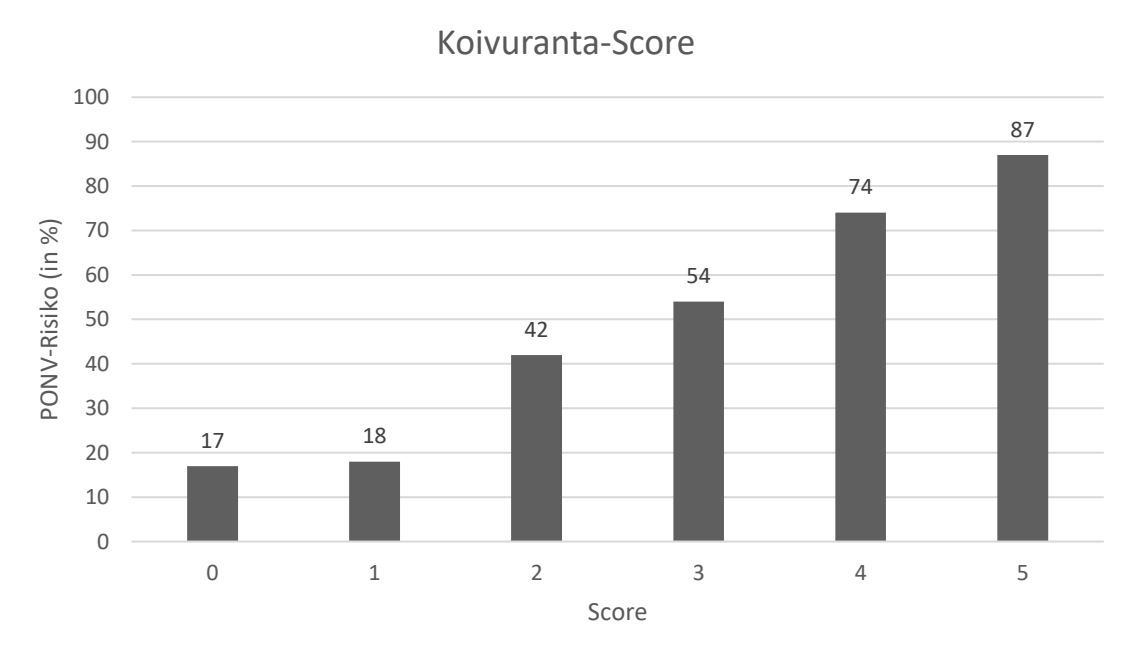


Abbildung 3: PONV-Risiko nach Koivuranta-Score, PONV-Risiko nach Score-Wert: 0 = 17%, 1 = 18%, 2 = 42%, 3 = 54%, 4 = 74%, 5 = 87% (Koivuranta et al. 1997)

Diese Modelle zur Risikoabwägung sollen den Anästhesisten in ihrem klinischen Alltag bei der Entscheidung helfen, ob und in welchem Ausmaß ihr Patient eine PONV-Prophylaxe erhalten sollte. Allerdings wird von einigen Wissenschaftlern – unter anderem Gan et al. – kritisiert, dass diese Modelle nicht bei allen Patienten aussagekräftig sind und nur eine Sensitivität und Spezifität zwischen 65% und 70% aufweisen. Deshalb empfehlen sie, jedem Patienten grundsätzlich – ungeachtet seines Risikoscores – eine antiemetische Prophylaxe bestehend aus ein oder zwei Antiemetika zu geben und diese Prophylaxe anhand des individuellen Score-Wertes eventuell zu modifizieren (Gan et al. 2020). Diese Ansicht wird auch in einem Review von Eberhart und Morin aus dem Jahr 2011 vertreten, die schließen, dass die PONV-Modelle Schwachstellen haben und nicht unbedingt in den klinischen Alltag übertragbar sind. Sie empfehlen ebenfalls, jedem Patienten eine antiemetische Prophylaxe aus zwei Antiemetika zu geben und diese abhängig von dem individuellen Risiko und Patientenwunsch anzupassen. Dies ist auch dadurch gerechtfertigt, dass die Kosten und Nebenwirkungen der Antiemetika nur eine untergeordnete Rolle spielen und die Vorteile der verbesserten Patientenzufriedenheit überwiegen (Eberhart & Morin 2011).

1.1.3 Maßnahmen zur PONV-Prophylaxe

Zur PONV-Prophylaxe sollte ein multimodales Konzept angewendet werden. Die wichtigste prophylaktische Maßnahme zur Reduktion der PONV-Inzidenz stellt die Gabe von Antiemetika dar. Hierbei bietet es sich an, Medikamente aus ein bis zwei verschiedenen Antiemetika-Klassen zu kombinieren (Gan et al. 2020). Des Weiteren gibt es weitere medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen, die neben den Antiemetika im Folgenden erläutert werden.

1.1.3.1 Antiemetika

Zahlreiche antiemetisch wirksame Medikamente haben sich zur PONV-Prophylaxe bewährt. Dabei ist die Effektivität der gängigsten Medikamente meist vergleichbar, Unterschiede bestehen dagegen in ihren Kosten und Nebenwirkungen (Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015). Es wird davon ausgegangen, dass jedes Antiemetikum das

PONV-Risiko um circa 25% senkt (Apfel et al. 2004). Das bedeutet auch, dass das Risiko nie 0% erreichen kann, da die Risikoreduktion abhängig vom Ausgangsrisiko ist und somit mit jeder zusätzlichen Maßnahme geringer ausfällt (Horn et al. 2014). Eine Studie von Apfel et al. aus dem Jahr 2004 zeigte, dass eine Intervention (zum Beispiel ein Antiemetikum oder die Verwendung von TIVA: totale intravenöse Anästhesie) bei Patienten, die ein PONV-Ausgangsrisiko von 80% haben, das Risiko auf 59% (ARR: 21%) absenkt. Die NNT betrug hierbei 5, das bedeutet, dass bei fünf Patienten eine PONV-Prophylaxe durchgeführt werden muss, damit einer von ihr profitiert und nicht unter PONV leidet. Dagegen senkt eine Intervention bei Patienten, die ein PONV-Ausgangsrisiko von nur 10% haben, das PONV-Risiko auf 7% (ARR: 3%). Die NNT betrug hier 40. Der Nutzen von Interventionen hängt also stark von dem individuellen PONV-Ausgangsrisiko ab. Außerdem kann durch eine zweite oder dritte Intervention (zum Beispiel ein zweites oder drittes Antiemetikum) das PONV-Risiko nur um maximal 70% gesenkt werden und nie vollständig eliminiert werden (Apfel et al. 2004).

Oft angewandte und effektive Antiemetika-Gruppen sind 5-HT_3-Antagonisten, Kortikosteroide, NK_1-Rezeptor-Antagonisten und Antidopaminergika. Daneben gibt es weitere antiemetisch wirksame Medikamente wie Antihistaminika und Anticholinergika, die allerdings in der PONV-Prophylaxe eine untergeordnete Rolle spielen (Gan et al. 2020). Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in dieser Arbeit nur die gängigsten Antiemetika vorgestellt, so wie sie auch in den an der Studie beteiligten Kliniken angewendet werden. In Tabelle 3 sind die häufigsten Vertreter der Antiemetika-Gruppen mit ihren Dosierungen und Darreichungsformen aufgelistet.

Tabelle 3: Gängige Antiemetika-Gruppen mit häufigsten Vertretern und Dosierungen (Larsen 2015; Gan et al. 2020; Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015)

Medikamenten-Gruppe	**Medikament**	**Dosierung (bei Erwachsenen)**
5-HT_3-Antagonisten	Ondansetron	4 - 8 mg i.v.
	Granisetron	0,35 - 1 mg i.v.
Kortikosteroide	Dexamethason	4 - 8 mg i.v.
Antidopaminergika	Droperidol	0,625 - 1,25 mg i.v.
Antihistaminika	Dimenhydrinat	62 mg i.v. (1 mg/kg KG)
NK_1-Rezeptor-Antagonisten	Aprepitant	40 mg p.o.

i.v. = intravenös, p.o. = per os

In einem aktuellen Cochrane Review von Weibel et al. aus dem Jahr 2020 wurden zahlreiche Antiemetika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und dem Auftreten von Nebenwirkungen verglichen. Die relevanten RR-Werte für PONV sowie die häufigsten Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 genannt. Ein relatives Risiko (RR) von 0,55 bei Ondansetron bedeutet zum Beispiel, dass die Wahrscheinlichkeit für PONV bei Patienten, die Ondansetron zur PONV-Prophylaxe erhalten haben, um fast die Hälfte geringer ist als bei Patienten, die Placebo erhalten haben. Da das 95%-Konfidenzintervall den Wert 1 nicht überschreitet, ist diese Schlussfolgerung zulässig.

Tabelle 4: RR-Werte der häufigsten Medikamente für PONV und Nebenwirkungen (Weibel et al. 2020)

Medikament	**Effekt auf das PONV-Risiko** (dargestellt als RR-Werte für PONV und [95%-CI])	**Nebenwirkungen**
Ondansetron	0,55 [0,51 - 0,60]	Kopfschmerzen, Obstipation, Leberenzymerhöhung, allergische Reaktion, QT-Zeit-Verlängerung
Granisetron	0,45 [0,38 - 0,54]	Kopfschmerzen, Obstipation, Leberenzymerhöhung, allergische Reaktion, QT-Zeit-Verlängerung
Dexamethason	0,51 [0,44 - 0,57]	Wundinfektionen, postoperative Hyperglykämien, Analgesie
Droperidol	0,61 [0,54 - 0,69]	extrapyramidal-motorische Störungen, Sedierung, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Zeit-Verlängerung
Dimenhydrinat	0,55 [0,20 - 1,52]	Benommenheit, Mundtrockenheit, Harnverhalt, Sehstörungen
Aprepitant	0,26 [0,18 - 0,38]	keine Angaben

RR = Relatives Risiko, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall

Die Tabelle 4 zeigt, dass unter der Verwendung von Aprepitant das geringste relative Risiko für PONV besteht und Aprepitant somit den größten Effekt, bezogen auf die Senkung des PONV-Risikos, aufweist. Alle genannten Antiemetika reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von PONV, mit Ausnahme von Dimenhydrinat. Bei letzterem Medikament sind sich die Autoren unsicher, ob es das PONV-Risiko signifikant senkt (Weibel et al. 2020).

5-HT_3-Antagonisten:

Zu den typischen 5-HT_3-Antagonisten gehören Ondansetron, Granisetron, Palonosetron, Dolasetron, Tropisetron und Ramosetron. Sie wirken über einen Antagonismus an Serotoninrezeptoren – sowohl im Magen-Darm-Trakt als auch in der Area postrema – antiemetogen und zählen zu den effektivsten Medikamenten zur PONV-Prophylaxe. Ondansetron stellt dabei den ältesten Vertreter dieser Medikamentengruppe dar, es

wird seit 1991 zur antiemetischen Prophylaxe angewendet und gilt daher gewissermaßen als „gold standard“ (Gan et al. 2020) unter den Antiemetika. Granisetron kam als bekanntester Vertreter nach Ondansetron ein paar Jahre später auf den Markt (Eberhart et al. 2003). Die 5-HT_3-Antagonisten sollten – aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit – gegen Ende der Operation gegeben werden (Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015). Dies konnte unter anderem eine Studie von Tang et al. aus dem Jahr 1998 beweisen: Die Gabe von 4 mg Ondansetron zum Ende der Operation war effektiver als die Gabe vor der Operation (Tang et al. 1998). Typische Dosierungen für Ondansetron sind 4 - 8 mg i.v. bei Erwachsenen und für Granisetron 0,35 - 1 mg i.v. bei Erwachsenen (Larsen 2015; Gan et al. 2020). Zu den unerwünschten Nebenwirkungen von 5-HT_3-Antagonisten zählen laut der Literatur Kopfschmerzen, Obstipation, allergische Reaktion, Leberenzymerhöhung und QT-Zeit-Verlängerung (Larsen 2015). In dem Cochrane Review von Weibel et al. aus dem Jahr 2020 wird das relative Risiko für Kopfschmerzen bei Ondansetron mit RR = 1,16 [1,06 - 1,28] und das relative Risiko für QT-Zeit-Verlängerung bei Ondansetron mit RR = 0,93 [0,18 – 4,76] angegeben. Das bedeutet, dass Ondansetron wahrscheinlich Kopfschmerzen verursacht und gleichzeitig keinen oder nur einen minimalen Effekt auf die QT-Zeit hat. Für Granisetron können keine genauen Aussagen gemacht werden (Weibel et al. 2020). Eine Studie von Kim et al. aus dem Jahr 2014 konnte ebenfalls zeigen, dass die QT-Zeit-Verlängerung in klinisch relevanten Dosierungen vernachlässigbar ist (Kim et al. 2014). Die bedeutendste Nebenwirkung der 5-HT_3-Antagonisten scheinen somit Kopfschmerzen zu sein.

<u>Kortikosteroide</u>:

Aus der Gruppe der Kortikosteroide wird hauptsächlich Dexamethason zur PONV-Prophylaxe eingesetzt. Hierbei werden Dosierungen von 4 - 8 mg i.v. bei Erwachsenen, vor allem zu Beginn der Narkose, gegeben (Gan et al. 2020; Larsen 2015). Eine Studie von Oliveira et al. aus dem Jahr 2013 zeigte, dass eine Dosis von 4 - 5 mg einen vergleichbaren Effekt wie eine Dosis von 8 - 10 mg hat und deshalb zu empfehlen ist (Oliveira et al. 2013). In einer Studie von Erhan et al. aus dem Jahr 2008 zeigte sich, dass die Gabe von 8 mg Dexamethason vergleichbar effektiv die PONV-Inzidenz senkt wie 4 mg Ondansetron oder 3 mg Granisetron und statistisch signifikant effektiver als Placebo ist (Erhan et al. 2008). Der antiemetogene Wirkmechanismus von

Dexamethason ist noch nicht gänzlich verstanden. Als ausschlaggebend wird eine antiinflammatorische Wirkung angesehen (Sanger & Andrews 2006). Gleichzeitig können Nebenwirkungen von Kortikosteroiden – wie Analgesie – hilfreich für die Patienten sein (Eberhart & Morin 2011). So konnte eine Studie von Bisgaard et al. aus dem Jahr 2003 zeigen, dass die präoperative Gabe von Dexamethason die Genesungszeit der Patienten verkürzt (Bisgaard et al. 2003). Als mögliche unerwünschte Nebenwirkungen werden postoperative Hyperglykämien und Wundinfektionen beschrieben, allerdings treten diese bei den zur PONV-Prophylaxe eingesetzten Dosierungen sehr selten auf (Horn et al. 2014). In dem aktuellen Cochrane Review von Weibel et al. wird das relative Risiko für postoperative Wundinfektionen mit RR = 0,91 [0,45 - 1,87] angegeben, somit kann ein tatsächlicher Effekt nicht sicher nachgewiesen werden (Weibel et al. 2020). Eine Studie von Eberhart et al. aus dem Jahr 2011 zeigte keine erhöhte Inzidenz für Wundinfektionen bei einer einmaligen Gabe von 4 - 8 mg Dexamethason (Eberhart et al. 2011).

Antidopaminergika:

Ein typischer D_2-Dopamin-Rezeptor-Antagonist ist Droperidol. Dieses Medikament gehört ebenfalls zu den potentesten Antiemetika und wird typischerweise in einer Dosis von 0,625 - 1,25 mg i.v. bei Erwachsenen und gegen Ende der Operation gegeben (Gan et al. 2020). Droperidol wurde ab 2001 für mehrere Jahre kaum noch zur PONV-Prophylaxe genutzt, da Studien Nebenwirkungen wie extrapyramidal-motorische Störungen, Sedierung, ventrikuläre Arrhythmien und QT-Zeit-Verlängerungen zeigten. Die FDA (Food and Drug Administration) in den USA sprach daraufhin eine „black box warning“ (Merker et al. 2011) für Droperidol aus. Seit mehreren Jahren ist man aber wieder dazu übergegangen öfter Droperidol zu verwenden, da sich zeigte, dass die gefürchteten Nebenwirkungen in niedrigen antiemetisch wirksamen Dosierungen kaum auftreten (Gan et al. 2020; Larsen 2015). Laut dem aktuellen Cochrane Review von Weibel et al. liegt das relative Risiko für extrapyramidal-motorische Störungen bei Droperidol bei RR = 1,36 [0,89 - 2,08] und für eine QT-Zeit-Verlängerung bei RR = 1,29 [0,71 - 2,34]. Das bedeutet, dass Droperidol möglicherweise diese Nebenwirkungen hervorrufen kann, dies allerdings nicht vollständig gesichert ist (Weibel et al. 2020). Eine Parkinson-Erkrankung oder das Restless-Legs-Syndrom (RLS) gelten als absolute

Kontraindikationen für den Einsatz von Droperidol zur PONV-Prophylaxe und müssen von den Anästhesisten berücksichtigt werden (Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015). Die Wirksamkeit von Droperidol ist mit der von Ondansetron oder Dexamethason vergleichbar (Apfel et al. 2004). Eine Metaanalyse von Merker et al. aus dem Jahr 2011 ergab, dass der Einsatz von Droperidol das PONV-Risiko „um 35% innerhalb der ersten Stunden bzw. um 20% im Verlauf der ersten 24 postoperativen Stunden“ (Merker et al. 2011) senkt. Eine Studie von Henzi et al. aus dem Jahr 2000 kam zu dem Ergebnis, dass Droperidol eine vergleichbare Effektivität wie Ondansetron hat. Außerdem ist der Einsatz von Droperidol mit einem reduzierten Kopfschmerz-Risiko verbunden und eignet sich daher besonders gut zur Kombination mit 5-HT_3-Antagonisten, da diese gehäuft Kopfschmerzen auslösen (Henzi, Sonderegger & Tramèr 2000). Dies bestätigt auch der aktuelle Cochrane Review von Weibel et al.: Das relative Risiko für Kopfschmerzen wird bei Droperidol mit RR = 0,76 [0,67 - 0,86] angegeben. Das bedeutet, dass Droperidol vermutlich das Risiko für Kopfschmerzen reduziert (Weibel et al. 2020).

<u>NK_1-Rezeptor-Antagonisten:</u>

NK_1-Rezeptor-Antagonisten – wie Aprepitant – stellen eine relativ neue Klasse von Antiemetika dar. Aprepitant wird üblicherweise in einer Dosis von 40 mg p.o. gegeben. Ökonomische Aspekte – aufgrund höherer Kosten – und die nur peroral mögliche Gabe sind Gründe für die zurzeit noch seltene Anwendung dieser Substanzklasse. Oft wird Aprepitant nur als Reservemittel bei Hochrisiko-Patienten eingesetzt (Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015). Eine mögliche parenterale Form stellt Fosaprepitant dar, dieses wird in einer Dosierung von 125 mg i.v. gegeben. Eine Studie von Singh et al. aus dem Jahr 2016 konnte zeigen, dass Aprepitant ein sehr effektives Antiemetikum ist, auch über den ersten postoperativen Tag hinaus, und empfiehlt eine Dosis von 80 mg p.o. Aprepitant zeigte eine bessere Wirksamkeit als andere übliche Antiemetika (Singh et al. 2016). Die Wirksamkeit von NK_1-Rezeptor-Antagonisten als antiemetische Monotherapie ist laut Weibel et al. vergleichbar mit der Wirksamkeit von gängigen Antiemetika-Kombinationen (Weibel et al. 2020). Allerdings sind weitere Studien nötig, um dies zu bestätigen (Gan et al. 2020).

<u>Antihistaminika:</u>

Ein H_1-Antagonist der 1. Generation, der typischerweise als Antiemetikum eingesetzt wird, ist Dimenhydrinat. Hierbei wird eine Dosis von 62 mg i.v. bei Erwachsenen empfohlen (Larsen 2015). Laut einer Studie von Kranke et al. aus dem Jahr 2002 reduziert Dimenhydrinat die PONV-Inzidenz um bis zu 40% bei Patienten, die ein hohes Grundrisiko haben, an PONV zu leiden (Kranke et al. 2002). Dimenhydrinat gilt als kostengünstige Alternative zu anderen Antiemetika, allerdings eher als Zweitlinien-Therapie, da die Effektivität geringer ist, wie eine Studie von Eberhart et al. aus dem Jahr 2001 zeigen konnte (Eberhart et al. 2001). Antihistaminika haben neben ihrer antiemetogenen Wirkung auch anticholinerge Effekte, daher können als typische Nebenwirkungen Benommenheit, Mundtrockenheit, Harnverhalt und Sehstörungen auftreten; dies kommt allerdings laut Kranke et al. selten vor (Kranke et al. 2002; Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015). Laut dem aktuellen Cochrane Review von Weibel et al. liegt das relative Risiko für Benommenheit als Nebenwirkung von Dimenhydrinat bei RR = 7,66 [3,10 - 18,94], somit ist ein Zusammenhang wahrscheinlich (Weibel et al. 2020).

Anticholinergika:

Die transdermale Applikation von Scopolamin gilt ebenfalls als effektive Maßnahme zur PONV-Prophylaxe. Typischerweise erfolgt die Applikation eines Pflasters mit 1,5 mg Scopolamin über 72 Stunden (Pergolizzi et al. 2012). Eine Studie von Apfel et al. aus dem Jahr 2010 zeigte, dass die PONV-Risikoreduktion innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ vergleichbar mit der Risikoreduktion durch andere Antiemetika ist. Als unerwünschte Nebenwirkung treten allerdings häufiger Sehstörungen und Mundtrockenheit auf (Apfel et al. 2010; Pergolizzi et al. 2012). Der aktuelle Cochrane Review von Weibel et al. nennt als relatives Risiko für Sehstörungen einen Wert von RR = 2,01 [1,28 - 3,17]. Das bedeutet, dass Scopolamin vermutlich Sehstörungen auslöst (Weibel et al. 2020). Im klinischen Alltag gilt es daher eher als Zweitlinien-Therapie.

Antiemetika-Kombinationen:

In älteren Studien findet man oft die Empfehlung, multiple Interventionen nur bei Hochrisiko-Patienten anzuwenden, da sie mit mehr Kosten und einer höheren Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen verbunden sind. Gleichzeitig sinkt mit jeder

zusätzlichen Intervention die Absolute Risikoreduktion (ARR), da diese abhängig vom individuellen PONV-Ausgangsrisiko ist (Apfel et al. 2004). Neuere Studien und Empfehlungen befürworten dagegen eher eine „liberale PONV-Prophylaxe“ (Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015) – zum Beispiel die Gabe von zwei verschiedenen Antiemetika bei jedem Patienten, der eine Allgemeinanästhesie erhält – um das Auftreten von PONV zu reduzieren. Dies ist vertretbar, da die Kosten und Nebenwirkungen der Antiemetika sehr gering sind (Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015). In einer Studie von Eberhart et al. aus dem Jahr 2002 konnte gezeigt werden, dass mithilfe einer multimodalen PONV-Prophylaxe (TIVA, Dexamethason, Haloperidol und Tropisetron) das PONV-Risiko bei Hochrisiko-Patienten von 80% auf 8% gesenkt werden konnte. Die Patienten in der Studie waren außerdem bereit, durchschnittlich 84£ für eine erneute Narkose mit dem gleichen Anästhesie-Verfahren zu bezahlen (Eberhart et al. 2002a).

Zur PONV-Prophylaxe werden meist zwei gängige Antiemetika aus verschiedenen Wirkgruppen kombiniert, da sich die Effekte potenzieren. Die meistgenutzte Kombination besteht aus einem 5-HT_3-Antagonisten mit dem Kortikosteroid Dexamethason (Gan et al. 2020). So konnte eine Metaanalyse von Awad et al. aus dem Jahr 2016 zeigen, dass die Kombination aus Dexamethason und 5-HT_3-Antagonisten der Monotherapie mit 5-HT_3-Antagonisten überlegen ist – dies trifft sowohl auf Granisetron als auch Ondansetron zu. In 14 untersuchten Studien stellte sich eine antiemetische Kombinationstherapie als die bessere PONV-Prophylaxe heraus ($p < 0,001$) (Awad et al. 2016). Auch Gupta et al. untersuchten 2014 in einer Studie die Wirksamkeit von Dexamethason und Ondansetron bzw. Granisetron im Vergleich zu einer Dexamethason-Monotherapie und kamen zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie besser zur PONV-Prophylaxe geeignet ist ($p < 0,05$) (Gupta et al. 2014).

Bei der Kombinationstherapie gibt es allerdings bisher keinen Goldstandard, die Auswahl der Antiemetika variiert stattdessen von Klinik zu Klinik. Es gibt zahlreiche Studien, in denen sich unterschiedliche Antiemetika-Kombinationen als wirksam herausgestellt haben. So konnte eine Metaanalyse von Tricco et al. aus dem Jahr 2015 zeigen, dass die Kombination von Granisetron und Dexamethason – im Vergleich zu Placebo – sehr effektiv ist (Tricco et al. 2015). Wiederum eine andere Studie von Habib

et al. aus dem Jahr 2011 zeigte, dass die antiemetische Prophylaxe aus 40 mg Aprepitant und 10 mg Dexamethason der Kombination aus 4 mg Ondansetron und 10 mg Dexamethason – bei 104 Patienten, die eine Kraniotomie bekommen haben – statistisch signifikant ($p = 0,0149$) überlegen ist (Habib et al. 2011). Kizilcik et al. ermittelten 2017 in ihrer Studie, dass die Kombination aus 8 mg Dexamethason und 1 mg/kg Dimenhydrinat der Kombination aus 8 mg Dexamethason und 4 mg Ondansetron – bei 60 weiblichen Patienten, die eine Rhinoplastik erhalten haben – signifikant überlegen ist ($p < 0,01$) (Kizilcik et al. 2017). Dies zeigt, dass es zahlreiche Studien zu den verschiedenen Antiemetika-Kombinationen gibt, die unterschiedliche Kombinationen befürworten. Dabei scheint es eine Vielzahl an möglichen Kombinationen zu geben, die alle für sich ihre Vor- und Nachteile haben und in verschiedenen Studien als überlegen nachgewiesen wurden. Jede Klinik entscheidet (in Deutschland) für sich, welche Standardmedikamente sie nutzen will und orientiert sich bei der Erstellung ihrer SOPs (Standard Operating Procedures) an den gängigen Leitlinien. Hier sei exemplarisch die aktuelle SOP aus dem UKGM in Marburg herausgegriffen: Jeder erwachsene Patient erhält eine prophylaktische Kombination bestehend aus zwei verschiedenen Maßnahmen. Zu den Maßnahmen zählen die Gabe von 4 - 8 mg Dexamethason, die Gabe von 0,625 - 1,25 mg Droperidol, eine TIVA, die Gabe von 1 mg Granisetron und die Gabe von 30 - 60 mg Dimenhydrinat. Diese prophylaktischen Maßnahmen sollen je nach Risikoprofil ausgeweitet oder reduziert werden. Die Gabe von Droperidol gilt als erste Wahl (siehe Anhang).

1.1.3.2 Weitere Maßnahmen

Es gibt neben der Gabe von Antiemetika auch zahlreiche weitere Maßnahmen, um das PONV-Risiko zu reduzieren. Dazu gehören unter anderem die reduzierte Nutzung von Opioiden, die Anwendung von Regionalanästhesie-Verfahren, eine TIVA-Nutzung anstelle von volatilen Narkotika, sowie eine ausreichende Hydrierung (Gan et al. 2020; Schraag et al. 2018; Liu et al. 2005). Eine Studie von Apfel et al. aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass der Einsatz einer TIVA das PONV-Risiko im gleichen Maße (um ca. 26%) senkt, wie die Gabe von einem Antiemetikum (Apfel et al. 2004). Bei vielen operativen

Verfahren wird heutzutage eine TIVA angewendet, dennoch ist es teilweise unumgänglich, volatile Anästhetika einzusetzen.

Weitere Maßnahmen wie eine präoperative Kohlenhydrat-Gabe, Aromatherapie, Ingwer oder eine zusätzliche Sauerstoff-Gabe zeigten keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von PONV (Gan et al. 2020).

Die Stimulation des Akupunkturpunktes P6 am Handgelenk ist eine weitere nicht-medikamentöse Maßnahme zur Senkung des PONV-Risikos. Der Effekt ist mit der Gabe von Antiemetika vergleichbar, dabei hat die Anwendung von Akupunktur zudem ein sehr geringes Nebenwirkungs-Potential. Ein potenzierender Effekt bei einer gleichzeitigen Gabe von antiemetogenen Medikamenten konnte bisher allerdings nicht nachgewiesen werden (Lee, Chan & Fan 2015). Weitere Studien zu diesem Thema sind nötig.

1.1.4 Maßnahmen zur Therapie von PONV

Eine Studie von Eberhart et al. aus dem Jahr 2006 konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine weitere PONV-Episode, bei Patienten, die postoperativ an Übelkeit und/oder Erbrechen leiden und keine Therapie erhalten, in der Frühphase (0 - 2 Stunden) 65% beträgt und in der Spätphase (0 - 6 Stunden) bis zu 80% (Eberhart et al. 2006). Dies zeigt die Wichtigkeit einer effektiven und schnellen PONV-Therapie, um weitere Episoden zu verhindern.

Zur Therapie von bestehendem PONV haben sich 5-HT_3-Antagonisten wie Ondansetron bewährt. Allerdings gilt dies nur, wenn diese Medikamentengruppe nicht bereits als PONV-Prophylaxe gegeben wurde. Allgemein empfiehlt es sich, für die PONV-Therapie zu Wirkgruppen zu greifen, die der Patient nicht bereits vorher prophylaktisch erhalten hat (Kranke & Eberhart 2011).

1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Die Vielzahl an unterschiedlichen Antiemetika-Kombinationen zur PONV-Prophylaxe zeigt bereits, dass es keinen einheitlichen Goldstandard gibt. Das Ziel dieser Arbeit ist es, verschiedene antiemetische Kombinationen anhand einer durchgeführten Studie

hinsichtlich ihrer Effektivität zu vergleichen. Sie soll dabei helfen, sich im klinischen Alltag für eine Prophylaxe zu entscheiden. Dabei werden auch die Nebenwirkungen der verschiedenen Medikamente sowie die subjektive Einschätzung der Patienten anhand des PPP33-Fragebogens betrachtet und analysiert. Außerdem werden die Medikamente hinsichtlich ihrer Kosten miteinander verglichen.

Da die Untersuchung aller möglichen Kombinationen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, werden die beiden Antiemetika-Kombinationen miteinander verglichen, die am häufigsten in den teilnehmenden Kliniken gegeben wurden und in größter Konkurrenz zueinander stehen. Bei den zu vergleichenden Kombinationen handelt es sich um „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“. Diese Medikamente werden sehr häufig zusammen zur PONV-Prophylaxe eingesetzt, allerdings ist relativ wenig erforscht, welchen 5-HT_3-Antagonisten man eher einsetzen sollte. Außerdem wurden die bisherigen Studien an vergleichsweise kleinen Studienpopulationen (50 bis 100 Probanden) durchgeführt, wohingegen für diese Arbeit eine größere Anzahl an Probanden (2348 Patientendaten) zur Verfügung stand.

Die zu untersuchenden Fragen lauten:

1. Unterscheiden sich Patienten, die Dexamethason und Granisetron zur PONV-Prophylaxe bekommen haben, von Patienten, die Dexamethason und Ondansetron bekommen haben, hinsichtlich des Auftretens von Übelkeit und/oder Erbrechen in den ersten beiden postoperativen Stunden im Aufwachraum (AWR) sowie in den ersten 24 Stunden postoperativ?
2. Unterscheiden sich die beiden Gruppen hinsichtlich einer notwendigen postoperativen PONV-Therapie auf der Peripherstation?
3. Unterscheiden sie sich hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen?
4. Unterscheiden sie sich hinsichtlich der Patienteneinschätzung der Aspekte PONV und Nebenwirkungen?

2 Material und Methoden

2.1 P6NV-Studie

Die zugrundeliegenden Patientendaten dieser Arbeit entstammen der P6NV-Studie, die seit Oktober 2018 an mehreren Kliniken in Deutschland durchgeführt wird. Im November 2020 wurden die bis dahin erhobenen Daten abgerufen. Es handelt sich bei der P6NV-Studie um eine randomisierte, doppelverblindete klinische Studie, die die Stimulation des Akupunkturpunktes P6 zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine routinemäßige pharmakologische Prophylaxe erhalten, untersucht. Dabei wurden insgesamt 2348 Patienten bis November 2020 in die Studie eingeschlossen. Beteiligte Kliniken waren das Universitätsklinikum Gießen und Marburg - Standort Marburg, das Asklepios Klinikum Schwalmstadt, die Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen, die Ilmtalklinik GmbH - Klinik Mainburg und das Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen in Trier.

Das Ziel der P6NV-Studie war es, zu ermitteln, ob durch eine Stimulation des Akupunkturpunktes P6 am Handgelenk während der Vollnarkose – bei gleichzeitiger Prophylaxe mittels antiemetischer Medikamente – das postoperative Auftreten von PONV reduziert werden konnte. Als primärer Endpunkt wurde die PONV-Inzidenz festgelegt. Sekundäre Endpunkte stellten die Schwere von PONV anhand der PONV Intensity Scale (PIS) bzw. der Simplified PONV Impact Scale (SPIS) nach Wengritzky (Wengritzky et al. 2010; Myles & Wengritzky 2012), die Patientenzufriedenheit anhand des PPP33-Fragebogens und die Nebenwirkungen der antiemetischen Therapie dar (Weber et al. 2019b).

Zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit wurden zwei Patientengruppen („Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“), die bei der P6NV-Studie mitgemacht haben, miteinander verglichen. Dabei wurde die Stimulation des P6-Punktes außer Acht gelassen und alle Daten der Patienten, die die genannte Antiemetika-Kombination erhalten haben, ausgewertet – unabhängig davon, ob sie eine Akupunktur erhalten haben oder nicht. Dies ist zulässig, da die Stimulation des Akupunkturpunktes in beiden Gruppen durchgeführt wurde und somit in dieser Hinsicht kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

Für die P6NV-Studie wurde ein positives Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg eingeholt (AZ Studie 209/17).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden bis November 2020 insgesamt 2348 Patienten rekrutiert. Der Einschluss der Patienten erfolgte in der Anästhesie-Ambulanz durch die Doktoranden. Diese befragten in Frage kommende Patienten und füllten den Fragebogen „Prämedikationsgespräch“ mit den Patienten aus (siehe Anhang). Zu den Einschlusskriterien zählten ein Patientenalter über 18 Jahre, ein einwilligungsfähiger Patient, die ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache und dass der Eingriff in Allgemeinanästhesie erfolgte. Vor allem Operationen in Allgemeinanästhesie bergen ein höheres PONV-Risiko durch die Verwendung von Opioiden und Narkotika. Bei einer Operation in Spinalanästhesie oder Regionalanästhesie ist dieses Risiko laut einer Metaanalyse von Liu et al. geringer, diese waren deshalb nicht relevant für die P6NV-Studie (Liu et al. 2005). Alle Einschlusskriterien mussten erfüllt werden, damit der Patient in die Studie eingeschlossen werden konnte.

Zu den Ausschlusskriterien zählten unter anderem eine Chemotherapie, antineoplastische Therapie oder Radiojodtherapie innerhalb der letzten vier Wochen, da diese das PONV-Risiko eventuell verfälschen würden, da schon ein erhöhtes Risiko für Übelkeit und Erbrechen durch die systemische Therapie besteht. Außerdem musste eine aktuelle Schwangerschaft oder Stillzeit ausgeschlossen werden, da diese das PONV-Risiko ebenfalls erhöhen könnte und außerdem keine P6-Stimulation bei Schwangeren durchgeführt werden sollte. Des Weiteren durften die Patienten nicht an einer dementiellen Erkrankung leiden, da diese möglicherweise das Ausfüllen des Fragebogens erschweren würde. Patienten, die bereits an der P6NV-Studie teilgenommen hatten oder aktuell an einer anderen Studie teilnahmen, sollten wegen möglicher Verfälschungen der Ergebnisse ebenfalls nicht in die P6NV-Studie eingeschlossen werden. Außerdem wurden Patienten mit einer Apoplexie mit Residuum, dem Operationsgebiet, einer Infektion oder einer Hautläsion am Unterarm und einem Lymphödem der oberen Extremität ebenfalls nicht eingeschlossen, da bei diesen Patienten keine P6-Akupunktur am Handgelenk durchgeführt werden konnte.

Eine ambulante Operation sowie ein alleiniges Regionalverfahren als Narkoseform stellten ebenfalls Ausschlusskriterien dar, da hier keine Möglichkeit der Nachbefragung nach 24 Stunden bestand bzw. eine Vollnarkose eine grundlegende Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war. Sobald ein Ausschlusskriterium vorlag, wurde der Patient nicht in die Studie eingeschlossen.

Nach dem Abfragen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde der Patient über den Umfang und Ablauf der Studie aufgeklärt und dieses mit seiner Unterschrift sowie der Unterschrift des Studienleiters bestätigt. Im Prämedikationsgespräch wurden des Weiteren patientenspezifische Daten ermittelt. Dazu gehörten unter anderem das Geschlecht, das Alter, die Größe und das Gewicht des Patienten, sowie der ASA-Score (ASA 1 - 5). Das PONV-Risikoprofil wurde anhand des Koivuranta- und Apfel-Scores ermittelt. Hierzu gehören die Risikofaktoren weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, Anamnese von Reiseübelkeit, Nichtraucher-Status, erwartete postoperative Gabe von Opioiden und eine OP-Dauer über 60 Minuten.

2.1.2 Vorbereitung und Randomisierung

Die Patienten wurden randomisiert und pseudonymisiert, indem jeder Studienteilnehmer eine Studiennummer erhielt. Nach dem Zufallsprinzip wurde jedem Patienten ein Umschlag, in dem das Randomisierungsergebnis stand, zugeteilt und in seiner Akte verstaut. Dieser Umschlag wurde am Operationstag mit dem Patienten in den Operationssaal gebracht und dem zuständigen Anästhesisten übergeben.

Bevor dieser Umschlag durch den Anästhesisten nach der Narkoseeinleitung geöffnet wurde, erfolgte nochmals eine Kontrolle: Hat der Patient präoperative Übelkeit? Ist der Patient formal nüchtern? Diese Fragen sollten durch den Anästhesisten erhoben und die Antworten auf dem „Prophylaxebogen“ notiert werden (siehe Anhang). Daraufhin notierte der Anästhesist seine geplante PONV-Prophylaxe für den Patienten, bestehend aus der intraoperativen Antiemetika-Gabe und der Bedarfsmedikation für den Aufwachraum. Außerdem wurde eingetragen, ob eine TIVA angewendet wird. Erst nachdem diese Angaben notiert und der Patient narkotisiert war, wurde der Randomisierungsumschlag geöffnet und je nach Ergebnis fortgefahren. So sollte

gewährleistet werden, dass einerseits der Patient verblindet blieb und nicht mitbekam, ob er Akupunkturnadeln erhielt oder nicht, und andererseits der Anästhesist seine geplante PONV-Prophylaxe unabhängig von dem Randomisierungsergebnis festhielt und durchführte. Die P6NV-Studie war doppelverblindet, da sowohl die Patienten als auch die Doktoranden, die die Studie betreuten, nicht wussten, wer in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe war.

2.1.3 Perioperative Versorgung

Das Studienprotokoll enthielt „Allgemeine Hinweise zur Durchführung“ mit einer Anleitung zur Anlage der Akupunkturnadeln an dem P6-Punkt am Handgelenk (siehe Anhang). Bei Patienten, die in der Interventionsgruppe („I“) waren, wurde durch den Anästhesisten eine P6-Stimulation mittels zweier SEIRIN® New PYONEX Dauerakupunkturnadeln der Länge 1,5 mm an beiden Handgelenken durchgeführt, sobald der Patient narkotisiert war. Diese Akupunkturnadeln wurden für die gesamte Operationszeit an den Handgelenken belassen. Außerdem wurden sie zu Beginn und Ende der Narkose für 15 - 20 Sekunden ca. 1 cm tief eingedrückt. Bei Patienten, die in der Kontrollgruppe („K“) waren, wurde keine Intervention durchgeführt.

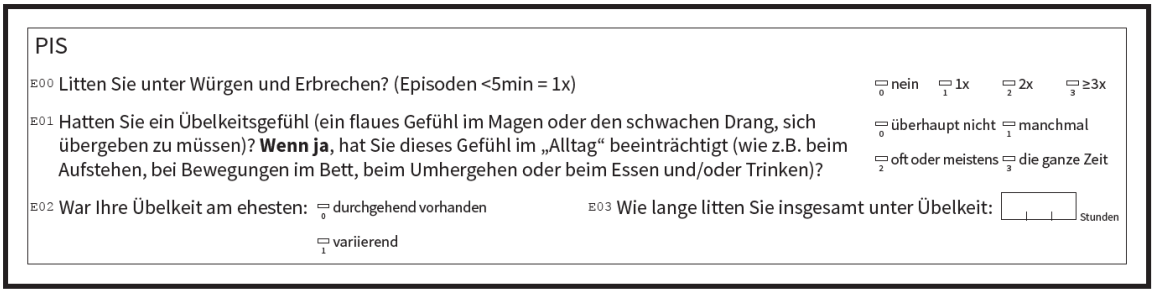
Während der Operation notierte der Anästhesist die studienspezifischen Daten auf dem „Narkosebogen“ (siehe Anhang). Hier wurden unter anderem die OP- und Anästhesie-Zeiten, die Eingriffsart, die behandelnde Fachrichtung und die Lagerung eingetragen. Außerdem enthielt der Narkosebogen Angaben über eine eventuelle Prämedikation mit Midazolam, die Narkoseart, die verwendeten Hypnotika, Opioide, Nicht-Opioid-Analgetika, Muskelrelaxantien und Antiemetika sowie weitere Maßnahmen wie beispielsweise die Anlage einer Magensonde oder eines Dauerkatheters, die Gabe von Vasokonstriktoren, die Gabe von Antagonisten und eine Relaxation in der Nähe des P6-Punktes. Eventuell erfolgte Abweichungen des Anästhesisten von der vorher festgelegten antiemetischen Prophylaxe sollten ebenfalls notiert werden.

Bei beiden Patientengruppen wurde nach der Operation ein undurchsichtiges Pflaster auf die P6-Punkte an den Handgelenken geklebt, sodass der Patient auch nach der Operation weiterhin verblindet blieb. Dies wurde ebenfalls in dem Studienprotokoll

festgehalten. Anschließend übergab der Anästhesist die Dokumente an das Aufwachraum-Personal.

2.1.4 Postoperative Versorgung

Im Aufwachraum wurde nach circa zwei Stunden durch das dortige Pflegepersonal der „Aufwachraumbogen“ ausgefüllt (siehe Anhang). Hierbei war besonders die eventuell erfolgte Gabe von antiemetischen Medikamenten – bei Patienten mit PONV – relevant. Des Weiteren wurde die Gabe von Opioiden, Nicht-Opioid-Analgetika und Lokalanästhetika, sowie die Zeitdauer, die der Patient im AWR verbrachte, festgehalten. Außerdem sollten Symptome, die möglicherweise bei Patienten postoperativ auftreten können, wie Hypotonie, Sedierung, Hypoxämie, Agitation und Schmerzen anhand der NRS-Skala, abgefragt werden. Hinsichtlich des Auftretens von PONV sollten die Patienten gefragt werden, ob und wie oft sie unter Episoden von Würgen und Erbrechen litten, wobei hier eine Episode als kürzer als fünf Minuten definiert wurde. Zudem wurde erfragt, ob die Patienten ein Übelkeitsgefühl verspürten und wenn ja, ob sie dies in ihrem Alltag beeinträchtigte. Die Patienten sollten außerdem einschätzen, ob die Übelkeit durchgehend oder variierend vorhanden war und wie lange sie insgesamt unter der Übelkeit litten. Diese Fragen entstammen der PONV Intensity Scale (PIS) von Wengritzky et al., wobei anhand einer erreichten Punktzahl bestimmt werden kann, ob PONV als klinisch relevant einzuschätzen ist. Dabei gilt bei der SPIS (Simplified PONV Impact Scale) eine Punktzahl von ≥ 5 als klinisch relevant (Myles & Wengritzky 2012; Wengritzky et al. 2010) (siehe Abbildung 4).


PIS

E00 Litten Sie unter Würgen und Erbrechen? (Episoden <5min = 1x)
0 nein 1 1x 2 2x 3 ≥3x

E01 Hatten Sie ein Übelkeitsgefühl (ein flaues Gefühl im Magen oder den schwachen Drang, sich übergeben zu müssen)? **Wenn ja**, hat Sie dieses Gefühl im „Alltag“ beeinträchtigt (wie z.B. beim Aufstehen, bei Bewegungen im Bett, beim Umhergehen oder beim Essen und/oder Trinken)?
0 überhaupt nicht 1 manchmal 2 oft oder meistens 3 die ganze Zeit

E02 War Ihre Übelkeit am ehesten: 0 durchgehend vorhanden 1 variierend

E03 Wie lange litten Sie insgesamt unter Übelkeit: ___ Stunden

Abbildung 4: PIS-Fragebogen aus dem Studienprotokoll

Ab 24 Stunden nach der Operation wurde durch die Doktoranden ein „Patientenfragebogen“ ausgeteilt (siehe Anhang). Dieser enthielt drei Seiten und sollte von den Patienten selbstständig ausgefüllt werden. Hierbei wurden abermals die Angaben zu Übelkeit und Erbrechen (PIS) abgefragt, sowie zahlreiche weitere mögliche Beschwerden. Es wurden somit zu zwei verschiedenen Zeitpunkten Werte für die PIS ermittelt. Dies beruht darauf, dass laut einer Studie von Franck et al. aus dem Jahr 2010 PONV eher unterschätzt wird und in einem Zeitraum von mindestens 24 Stunden abgefragt werden sollte (Franck et al. 2010). Die Unterteilung in PONV im AWR (0 - 2 Stunden postoperativ) und PONV innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ wird in einer Studie von Korttila et al. aus dem Jahr 1992 befürwortet (Korttila 1992). Neben den Fragen der PIS sollten die Patienten mögliche postoperative Beschwerden sowohl hinsichtlich ihrer Intensität von „0 = Beschwerde ist nicht aufgetreten“ bis „3 = schwer“ bewerten, als auch hinsichtlich möglicher – durch die Beschwerden bedingter – Einschränkungen („0 = keine Einschränkung“ bis „3 = starke Einschränkung“). Außerdem sollten die Patienten einschätzen, ob sie die Beschwerden auf die Narkose zurückführen. Des Weiteren enthielt der „Patientenfragebogen“ den PPP33-Fragebogen zur „Patientenbeurteilung der perioperativen Phase“. Dieser stellt ein Messinstrument zur „Erfassung der Lebensqualität von Patienten in der unmittelbaren perioperativen Phase“ (Simon 2009) dar.

Durch die Station, auf der der Patient nach seiner Operation lag, wurde der „Peripherstationsbogen“ ausgefüllt (siehe Anhang). Hier sollte notiert werden, ob während der ersten 24 Stunden nach der Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum Antiemetika gegeben wurden. Wenn diese Frage mit „Ja“ beantwortet wurde, sollte das verwendete Medikament, sowie die Gesamtdosis eingetragen werden. Zu den möglichen postoperativen Antiemetika zählten unter anderem Dexamethason, Ondansetron, Granisetron, Droperidol, Haloperidol, Dimenhydrinat, Metoclopramid, Fosaprepitant und Aprepitant.

Nach dem Ausfüllen des „Patientenfragebogens“ durch die Patienten und des „Peripherstationsbogens“ durch das Stationspersonal wurden die Studienprotokolle von den Doktoranden eingesammelt und auf dem „Abschlussbogen“ (siehe Anhang) notiert, ob die Dokumentation vollständig war oder ob die Studienteilnahme vorzeitig beendet

wurde. Bei einem Teil der Patienten war es erforderlich den „Patientenfragebogen“ anhand eines telefonischen Interviews durchzuführen, da die Patienten am Tag nach der Operation bereits früh entlassen wurden oder sogar am Operationstag selbst wieder nach Hause gingen. Dies wurde in dem „Abschlussbogen“ notiert.

Alle Studienbögen wurden anschließend online unter www.online.uni-marburg.de/p6nv/ in eine Datenbank eingegeben.

2.2 Statistik

2.2.1 Fallzahlberechnung

Zur Berechnung der benötigten Fallzahl für die Studie wurde von einer PONV-Restinzidenz von 18% ausgegangen. Mit einer Fallzahl von 2 x 1503 Patienten konnte so eine Power von 0,9 – bei einem α von 0,05 – mittels Fisher’s exaktem Test erreicht werden. Dabei wurde die zusätzliche PONV-Reduktion durch die Maßnahmen mit 20% geschätzt. „Mit Sicherheitsaufschlag von ca. 10% werden somit 3500 volljährige Patienten unter Allgemeinanästhesie mit mindestens 24-stündiger stationärer Behandlung eingeschlossen“ (Weber et al. 2019a).

Die dieser Dissertation zugrundeliegende statistische Auswertung erfolgte nach einer Zwischenanalyse der bis November 2020 erfassten 2348 Patientendaten.

2.2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studiendaten in der Datenbank erfolgte mit dem Statistikprogramm „Jamovi“ (Version 1.1), sowie Microsoft Excel (Version 2011). Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet. Als statistischer Test wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2-Test für Unabhängigkeit) bei kategorialen, unverbundenen Zielgrößen, deren Fallzahl > 60 und deren erwartete Anzahl ≥ 5 betrug, genutzt. Bei einer niedrigeren Fallzahl bzw. erwarteten Anzahl wurde der exakte Test nach Fisher angewendet. Ordinale und kontinuierliche, unverbundene Daten wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests (bei nicht-normalverteilten Daten), sowie mithilfe des Student’s t-Test (bei normalverteilten Daten) analysiert. Als Maß der Effektstärke

des t-Tests wurde Cohen's d berechnet. Hierbei gilt laut Cohen ein Wert von d = 0,2 als kleiner Effekt, d = 0,5 als mittlerer Effekt und d = 0,8 als großer Effekt (Cohen 1992). Als Maß der Effektstärke beim Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde Cramér's V berechnet. Dabei wird laut Cramér bei einem Wert von V = 0,1 von einem kleinen Effekt ausgegangen, bei V = 0,3 von einem mittleren Effekt und bei V = 0,5 von einem großen Effekt (Cramér 1999).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 2348 Patienten an der Studie teil (Stand: November 2020). Hiervon beendeten 4 die Studie vorzeitig (siehe Tabelle 5). Somit standen 2344 Datensätze für die statistische Auswertung zur Verfügung.

Tabelle 5: P6NV-Studien-Teilnehmer

	Studienteilnehmer	**Dokumentation in der Datenbank**
n	2348	2344
Fehlende Daten	0	4

Es wurde zunächst analysiert, welche Antiemetika in welcher Kombination und wie oft gegeben wurden. Für diese Doktorarbeit, die den Fokus auf den Vergleich der Effektivität einer Antiemetika-Prophylaxe mit Dexamethason und Ondansetron vs. Dexamethason und Granisetron setzt, entstanden somit zwei Patientenkollektive: 374 Patienten erhielten Dexamethason und Ondansetron während ihrer OP ($n_1 = 374$) und 1026 Patienten erhielten Dexamethason und Granisetron ($n_2 = 1026$) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Antiemetika-Kombinationen in der P6NV-Studie (in absoluten Zahlen und %)

Antiemetikum	**n**	**%**
Dexamethason + Granisetron	**1026**	**43.8**
Dexamethason + Ondansetron	**374**	**16.0**
Dexamethason + Droperidol	223	9.5
Ondansetron + Droperidol	51	2.2

Antiemetikum	n	%
Droperidol + Dimenhydrinat	55	2.3
Ondansetron + Dimenhydrinat	55	2.3
Granisetron + Droperidol	9	0.4
Dexamethason + Ondansetron + Granisetron	63	2.7
Dexamethason + Droperidol + Dimenhydrinat	4	0.2
Dexamethason-Monotherapie	199	8.5
Ondansetron-Monotherapie	16	0.7
Granisetron-Monotherapie	95	4.1
Droperidol-Monotherapie	5	0.2
keine Antiemetika	146	6.2

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der gegebenen Antiemetika-Dosierungen. Dabei lässt sich erkennen, dass bei dem vorhandenen Patientenkollektiv Dexamethason am häufigsten als 4 mg Injektionslösung gegeben wurde (84,4%), Ondansetron ebenfalls als 4 mg Injektionslösung (90,7%) und Granisetron als 1 mg Injektionslösung (98,6%). Die Angaben, dass Dexamethason in einer Dosierung von 0,4 mg, 7 mg bzw. 250 mg gegeben wurden, sind vermutlich Übertragungsfehler, da diese Dosierungen in der Klinik nicht existieren.

Tabelle 7: Antiemetika-Dosierungen in der P6NV-Studie (in mg)

	Dexamethason-Dosis (in mg)	Ondansetron-Dosis (in mg)	Granisetron-Dosis (in mg)
n	1902	504	1197
Median	4	4	1
Minimum	0.4	1	1
Maximum	250	8	8

Dexamethason-Dosis (in mg)

Dosis	n	%
0.4*	1	0.1
1.0	2	0.1
2.0	2	0.1
3.0	1	0.1
4.0	1606	84.4
6.0	13	0.7
7.0*	1	0.1
8.0	264	13.9
12.0	1	0.1
40.0	8	0.4
44.0	1	0.1
48.0	1	0.1
250.0*	1	0.1

*mutmaßlicher Übertragungsfehler

Ondansetron-Dosis (in mg)

Dosis	n	%
1	4	0.8
4	457	90.7
8	43	8.5

Granisetron-Dosis (in mg)

Dosis	n	%
1	1180	98.6
2	15	1.3
4	1	0.1
8	1	0.1

Um ein besseres Bild der Patientenkollektive zu erhalten, wurden einige allgemeine Vergleiche durchgeführt. Hierbei wurde die Verteilung des Geschlechts, des Alters, des Gewichts, der Größe und des ASA-Scores betrachtet (siehe Tabelle 8).

Die biometrischen Daten der beiden Gruppen wurden miteinander verglichen. Es lässt sich erkennen, dass die Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung, ihres Alters, ihrer Größe und ihres ASA-Scores voneinander abweichen. Die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ hatte einen höheren Männeranteil, eine höhere Durchschnittsgröße und mehr Patienten mit dem ASA-Score 3 als die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Gruppenzusammensetzung zwischen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron"

		Dexamethason + Granisetron			**Dexamethason + Ondansetron**		
		n	%	[95%-CI]	n	%	[95%-CI]
Geschlecht	m	419	41.0	[38.0; 44.0]	88	23.5	[19.5; 28.1]
	w	604	59.0	[56.0; 62.0]	286	76.5	[71.9; 80.5]
Gewicht (Mean [95%-CI] ± SD)		80.3 [79.2; 81.4] ± 18.5			80.4 [78.4; 82.4] ±19.2		
Größe (Mean [95%-CI] ± SD)		171 [170.4; 171.6] ± 9.39			168 [167.2; 168.8] ± 8.32		
ASA-Score	1	198	20.7	[18.2; 23.4]	100	26.7	[22.5; 31.4]
	2	519	54.2	[51.1; 57.4]	210	56.1	[51.1; 61.1]
	3	234	24.5	[21.8; 27.3])	64	17.1	[13.6; 21.3]
	4	6	0.6	[0.3; 1.4])	0	0.0	[0.0; 1.0])

SD = standard deviation, Mean = Mittelwert, m = männlich, w = weiblich, ASA = American Society of Anaesthesiologists, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall

3.2 Koivuranta- und Apfel-Score

In Abbildung 5 ist die Verteilung des Koivuranta-Scores für die beiden Gruppen graphisch dargestellt. Hier ist erkennbar, dass in der Gruppe, die Dexamethason und Granisetron erhalten hat, prozentual weniger Patienten mit einem höheren Koivuranta-Score (Score 5: 5,0% vs. 12,3%) waren als in der Gruppe, die Dexamethason und Ondansetron erhalten hat.

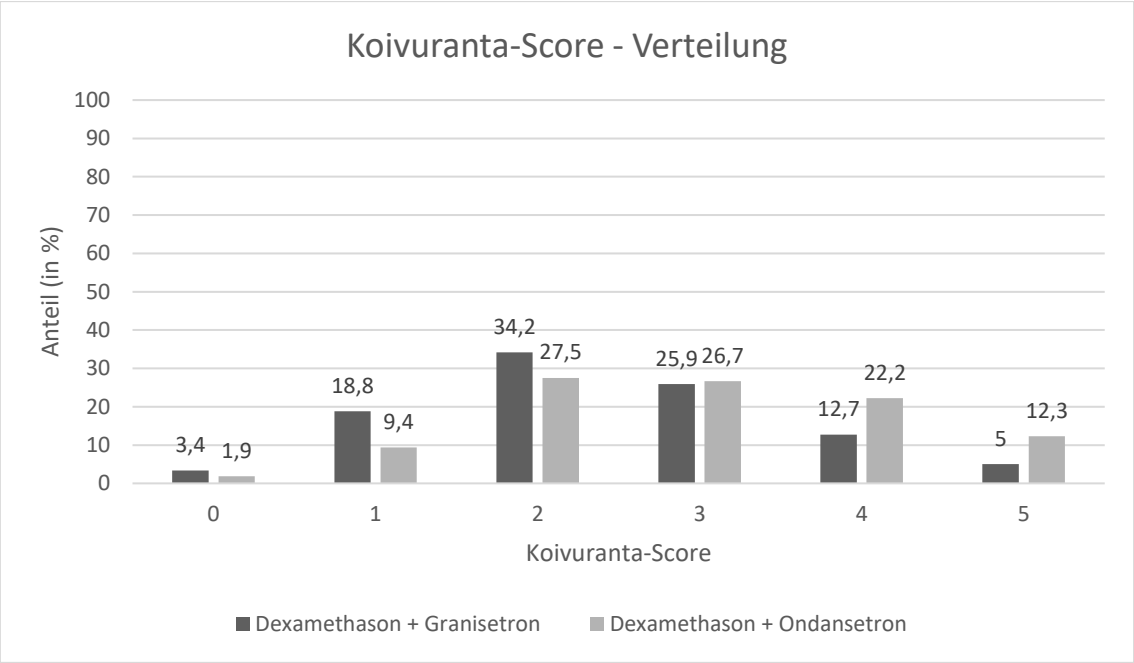


Abbildung 5: Koivuranta-Score – Verteilung (in %), PONV-Risiko nach Score-Wert: 0 = 17%, 1 = 18%, 2 = 42%, 3 = 54%, 4 = 74%, 5 = 87% (Koivuranta et al. 1997)

Die Verteilung des Apfel-Scores ist in Abbildung 6 dargestellt. Auch hier lässt sich erkennen, dass die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ seltener hohe Apfel-Scores (Score 4: 14,0% vs. 32,1%) und häufiger niedrigere Apfel-Scores (Score 0: 4,5% vs. 0,5%) aufwies als die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“.

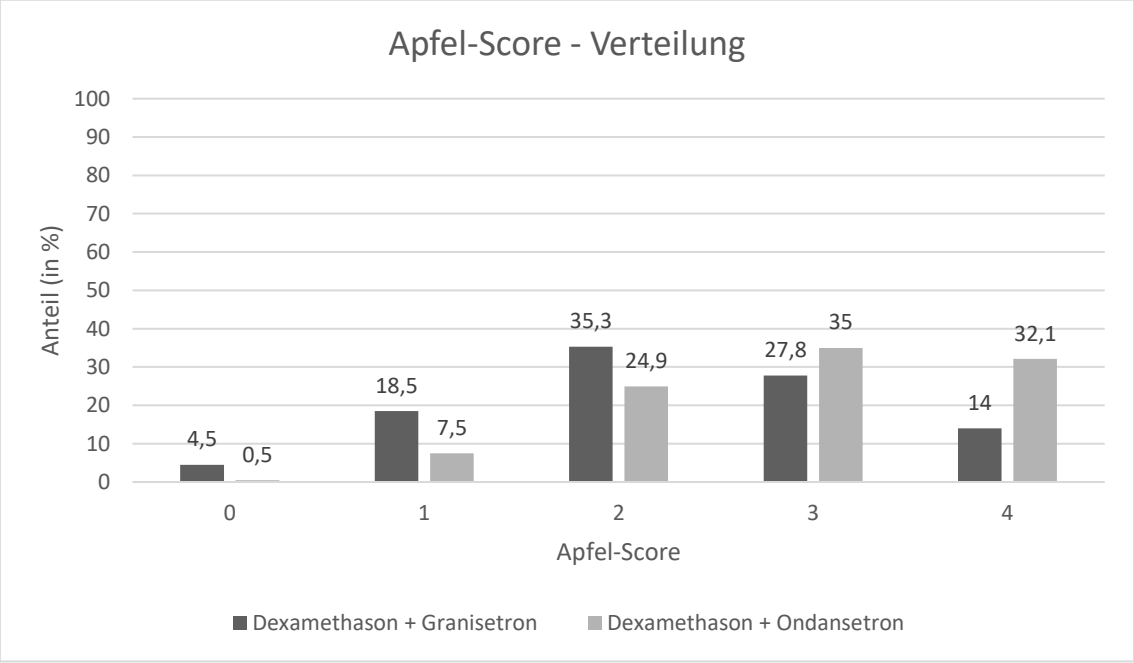


Abbildung 6: Apfel-Score – Verteilung (in %), PONV-Risiko nach Score-Wert: 0 = 10%, 1 = 21%, 2 = 39%, 3 = 61%, 4 = 79% (Apfel et al. 1999)

Die Mittelwerte der beiden Score-Systeme lassen sich mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene verteilungsfreie Variablen vergleichen (siehe Tabelle 9). Dabei ist erkennbar, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht ($p < 0{,}001$). Die Mittelwerte ± ihre Standardfehler weichen signifikant voneinander ab – sowohl bei dem Koivuranta- als auch bei dem Apfel-Score. Die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ wies einen durchschnittlichen Koivuranta-Score von 2,40 und einen Apfel-Score von 2,28 auf. In der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ lag der durchschnittliche Koivuranta-Score bei 2,95 und der Apfel-Score bei 2,91.

Tabelle 9: Koivuranta- und Apfel-Score: Vergleich zwischen den Antiemetika-Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“

	Antiemetika		p	Cohen's d
	Dexamethason + Granisetron	**Dexamethason + Ondansetron**		
Koivuranta-Score (Mean [95%-CI] ± SE)	2.40 [2.33; 2.47] ± 0.037	2.95 [2.82; 3.08] ± 0.064	**< 0.001**	0.458
Apfel-Score (Mean [95%-CI] ± SE)	2.28 [2.21; 2.35] ± 0.034	2.91 [2.81; 3.01] ± 0.049	**< 0.001**	0.604

p = p-Wert, SE = Standardfehler, Mean = Mittelwert, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall

Aus der Fallzahl-Verteilung der unterschiedlichen Koivuranta- und Apfel-Score-Werte und der in der Literatur angegebenen PONV-Risikogruppen lässt sich ein prognostiziertes PONV-Risiko berechnen. Laut dem Koivuranta-Score wird in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ ein PONV-Risiko in Höhe von 46,01% erwartet und in der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ ein PONV-Risiko von 55,13%. Betrachtet man den Apfel-Score ergibt sich ein Risiko von 46,09% für die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ und ein Risiko von 58,04% für die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“. Diese prognostizierten PONV-Risiken sind in Abbildung 7 dargestellt und werden in Kapitel 3.3 mit der tatsächlichen PONV-Inzidenz verglichen.

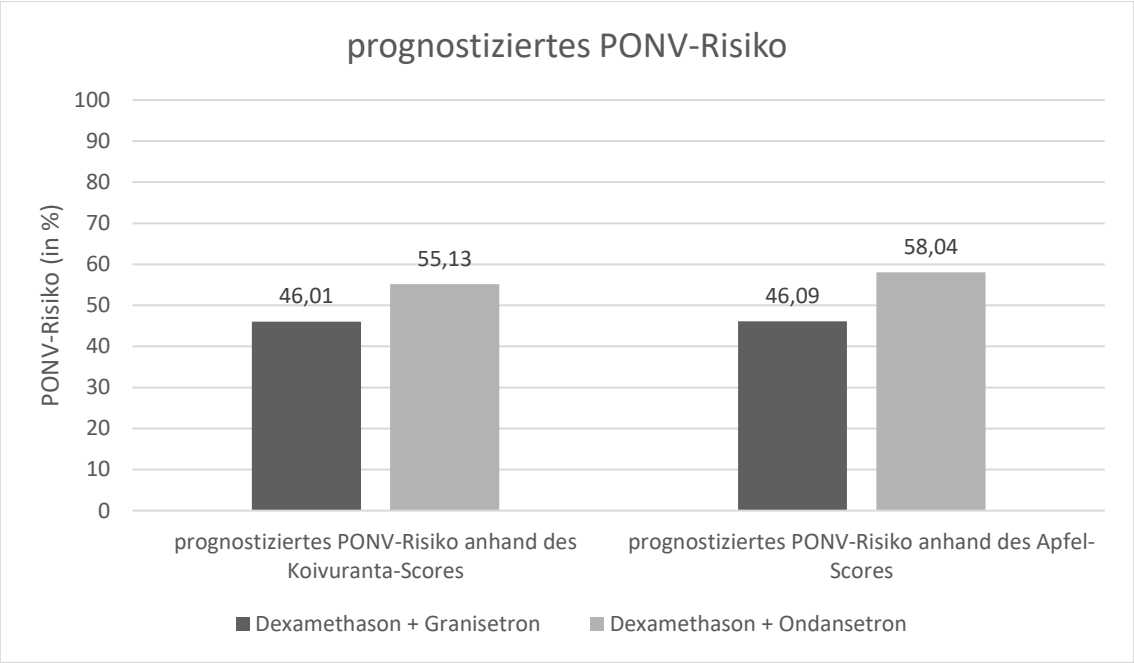


Abbildung 7: prognostiziertes PONV-Risiko (in %)

3.3 Analyse der PONV-Inzidenz

Der Anteil an Patienten, die insgesamt – ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Antiemetika-Prophylaxen – postoperativ nach zwei Stunden im AWR bzw. in der 24h-Befragung Übelkeit und/oder Erbrechen angaben, ist in Abbildung 8 dargestellt. Hierzu wurden die SPIS-Werte der einzelnen Befragungen zusammengerechnet (zur Berechnung des SPIS: vgl. Kapitel 2.1.4).

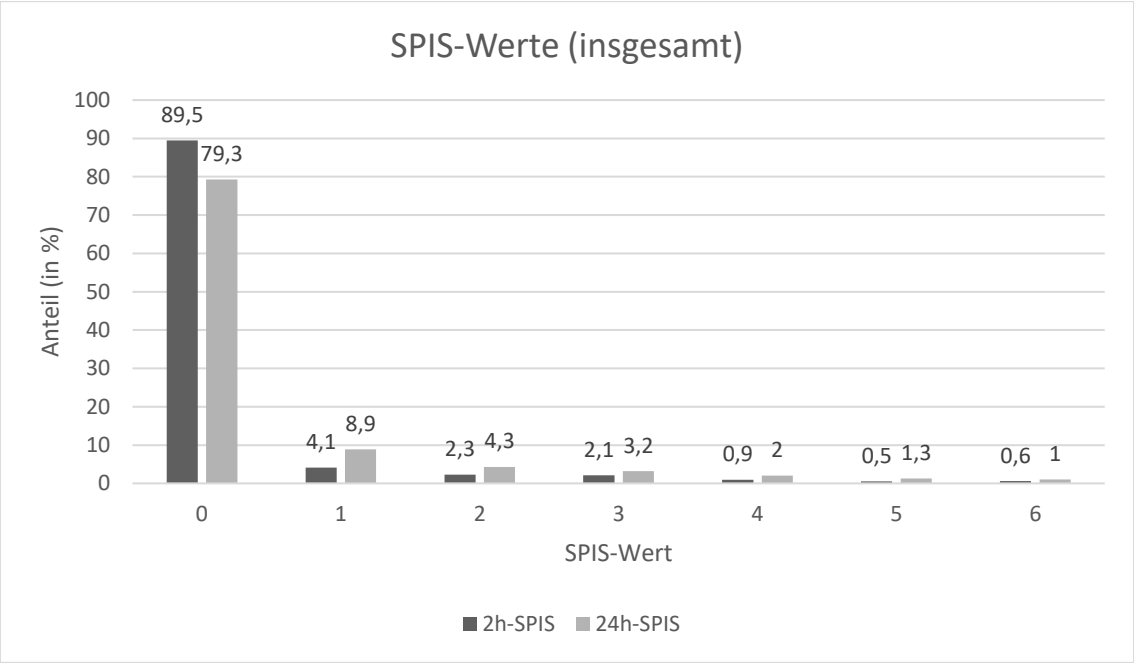


Abbildung 8: SPIS-Werte nach 2h und 24h insgesamt in der P6NV-Studie (in %)

Aus den Daten lässt sich berechnen, dass nach zwei Stunden im AWR insgesamt 10,5% der Patienten – ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Prophylaxe-Gruppen – Übelkeit und/oder Erbrechen erlebt haben (SPIS > 0). In der 24h-Befragung gaben 20,7% der Patienten PONV an. Die Inzidenz für klinisch relevantes PONV (SPIS ≥ 5) lag im AWR (nach zwei Stunden) bei 1,1% und in der 24h-Befragung bei 2,3%. Definiert man klinisch relevantes PONV hingegen als SPIS ≥ 3 (wie von Shin et al. empfohlen, vgl. Kapitel 4.2.2) ergibt sich eine PONV-Inzidenz von 4,1% nach zwei Stunden im AWR und 7,5% nach 24 Stunden.

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden die Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ miteinander verglichen. Dabei wurde der durchschnittliche SPIS-Wert im AWR (nach zwei Stunden) und in der 24h-Befragung betrachtet, um festzustellen, ob ein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des PONV-Auftretens bestand. Außerdem wurde die Häufigkeit des Auftretens von jeglichem PONV (SPIS > 0) sowie von klinisch relevantem PONV (SPIS ≥ 5 bzw. SPIS ≥ 3) zwischen den Gruppen verglichen. Ein weiterer Vergleich wurde hinsichtlich der Gabe von Antiemetika im AWR und auf der Peripherstation durchgeführt. Die Ergebnisse sind zusammenfassend in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: PONV-Inzidenz: „Dexamethason + Granisetron“ vs. „Dexamethason + Ondansetron“

		Antiemetika		p	OR [95%-CI]	Cohen's d	Cramer's V
		Dexamethason + Granisetron n (%)	**Dexamethason + Ondansetron** n (%)				
2h-SPIS (Mean ± SE)		0.298 ± 0.031	0.272 ± 0.044	0.205		-0.0282	
24h-SPIS (Mean ± SE)		0.440 ± 0.036	0.679 ± 0.070	**< 0.001**		0.2002	
2h-PONV (SPIS > 0)	ja	108 (10.5)	52 (13.9)	0.087	0		0.047
	nein	918 (89.5)	322 (86.1)		.73 [0.51; 1.04]		
24h-PONV (SPIS > 0)	ja	185 (18.0)	113 (30.2)	**< 0.001**	0.51 [0.39; 0.67]		0.132
	nein	841 (82.0)	261 (69.8)				
2h-SPIS ≥ 5	ja	14 (1.4)	4 (1.1)	0.794	1.28 [0.42; 3.91]		0.012
	nein	1012 (98.6)	370 (98.9)				
24h-SPIS ≥ 5	ja	23 (2.2)	14 (3.7)	0.121	0.59 [0.30; 1.16]		0.041
	nein	1003 (97.8)	360 (96.3)				
2h-SPIS ≥ 3	ja	60 (5.8)	12 (3.2)	0.055	1.87 [1.00; 3.52]		0.053
	nein	966 (94.2)	362 (96.8)				
24h-SPIS ≥ 3	ja	78 (7.6)	35 (9.4)	0.318	0.80 [0.53; 1.21]		0.029
	nein	948 (92.4)	339 (90.6)				
Gabe von Antiemetika im AWR	ja	81 (8.2)	48 (13.0)	**0.009**	0.60 [0.41; 0.87]		0.073
	nein	908 (91.8)	322 (87.0)				
Gabe von Antiemetika auf Station	ja	39 (3.8)	29 (7.8)	**0.002**	0.47 [0.28; 0.77]		0.083
	nein	984 (96.2)	341 (92.2)				

SPIS = Simplified PONV Impact Scale, p = p-Wert, OR = Odds Ratio, SE = Standardfehler, Mean = Mittelwert, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall

Zur weiteren Erläuterung und Darstellung werden die relevanten Ergebnisse im Folgenden nochmals genauer aufgeführt.

Die durchschnittlichen SPIS-Werte nach zwei Stunden im AWR und in der 24h-Befragung wurden für beide Gruppen verglichen und mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet.

Hier zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Dexamethason + Ondansetron“ und „Dexamethason + Granisetron“ in Bezug auf den 24h-SPIS-Wert besteht. Der Wert in der „Dexamethason + Ondansetron“-Gruppe lag mit 0,678 höher als in der „Dexamethason + Granisetron“-Gruppe (0,44; $p < 0,001$). Für den 2h-SPIS-Wert ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 10 und Abbildung 9).

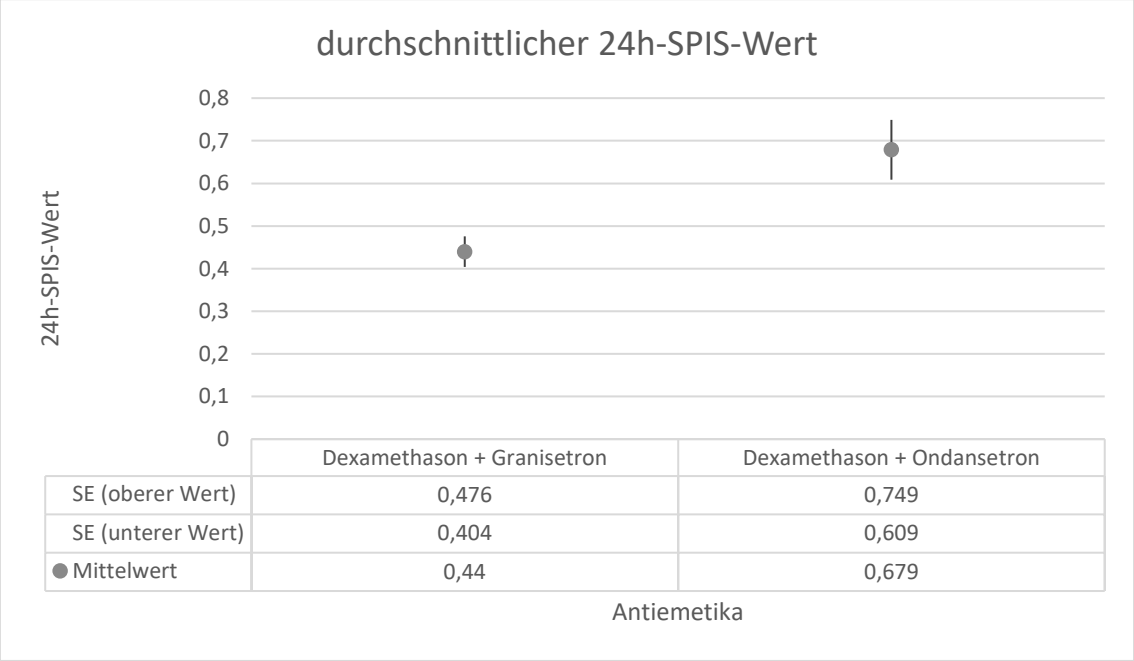


Abbildung 9: Vergleich des durchschnittlichen 24h-SPIS-Wertes zwischen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ (Mittelwert, SE = Standardfehler)

Bei der Analyse des gesamten PONV-Auftretens nach 24 Stunden ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ litt zu 18,0% an PONV, während die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ zu 30,2% postoperativ Übelkeit bzw. Erbrechen angab ($p < 0,001$). Dabei wurde jegliches Auftreten von PONV betrachtet (SPIS > 0). Bei der PONV-Wahrscheinlichkeit nach zwei Stunden im AWR bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 10 und Abbildung 10).

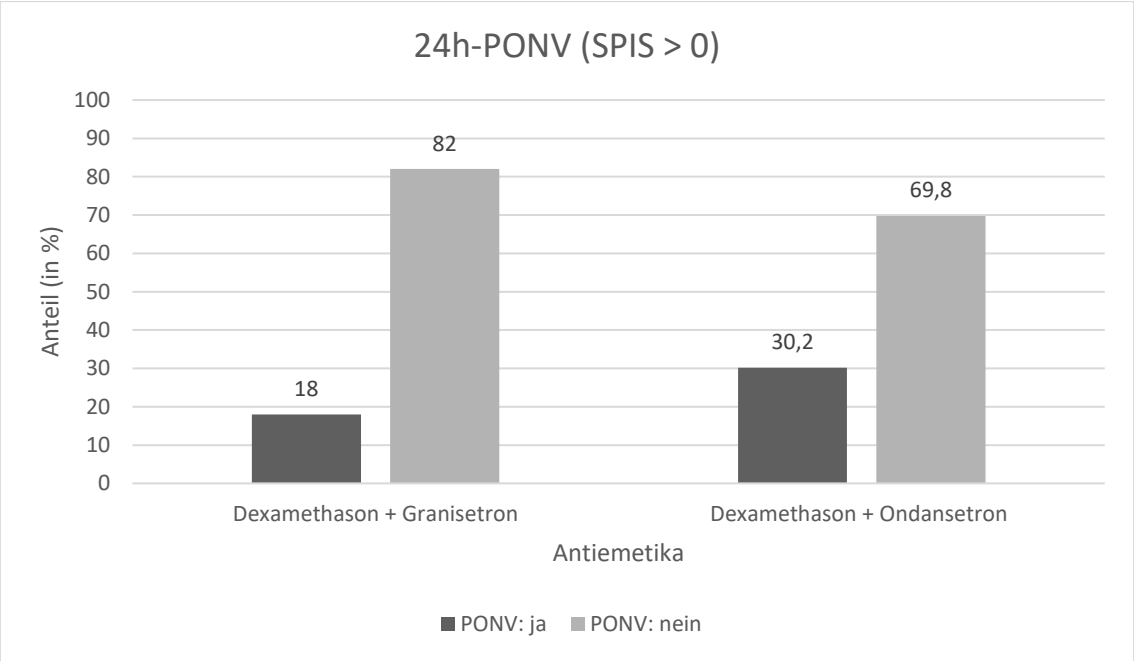


Abbildung 10:Vergleich 24h-PONV (SPIS > 0) zwischen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ (in %)

Betrachtete man die beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten von klinisch relevantem PONV (SPIS-Wertes ≥ 5) ergab sich mithilfe des exakten Tests nach Fisher kein signifikanter Unterschied im Vergleich von „Dexamethason + Granisetron“ mit „Dexamethason + Ondansetron“, sowohl nach zwei Stunden im AWR als auch in der 24h-Befragung. Auch wenn man die Definition von klinisch relevantem PONV niedriger ansetzte (SPIS ≥ 3) gab es keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 10).

In Abbildung 11 sind die prognostizierten PONV-Risiken, die anhand des Koivuranta- bzw. Apfel-Scores in Kapitel 3.2 berechnet wurden, im Vergleich zu der tatsächlichen PONV-Inzidenz nach 24 Stunden dargestellt. Hierzu wurden die Inzidenz-Werte für PONV insgesamt (SPIS > 0) verwendet. Dabei ließ sich erkennen, dass die tatsächliche PONV-Inzidenz in beiden Gruppen deutlich unter den prognostizierten Risiken lag.

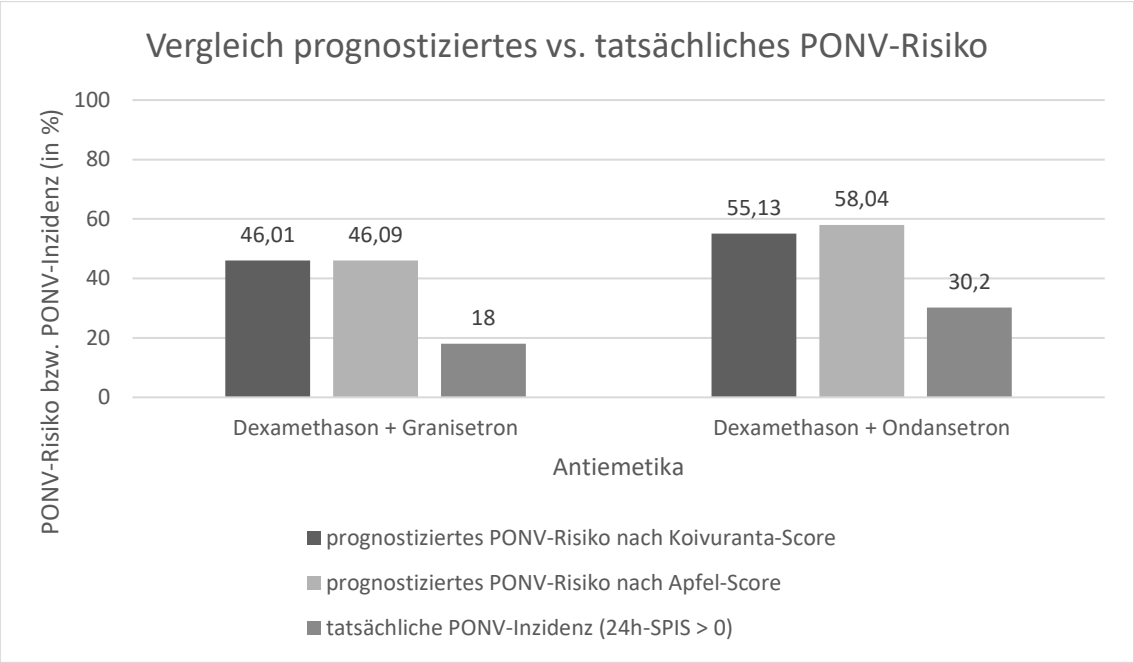


Abbildung 11: prognostiziertes vs. tatsächliches PONV-Risiko

Schaute man sich an, welche Gruppe wie viele Antiemetika im AWR und auf der Peripherstation erhalten hat, ergab sich, dass die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ zu 8,2% im AWR Antiemetika erhalten hat. Dies war – nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson – statistisch signifikant seltener (p = 0,009) als die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ (13,0%). Auf der Peripherstation erhielten 3,8% der Patienten in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ und 7,8% der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ Antiemetika. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,002) (siehe Tabelle 10, Abbildung 12 und Abbildung 13).

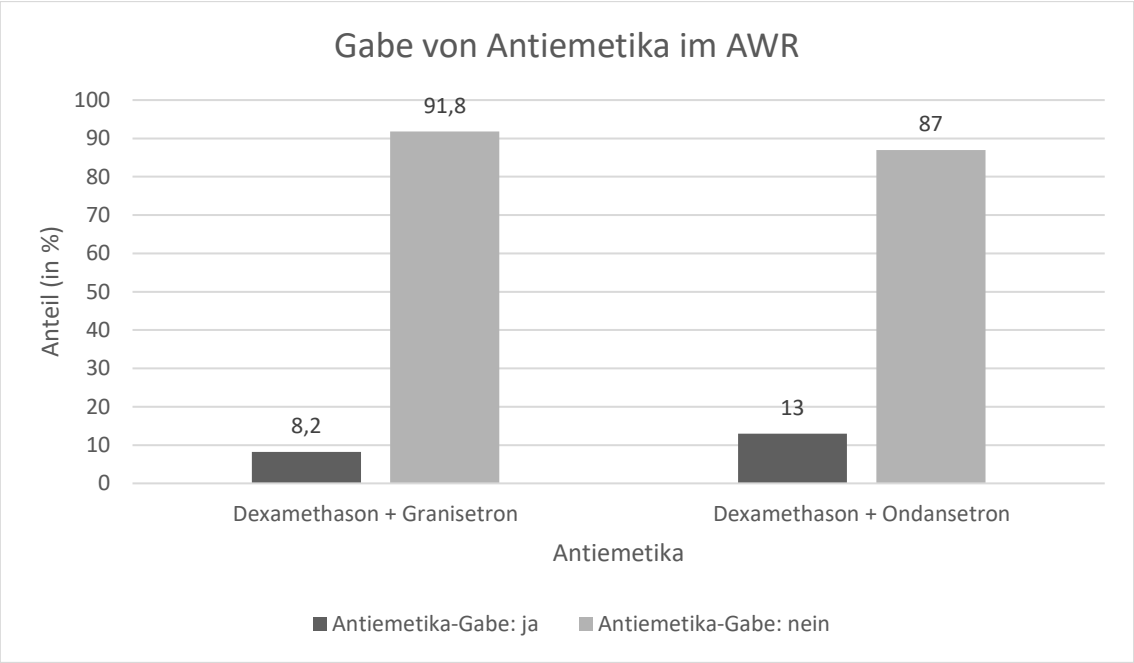


Abbildung 12: Vergleich der Gabe von Antiemetika im AWR (in %)

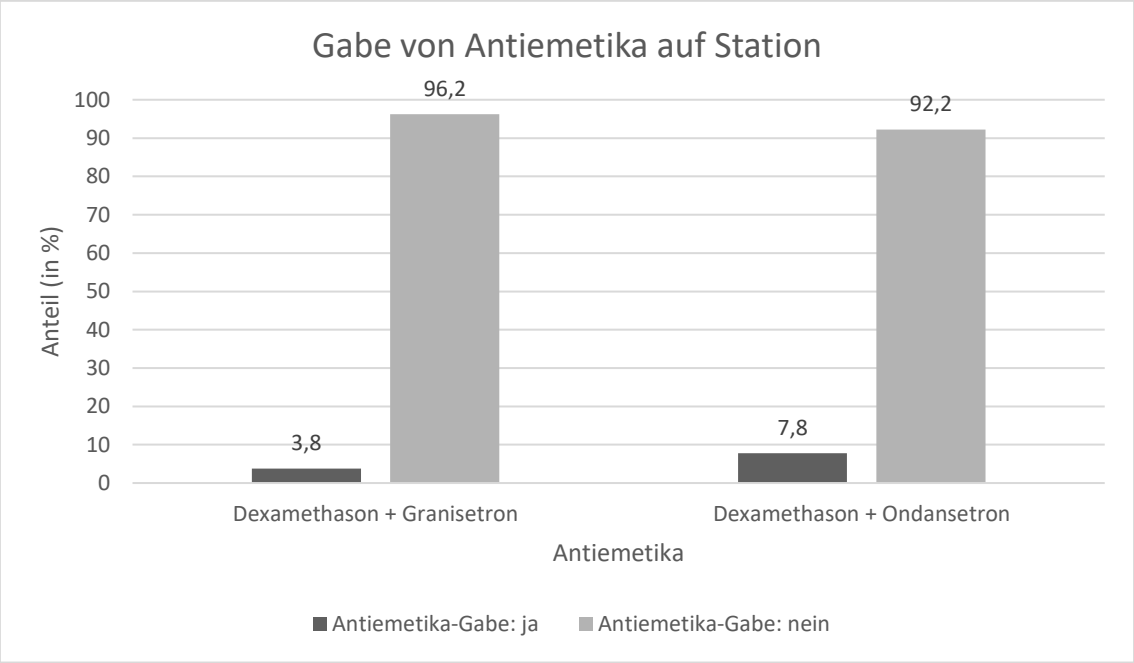


Abbildung 13: Vergleich der Gabe von Antiemetika auf Station (in %)

Zu den häufigsten Antiemetika, die im AWR zur Therapie von PONV gegeben wurden, gehörten Dimenhydrinat, Granisetron, Ondansetron und Dexamethason. Die Verteilung

der gegebenen Antiemetika ist in Tabelle 11 dargestellt. Dabei sind nur die Medikamente erwähnt, die in über 0,3% der Fälle gegeben wurden.

Tabelle 11: PONV-Therapie im AWR: eingesetzte Antiemetika in der P6NV-Studie (angegeben ab einer Häufigkeit von über 0,3%, in absoluten Zahlen und %)

Antiemetikum	**n**	**%**
keine antiemetische Therapie notwendig	2095	91.4
Dimenhydrinat-Monotherapie	106	4.6
Granisetron-Monotherapie	27	1.2
Ondansetron-Monotherapie	15	0.7
Dexamethason-Monotherapie	10	0.4
Granisetron + Dimenhydrinat	9	0.4

Auf der Peripherstation wurden vor allem die Antiemetika Dimenhydrinat, Metoclopramid, Ondansetron und Granisetron zur PONV-Therapie eingesetzt. In Tabelle 12 ist die Verteilung der eingesetzten Medikamente aufgelistet (ab einer Häufigkeit von über 0,2%).

Tabelle 12: PONV-Therapie auf Station: eingesetzte Antiemetika in der P6NV-Studie (angegeben ab einer Häufigkeit von über 0,2%, in absoluten Zahlen und %)

Antiemetikum	**n**	**%**
keine antiemetische Therapie notwendig	2186	95.0
Dimenhydrinat-Monotherapie	71	3.1
Metoclopramid-Monotherapie	15	0.7
Ondansetron-Monotherapie	10	0.5
Granisetron-Monotherapie	8	0.3

3.4 Analyse der Nebenwirkungen

Es lassen sich typische Nebenwirkungen der gegebenen Antiemetika zwischen den Gruppen vergleichen. Eine in der Literatur häufig angegebene Nebenwirkung der 5-HT_3-

Antagonisten stellt Obstipation dar. Hier zeigte sich in der Auswertung, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ bestand (p = 0,012). 137 Patienten (13,8%) in der „Dexamethason + Granisetron“-Gruppe und 29 Patienten (8,3%) in der „Dexamethason + Ondansetron“-Gruppe gaben als Nebenwirkung Verstopfung an (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Nebenwirkungs-Analyse: „Dexamethason + Granisetron“ vs. „Dexamethason + Ondansetron“

		Antiemetika						p	Cramer's V
		Dexamethason + Granisetron			**Dexamethason + Ondansetron**				
		n	%	[95%-CI]	n	%	[95%-CI]		
NW Verstopfung	keine	854	86.2	[83.9; 88.2]	325	91.8	[88.5; 94.2]	**0.012**	0.0904
	leicht	64	6.5	[5.1; 8.2]	14	4.0	[2.4; 6.5]		
	mittel	48	4.8	[3.7; 6.4]	14	4.0	[2.4; 6.5]		
	schwer	25	2.5	[1.7; 3.7]	1	0.3	[0.1; 1.6]		
“Führen Sie die Beschwerden auf die Narkose zurück?“	ja	42	34.1	[26.4; 42.9]	8	33.3	[18.0; 53.3]	1.000	0.00634
	nein	81	65.9	[57.1; 73.6]	16	66.7	[46.7; 82.0]		

p = p-Wert, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, NW = Nebenwirkung

Von 137 Patienten, die Verstopfung in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ angaben, beantworteten 123 die Frage „Führen Sie die Beschwerden auf die Narkose zurück?“. 34,1% der Patienten gaben „Ja“ und 65,9% „Nein“ an. In der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ beantworteten 24 von 29 Patienten die Frage. Davon gaben 33,3% „Ja“ und 66,7% „Nein“ an. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 13).

3.5 PPP33-Analyse

Es lässt sich weiterhin anhand des PPP33-Fragebogens vergleichen, wie die Patienten die perioperative Phase empfunden haben (siehe Tabelle 14). Dabei wurden die Aussagen „Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen.“, sowie „Ich hatte

Probleme mit der Verdauung.“ ausgewertet, da diese die größte Relevanz bezüglich der zu untersuchenden Fragestellungen hatten.

Tabelle 14: PPP33-Analyse: „Dexamethason + Granisetron“ vs. „Dexamethason + Ondansetron“

		Antiemetika						p	Cramer's V
		Dexamethason + Granisetron			**Dexamethason + Ondansetron**				
		n	%	[95%-CI]	n	%	[95%-CI]		
PPP33: „Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen.“	trifft nicht / nie zu	633	81.2	[78.3; 83.7]	270	74.6	[69.9; 78.8]	**< 0.001**	0.127
	trifft wenig / selten zu	48	6.2	[4.7; 8.1]	18	5.0	[3.2; 7.7]		
	trifft überwiegend / meist zu	27	3.5	[2.4; 5.0]	9	2.5	[1.3; 4.7]		
	trifft voll / immer zu	72	9.2	[7.4; 11.5]	65	18.0	[14.3; 22.2]		
PPP33: „Ich hatte Probleme mit der Verdauung.“	trifft nicht / nie zu	498	67.0	[63.6; 70.3]	291	83.4	[79.1; 86.9]	**< 0.001**	0.172
	trifft wenig / selten zu	104	14.0	[11.7; 16.7]	28	8.0	[5.6; 11.4]		
	trifft überwiegend / meist zu	77	10.4	[8.4; 12.8]	15	4.3	[2.6; 7.0]		
	trifft voll / immer zu	64	8.6	[6.8; 10.9]	15	4.3	[2.6; 7.0]		

p = p-Wert, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall

Eine Auswertung der Aussage „Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen.“ aus dem PPP33-Fragebogen (siehe Anhang) ergab, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand ($p < 0{,}001$) (siehe Tabelle 14). Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0{,}001$) bei der Beantwortung der Aussage „Ich hatte Probleme mit der Verdauung.“ – dieses Ergebnis deckt sich mit der Analyse der Nebenwirkung „Verstopfung“ (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14).

3.6 Pharmakoökonomische Kostenanalyse

Granisetron und Ondansetron unterscheiden sich preislich. So belaufen sich die Kosten für 4 mg Ondansetron-Injektionslösung auf ca. 45€ (5 Stück) und für 8 mg Ondansetron-Injektionslösung auf ca. 64€ (5 Stück). Die Kosten für 1 mg Granisetron-Injektionslösung werden mit ca. 53€ angegeben (5 Stück) (Rote Liste® Service GmbH 2020) – diese Angaben stellen die Preise in öffentlichen Apotheken für Privatpersonen dar. Krankenhäuser beziehen die Medikamente deutlich günstiger, aber auch hier ist

Granisetron weiterhin teurer als Ondansetron. Betrachtet man den Einsatz von 5-HT_3-Antagonisten aus pharmakoökonomischer Sicht, lässt sich somit zunächst festhalten, dass der Einsatz von Granisetron zur PONV-Prophylaxe mit höheren Medikamentenkosten verbunden ist als der Einsatz von Ondansetron – unsere Studie zeigte, dass in den teilnehmenden Kliniken Ondansetron hauptsächlich als 4 mg-Injektionslösung eingesetzt wurde. Ausgehend von unterschiedlichen Inzidenzen als Datengrundlage (vgl. Kapitel 3.3) lassen sich die beiden Medikamente in Simulationen vergleichen. Einerseits kann man die Inzidenz für klinisch relevantes PONV (24h-SPIS ≥ 5) betrachten, da ab einem Score-Wert ≥ 5 eine PONV-Behandlung – die Kosten verursacht – auf jeden Fall eingeleitet werden sollte. Andererseits kann man die Häufigkeit einer Gabe von Antiemetika auf Station als Grundlage nehmen, da diese Werte zeigen, wie oft tatsächlich eine Therapie von Übelkeit/Erbrechen eingeleitet wurde, auch wenn der SPIS-Wert in einigen Fällen nicht fünf oder mehr entsprach. Die Daten aus Kapitel 3.3 zeigen, dass von einer besseren Wirksamkeit von Granisetron ausgegangen werden kann. Es wird zusätzlich miteinberechnet, dass laut einer Studie von Eberhart et al. aus dem Jahr 2014 eine Episode Übelkeit/Erbrechen die Klinik durchschnittlich 31€ (± 22€) kostet (Eberhart et al. 2014). Bei der folgenden Analyse wurden verschiedene Kosten für PONV zugrunde gelegt: 9€, 20€, 31€, 42€ und 53€ (jeweils der Mittelwert, Maximum und Minimum und Zwischenwerte).

Mithilfe von Microsoft Excel-Tabellen konnte berechnet werden, dass sich der Einsatz von Granisetron nicht mehr lohnt, wenn das Medikament um einen bestimmten Betrag teurer ist als Ondansetron, obwohl es eine bessere Wirksamkeit zur PONV-Prophylaxe zeigt. Dieser Betrag ist abhängig von den PONV-Kosten und unabhängig von dem Preis für Ondansetron. Tabelle 15 zeigt die maximalen Aufpreise für Granisetron in Abhängigkeit von unterschiedlichen PONV-Kosten und Datengrundlagen. Dabei ist der Aufpreis für Granisetron der Maximalwert, ab dem sich der Nutzen umkehrt: Ist Granisetron beispielsweise mehr als 0,14€ teurer als Ondansetron – bei PONV-Kosten von 9€ pro Patient und einer Inzidenz für 24h-SPIS ≥ 5 von 2,2% bzw. 3,7% – lohnt sich der Einsatz von Granisetron nicht mehr. Die Mehrkosten für das Medikament wiegen die Einsparung der PONV-Kosten durch die bessere Wirksamkeit nicht mehr auf. Bei PONV-Kosten in Höhe von 53€ müsste Granisetron dagegen mehr als 0,80€ teurer sein als Ondansetron, um sich nicht mehr zu lohnen.

In Abbildung 14 ist erkennbar, dass der Grenzpreis für Granisetron – der Wert, bis zu dem Granisetron teurer sein kann als Ondansetron – in Abhängigkeit von den PONV-Kosten linear ansteigt. Die Graphen für die unterschiedlichen Datengrundlagen weichen mit steigenden PONV-Kosten weiter voneinander ab, da auch die Inzidenzen für die Gabe von Antiemetika auf Station stärker voneinander abweichen als die Inzidenzen für 24h-SPIS ≥ 5. Somit steigt der maximale Aufpreis für Granisetron – ab dem sich der Einsatz von Granisetron nicht mehr lohnt – mit steigenden PONV-Kosten stärker an, da es besser wirksam ist als Ondansetron und sich trotz höherer Kosten eher lohnt.

Tabelle 15: Kostenanalyse : maximaler Aufpreis für Granisetron in Abhängigkeit von unterschiedlichen Datengrundlagen und PONV-Kosten (in €)

Datengrundlage	**PONV-Kosten**	**Aufpreis Granisetron (Max.)**
24h-SPIS ≥ 5 - Granisetron: 2,2% - Ondansetron: 3,7%	9€	0,14€
	20€	0,30€
	31€	0,46€
	42€	0,63€
	53€	0,80€
Gabe von Antiemetika auf Station - Granisetron: 3,8% - Ondansetron: 7,8%	9€	0,36€
	20€	0,80€
	31€	1,22€
	42€	1,68€
	53€	2,12€

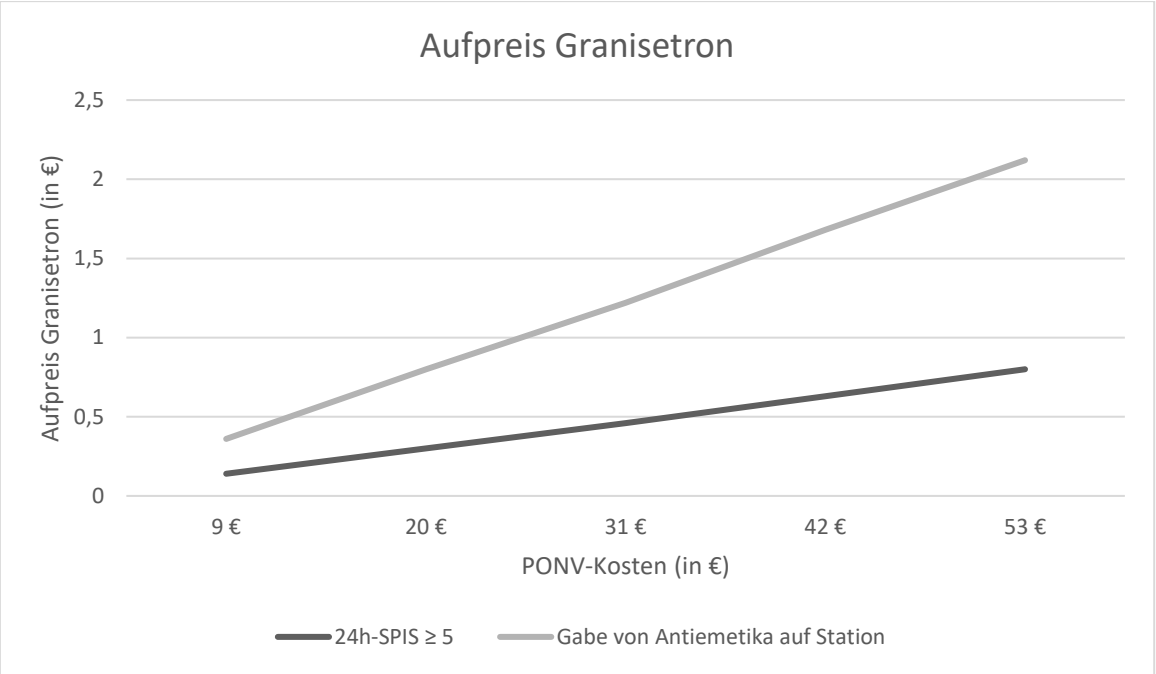


Abbildung 14: Kostenanalyse

4 Diskussion

4.1 Schlussfolgerungen

Ziel dieser Dissertation war es, die Wirksamkeit und Nebenwirkungen einer antiemetischen PONV-Prophylaxe zu analysieren. Dabei wurden die Antiemetika-Kombinationen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ miteinander verglichen. Die zugrundeliegenden Daten entstammen der P6NV-Studie, einer randomisierten doppelverblindeten Multicenterstudie, in der 2348 Patienten untersucht wurden. Den teilnehmenden Patienten wurde eine Kombination aus 4 mg (84,4%) bzw. seltener auch 8 mg (13,9%) Dexamethason und 4 mg Ondansetron bzw. 1 mg Granisetron perioperativ verabreicht. Patientenspezifische Parameter wurden vor, während und nach der Operation festgehalten und die Patienten nach zwei Stunden im AWR sowie nach ca. 24 Stunden postoperativ hinsichtlich Übelkeit bzw. Erbrechen und anderer Nebenwirkungen befragt. Des Weiteren füllten die Patienten den PPP33-Fragebogen zur Einschätzung der Patientenzufriedenheit aus. Das Auftreten von PONV wurde mithilfe der SPIS nach Myles und Wengritzky gemessen und beurteilt (Myles & Wengritzky 2012).

4.1.1 Gruppenzusammensetzung

Verglich man die beiden Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ miteinander, ließ sich erkennen, dass sie hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung, ihres Alters, ihrer Größe und ihrer ASA-Score-Verteilung voneinander abwichen. Die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ wies einen höheren Männeranteil auf (41,0% vs. 23,5%), war älter (55,3 Jahre vs. 52,1 Jahre), größer (171 cm vs. 168 cm) und enthielt häufiger Patienten der ASA-Klasse 3 (24,5% vs. 17,1%) als die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ (vgl. Kapitel 3.1). Dabei ist die Geschlechterverteilung besonders hervorzuheben, da das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für PONV ist und in den Koivuranta- und Apfel-Score miteinfließt. Somit könnte die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ ein höheres PONV-Ausgangsrisiko gehabt haben, da hier ein höherer Frauenanteil vorlag. Dies lässt sich auch anhand der signifikant voneinander abweichenden durchschnittlichen Werte des Koivuranta- bzw. Apfel-Scores ablesen, die in dieser Gruppe höher waren (2,95 vs. 2,40 bzw. 2,91 vs. 2,28) als in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ (vgl. Kapitel 3.2). Auch der unterschiedliche Altersdurchschnitt könnte die PONV-Inzidenz beeinflussen, da ein jüngeres Alter laut Gan et al. ebenfalls einen Risikofaktor für PONV darstellt. Der BMI dagegen beeinflusst das Auftreten von Übelkeit bzw. Erbrechen vermutlich nicht, sodass die unterschiedlichen Durchschnittsgrößen in den Gruppen als nicht relevant für die Vergleichbarkeit der PONV-Inzidenz angesehen werden können. Zu der Relevanz des ASA-Scores konnten Gan et al. keine eindeutige Aussage machen (Gan et al. 2020). Die genannten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen müssen bei der Bewertung der PONV-Inzidenz berücksichtigt werden.

4.1.2 Koivuranta- und Apfel-Score

Der durchschnittliche Wert des Koivuranta- bzw. Apfel-Scores, sowie die Verteilung der einzelnen Werte wurde zwischen den beiden Gruppen verglichen. Dabei ergab sich, dass die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ einen statistisch signifikant höheren durchschnittlichen Score – sowohl bei dem Koivuranta-Score (2,4 vs. 2,95; $p < 0,001$) als auch bei dem Apfel-Score (2,28 vs. 2,91; $p < 0,001$) – aufwies als die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“. Möglicherweise hatten die Patienten, die

Dexamethason und Ondansetron erhalten haben, ein höheres Ausgangsrisiko für PONV. Auch dies muss bei der Bewertung der PONV-Inzidenzen in den verschiedenen Gruppen berücksichtigt werden. Gleichzeitig sind der Koivuranta- und der Apfel-Score auch kritisch zu hinterfragen, da ihre Aussagekraft eingeschränkt ist (vgl. Kapitel 4.2.2).

In der P6NV-Studie lagen die durchschnittlichen Score-Werte zwischen 2 und 3. Ein Score-Wert von 2 wird bei Koivuranta in ein PONV-Risiko in Höhe von 42% übersetzt und ein Score-Wert von 3 in 54% (Koivuranta et al. 1997). Apfel beziffert das PONV-Risiko bei einem Score-Wert von 2 mit 39% und bei einem Score von 3 mit 61% (Apfel et al. 1999). Berechnungen hierzu ergaben, dass in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron" laut dem Koivuranta-Score ein PONV-Ausgangsrisiko von 46,01% bestand und laut dem Apfel-Score ein Risiko von 46,09%. In der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron" bestand ein Ausgangsrisiko von 55,13% (laut dem Koivuranta-Score) bzw. 58,04% (laut dem Apfel-Score) (vgl. Kapitel 3.2). Gleichzeitig wurde in der P6NV-Studie das allgemeine PONV-Risiko (SPIS > 0) nach 24 Stunden mit 18,0% („Dexamethason + Granisetron") bzw. 30,2% („Dexamethason + Ondansetron") berechnet (vgl. Kapitel 3.2 und Kapitel 3.3) und liegt somit unter dem – laut Koivuranta- bzw. Apfel-Score – erwarteten Risiko. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in den genannten Modellen zur Risikoeinschätzung das PONV-Risiko ohne prophylaktische Maßnahmen berechnet wird und in der P6NV-Studie nur 6,2% der Patienten keine Antiemetika zur PONV-Prophylaxe erhalten haben (vgl. Kapitel 3.1). Das zeigt, dass mithilfe der Gabe von Antiemetika das PONV-Risiko gesenkt werden konnte, sowohl mit einer kombinierten Prophylaxe aus Dexamethason und Granisetron als auch mit Dexamethason und Ondansetron. Die PONV-Inzidenz betrug nach 24 Stunden insgesamt – ohne Berücksichtigung der verschiedenen Antiemetika-Gruppen – 20,7% (vgl. Kapitel 3.3). Diese Inzidenz ist allerdings weiterhin sehr hoch und sollte noch weiter gesenkt werden. Die bisherige antiemetische Prophylaxe kann somit als nicht ausreichend angesehen werden.

4.1.3 PONV-Inzidenz

In der P6NV-Studie wurde die PONV-Inzidenz auf verschiedene Arten gemessen. Die durchschnittlichen SPIS-Werte nach zwei Stunden im AWR und in den ersten 24 Stunden

postoperativ, die allgemeine Wahrscheinlichkeit für PONV, sowie das Auftreten von klinisch relevantem PONV anhand eines SPIS-Wertes ≥ 5 bzw. einer abgewandelten Form (SPIS-Wert ≥ 3, vgl. Kapitel 4.2.2) wurden untersucht. Des Weiteren wurde die Notwendigkeit einer postoperativen Therapie mit Antiemetika verglichen. Dabei ergab die statistische Auswertung, dass die Gabe von Dexamethason und Granisetron zur kombinierten antiemetischen Prophylaxe bei Operationen zu einer selteneren Notwendigkeit einer postoperativen Antiemetika-Therapie im AWR (8,2% vs. 13,0%; p = 0,009), sowie auf der Peripherstation (3,8% vs. 7,8%; p = 0,002) führte. Des Weiteren wiesen die Patienten in der „Dexamethason + Granisetron"-Gruppe einen niedrigeren durchschnittlichen 24h-SPIS-Wert (0,440 vs. 0,679; p < 0,001), sowie eine geringere allgemeine PONV-Inzidenz in den ersten 24 Stunden postoperativ auf (18,0% vs. 30,2%; p < 0,001) als die Patienten in der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron". Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant. Bei der Betrachtung der PONV-Inzidenz im AWR und dem Auftreten von klinisch relevantem PONV (sowohl SPIS ≥ 5, als auch SPIS ≥ 3) ergab sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die geringeren SPIS-Werte sowie die geringere PONV-Inzidenz in der 24h-Befragung lassen sich unter anderem dadurch erklären, dass der 5-HT_3-Antagonist Granisetron eine längere Halbwertszeit (HWZ) besitzt als Ondansetron. Die HWZ von Ondansetron wird mit 3,8 Stunden angegeben (Roila & Del Favero 1995), während die HWZ von Granisetron ungefähr 10,6 Stunden beträgt (Carmichael et al. 1989). Die 5-HT_3-Antagonisten werden gegen Ende der OP zur PONV-Prophylaxe verabreicht, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sie unabhängig von der OP-Länge noch im AWR bzw. auf der Peripherstation wirken. Somit lässt sich vermuten, dass Granisetron eine längere Wirksamkeit zeigt als Ondansetron (Prentice 2003). Blower et al. schließen: „In terms of pharmacokinetics, the three 5-HT3-receptor antagonists are very similar, except for their elimination half-lives, which indicate that granisetron should have a longer duration of action than either ondansetron or dolasetron." (Blower 2003). Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse der P6NV-Studie bestätigt, da die Wirksamkeit von Granisetron nach 24 Stunden signifikant besser war – bezogen auf die allgemeine PONV-Inzidenz – während es nach zwei Stunden im AWR keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab.

4.1.3.1 Vergleich einer Monotherapie mit Granisetron vs. Ondansetron

In der Literatur finden sich viele Studien, die den Einsatz der 5-HT_3-Antagonisten Granisetron und Ondansetron als antiemetische Monoprophylaxe vergleichen. Sie kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Einige Studien sprechen sich für eine Überlegenheit von Granisetron aus, während andere Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Antiemetika sehen.

So wurde in einer Studie von Dua et al. aus dem Jahr 2004 kein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich von Granisetron und Ondansetron gefunden. In der Gruppe „Ondansetron 4 mg“ gaben 25% der Patienten PONV innerhalb von 24 Stunden an und in der Gruppe „Granisetron 1 mg“ 20%. Ein signifikanter Unterschied bestand nur im Vergleich mit Placebo ($p = 0,0016$). In der Studie wurden 60 weibliche Patienten untersucht, die eine radikale Mastektomie erhielten. Diese vergleichsweise geringe Patientenanzahl und die Festlegung auf eine OP-Art und ein Geschlecht schränken die Studie allerdings ein. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass keine genauen Rückschlüsse zur Effektivität der Antiemetika im Allgemeinen gezogen werden können, was die Autoren auch selbst anmerken: „We cannot exclude a difference in the antiemetic efficacy of the two drugs for severe PONV due to the small sample size.“ (Dua et al. 2004).

Auch eine Studie von Wu et al. aus dem Jahr 2013 fand keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Granisetron und Ondansetron zur PONV-Prophylaxe. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Metaanalyse, die fünf randomisiert-kontrollierte Studien genauer betrachtete (Wu et al. 2013). Zwei der Studien, die in der Metaanalyse betrachtet wurden, sind eine Studie von Naguib et al. aus dem Jahr 1996, sowie eine Studie von Bestas et al. aus dem Jahr 2007. Naguib et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied in der PONV-Inzidenz zwischen 4 mg Ondansetron (34,5%), 3 mg Granisetron (48%) und 5 mg Tropisetron (52%). Es wurde lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen Ondansetron und Placebo gefunden ($p = 0,02$). Dabei wurden 132 Patienten untersucht, die eine laparoskopische Cholezystektomie erhielten. Ein Nachteil dieser Studie – sowie auch einiger anderer

Studien – könnte sein, dass nur Patienten mit den ASA-Klassen 1 und 2 eingeschlossen wurden und PONV oder Kinetosen in der Anamnese ein Ausschlusskriterium war (Naguib et al. 1996). Auch in einer Studie von Bestas et al. aus dem Jahr 2007 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ondansetron und Granisetron bei 90 Patienten, die eine laparoskopische Cholezystektomie erhalten haben. Direkt nach der OP gab die Gruppe „Ondansetron 100 µg/kg“ zu 30% PONV an, während die Gruppe „Granisetron 40 µg/kg“ zu 23% PONV angab. Nach 24 Stunden zeigte kein Patient mehr PONV. Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen den 5-HT_3-Antagonisten und Placebo ($p < 0,05$) (Bestas et al. 2007).

Eine weitere Studie von Dua et al. aus dem Jahr 2011 kam hingegen zu dem gleichen Ergebnis wie die P6NV-Studie: Die Gruppe „Ondansetron 8 mg“ benötigte statistisch signifikant häufiger (34%) eine postoperative Antiemetika-Therapie als die Gruppe „Granisetron 1 mg“ (8%; $p = 0,001$). Gleichzeitig gaben signifikant mehr Patienten in der Granisetron-Gruppe an, dass sie bei erneuten Operationen in der Zukunft die gleiche antiemetische Prophylaxe erhalten möchten ($p = 0,002$). Allerdings muss man auch hier hinzufügen, dass in der genannten Studie die Studienpopulation vergleichsweise klein war (100 Patienten) und keine Zweifach-Kombi aus Dexamethason und 5-HT_3-Antagonisten gegeben wurde, sondern nur Granisetron bzw. Ondansetron. Außerdem wurde die Studie nur an Patienten, die eine Mittelohr-OP erhalten haben, durchgeführt. Raucher und Patienten, die PONV oder Kinetose in der Anamnese aufzeigten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen, sodass hier eventuell eine Übertragbarkeit in den klinischen Alltag nur schwer möglich ist. Ondansetron wurde in einer Dosierung von 8 mg angewendet, während dieses Medikament in der P6NV-Studie hauptsächlich als 4 mg-Dosis gegeben wurde (Dua et al. 2014).

Gauchan et al. untersuchten im Jahr 2014 die Gabe von 100 µg/kg Ondansetron und 40 µg/kg Granisetron an 90 Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass Granisetron zu einem statistisch signifikant niedrigeren Auftreten von PONV innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ führte. In der Gruppe „Ondansetron“ gaben nach 12 bis 24 Stunden 86,66% und in der Gruppe „Granisetron“ 95,5% kein Auftreten von PONV an ($p = 0,018$). Auch hier war die Studienpopulation mit 100 Patienten relativ klein und es

wurden nur Patienten untersucht, die eine laparoskopische Cholezystektomie erhielten (Gauchan et al. 2014).

In einer Studie von Quan et al. aus dem Jahr 2011 erhielten 200 Patienten mit den Risikofaktoren Nicht-Raucher, weibliches Geschlecht und postoperative Opioid-Gabe Granisetron bzw. Ondansetron. Auch hier zeigte sich, dass die „Granisetron 3 mg"-Gruppe in den ersten postoperativen 24 Stunden statistisch signifikant häufiger (62,6%) kein PONV aufwies als die „Ondansetron 4 mg"-Gruppe (46,9%; p = 0,048). Bei der genannten Studie wurden allerdings nur Hochrisiko-Patienten untersucht, außerdem wurde Granisetron in einer Dosis von 3 mg und Ondansetron in einer Dosis von 4 mg gegeben (Quan, Zhu & Ye 2011). Die Datenanalyse der P6NV-Studie zeigte, dass in den teilnehmenden Kliniken Granisetron überwiegend in einer Dosis von 1 mg gegeben wurde und nie in einer Dosis von 3 mg, somit ist eine Vergleichbarkeit hier nur schwer möglich.

Im Jahr 2019 veröffentlichten Salajegheh et al. eine Studie, in der sich ebenfalls zeigte, dass Patienten, die 40 µg/kg Granisetron erhielten, signifikant seltener an postoperativer Übelkeit litten als Patienten, die 100 µg/kg Ondansetron erhielten (p = 0,039). Die Studie schloss 120 Patienten ein, die eine Strabismus-OP erhielten. Somit war das Patientenkollektiv eher jünger (Durchschnittsalter: 16,49 Jahre). Außerdem wurden Patienten mit PONV-Risikofaktoren wie Kinetosen und früherer PONV-Anamnese nicht eingeschlossen (Salajegheh et al. 2019).

In einer Studie von Oksuz et al. aus dem Jahr 2007 zeigte sich, dass durch eine prophylaktische Granisetron-Gabe (40 µg/kg) seltener PONV auftrat als mit Ondansetron (15 µg/kg) oder Metoclopramid (10 mg). Die Ergebnisse waren allerdings nicht statistisch signifikant. Auch diese Studie umschloss relativ wenige Teilnehmer (n = 75) und bezog sich nur auf laparoskopische Cholezystektomien (Oksuz, Zencirci & Ezberci 2007).

Alle genannten Studien untersuchten eine Monoprophylaxe mit Granisetron bzw. Ondansetron. Insgesamt ist das Bild recht heterogen: Es gibt sowohl Studien, die Granisetron gegenüber Ondansetron als Antiemetikum befürworten, als auch Studien,

die keinen der beiden 5-HT_3-Antagonisten favorisieren. Eine PONV-Prophylaxe mit zwei Medikamenten – Dexamethason und 5-HT_3-Antagonisten – wurde seltener untersucht.

4.1.3.2 Vergleich einer Kombinationstherapie

Zwei Studien – eine von Gupta et al. aus dem Jahr 2014 und eine von Thomas et al. aus dem Jahr 2001 – untersuchten jeweils die Kombination aus Dexamethason und Granisetron bzw. Dexamethason und Ondansetron im Vergleich zu einer Monotherapie mit 5-HT_3-Antagonisten. Sie kamen beide zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie statistisch signifikant effektiver zur PONV-Reduktion beiträgt als die Monotherapie (Gupta & Jain 2014; Thomas & Jones 2001). Bei Thomas et al. wies die Gruppe „Ondansetron 4 mg“ eine PONV-Inzidenz von 22% auf, während die Gruppe „Ondansetron 4 mg + Dexamethason 8 mg“ eine PONV-Inzidenz von 8,6% aufwies ($p < 0,05$). Hier wurden 177 weibliche Patienten untersucht, die eine gynäkologische Operation erhielten (Thomas & Jones 2001). Gupta et al. verglichen die Gruppen „Granisetron 40 µg/kg“ und „Dexamethason 8 mg + Granisetron 40 µg/kg“ und stellten fest, dass in der Granisetron-Gruppe 86% der Patienten nach drei Stunden kein PONV aufwiesen, während in der Kombinations-Gruppe 96% kein PONV aufwiesen ($p < 0,05$). Dazu wurden 75 weibliche Patienten in die Studie eingeschlossen, die eine radikale Mastektomie erhielten (Gupta & Jain 2014). Allerdings stellten beide Studien nicht die Kombination aus Dexamethason und Granisetron der Kombination aus Dexamethason und Ondansetron gegenüber, sodass sich diese hierdurch nicht vergleichen lassen.

Eine Studie von Dabbous et al. aus dem Jahr 2010 kam zu dem Schluss, dass kein Unterschied zwischen der antiemetischen Wirksamkeit von Granisetron und Ondansetron besteht. Hier wurden 84 Patienten untersucht, denen eine Zweifachkombination aus 8 mg Dexamethason und 1 mg Granisetron bzw. 4 mg Ondansetron gegeben wurde. Nach 24 Stunden zeigten in beiden Gruppen jeweils 95,2% der Patienten kein PONV. Dabei lässt sich anmerken, dass die Teilnehmeranzahl relativ gering war und nur Patienten untersucht wurden, die eine laparoskopische Operation erhielten (Dabbous et al. 2010).

Gan et al. verglichen 2005 eine antiemetische Prophylaxe, bestehend aus 8 mg Dexamethason und 0,1 mg Granisetron mit einer Prophylaxe aus 8 mg Dexamethason und 4 mg Ondansetron und kamen zu dem Ergebnis, dass beide Kombinationen gleichwertig sind. Die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ zeigte zu 46% kein PONV nach 24 Stunden und die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ zu 49%. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Gan et al. untersuchten 210 weibliche Patienten, die eine abdominelle Hysterektomie erhielten, weshalb die Studie vermutlich nicht auf andere Patienten und Operationen übertragbar ist. Außerdem wurden hier 0,1 mg Granisetron gegeben und nicht – wie sonst meist üblich – 1 mg (Gan, Coop & Philip 2005).

Eine weitere Studie von Gupta et al. aus dem Jahr 2014 zog die Schlussfolgerung, dass eine Kombinationstherapie aus 8 mg Dexamethason und 1 mg Granisetron bzw. 4 mg Ondansetron einer Monotherapie mit 8 mg Dexamethason überlegen ist. 88% der Patienten in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron“, 76% in der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ und 44% in der Gruppe „Dexamethason“ gaben nach 48 Stunden kein PONV an ($p = 0{,}002$). Allerdings wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kombination aus Dexamethason mit Granisetron bzw. Ondansetron festgestellt. Das Patientenkollektiv war allerdings relativ klein (75 Patienten) und es wurden nur Kraniotomien untersucht (Gupta et al. 2014).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die meisten Studien darin einig sind, dass eine kombinierte antiemetische PONV-Prophylaxe mit zwei Medikamenten signifikant wirksamer ist als die Prophylaxe mit nur einem Medikament. Betrachtet man die einfache Prophylaxe, konnten einige Studien eine bessere Wirksamkeit von Granisetron gegenüber Ondansetron beweisen, allerdings gibt es auch Studien, die keinen signifikanten Unterschied zwischen der Effektivität von Granisetron und Ondansetron aufzeigen konnten. Keine der genannten Studien konnte einen Unterschied zwischen den Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ hinsichtlich ihrer Effektivität zur PONV-Prophylaxe feststellen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass in den Studien teilweise unterschiedliche Antiemetika-Dosierungen verwendet wurden (0,1 mg/1 mg/3 mg Granisetron, 4 mg/8 mg Ondansetron). Außerdem zeigten viele Studien ein kleines Patientenkollektiv auf und

waren meist auf eine OP-Art begrenzt. Des Weiteren wurden häufig nur Patienten der ASA-Klassen 1 und 2 eingeschlossen und Patienten, die Risikofaktoren für PONV aufwiesen (PONV oder Kinetose in der Anamnese) wurden oft ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu war die P6NV-Studie breiter aufgestellt. Alle Patienten über 18 Jahre wurden unabhängig von ihrem ASA-Score, ihrer Operation und ihrem Risikoprofil in die Studie eingeschlossen. So konnte ein heterogenes Patientenkollektiv untersucht werden. Die P6NV-Studie ist somit vermutlich gut in den klinischen Alltag übertragbar und lässt die Schlussfolgerung zu, dass Granisetron bei einem Großteil der Patienten – unabhängig von OP-Art, Alter, Geschlecht, ASA-Score und Risikoprofil – in Kombination mit Dexamethason besser wirkt als die Kombination aus Ondansetron und Dexamethason, da es einen statistisch signifikanten Unterschied nach 24 Stunden zwischen den Gruppen hinsichtlich des Auftretens von PONV insgesamt (SPIS > 0) gab. Bezogen auf das Auftreten von klinisch relevantem PONV (SPIS ≥ 5 bzw. SPIS ≥ 3) konnte dagegen kein Unterschied festgestellt werden. In den genannten Studien wurde nicht zwischen den PONV-Intensitäten unterschieden, sondern meist ebenfalls allgemeines PONV untersucht.

4.1.4 Nebenwirkungen

Zu den am häufigsten vorkommenden unerwünschten Nebenwirkungen der 5-HT_3-Antagonisten zählen Kopfschmerzen, Obstipation, allergische Reaktionen, Leberenzymerhöhung und QT-Zeit-Verlängerung (vgl. Kapitel 1.1.3.1). Von diesen Nebenwirkungen wurde in unserer Studie Obstipation (Verstopfung) untersucht. Dabei ergab die statistische Auswertung, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ bestand ($p = 0,012$). Laut der deskriptiven Tabelle scheint der Einsatz von Granisetron zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für „schwere“ Verstopfung zu führen (2,5% vs. 0,3%) (vgl. Kapitel 3.4). Ungefähr ein Drittel der Patienten (34,1% und 33,3%) gab an, dass sie die Beschwerden auf die Narkose zurückführen. Es scheint also noch andere Faktoren zu geben, die eine postoperative Verstopfung auslösen und nicht durch die Narkose erklärt werden können. Gleichzeitig muss allerdings auch bedacht werden, dass die Angaben der Patienten ungenau sein können, da es ihnen möglicherweise schwerfällt, einen

genauen Grund für ihre Obstipation zu benennen. Die aktuelle Cochrane Review von Weibel et al. kam – bezogen auf die Nebenwirkung Obstipation – zu keinem eindeutigen Ergebnis (Weibel et al. 2020). Als weitere relevante Nebenwirkungen wurden bei Weibel et al. außerdem Kopfschmerzen (bei der Gabe von Ondansetron) ermittelt (Weibel et al. 2020). Dies wurde allerdings in der P6NV-Studie nicht erfragt, sodass zu dieser Nebenwirkung keine Aussage gemacht werden kann. Auch in der Literatur beschriebene Nebenwirkungen wie Leberenzymerhöhung und QT-Zeit-Verlängerung (Larsen 2015) konnten in dem Studiendesign der P6NV-Studie nicht ermittelt werden.

4.1.5 Patienteneinschätzung

In der P6NV-Studie wurde der PPP33-Fragebogen zur Analyse der Patienteneinschätzung verwendet. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, bezogen auf die Beantwortung der Aussagen „Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen." ($p < 0{,}001$) und „Ich hatte Probleme mit der Verdauung." ($p < 0{,}001$). Bei einem Blick in die deskriptive Tabelle scheint die Gruppe „Dexamethason + Granisetron" seltener Übelkeit oder Erbrechen empfunden (9,2% vs. 18,0% gaben „trifft voll / immer zu" an) und häufiger Verdauungsprobleme gehabt zu haben (8,6% vs. 4,3% gaben „trifft voll / immer zu" an) (vgl. Kapitel 3.5). Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der Analyse der PONV-Inzidenz und der Nebenwirkungen (vgl. Kapitel 3.3 und Kapitel 3.4). Interessant ist dabei außerdem, dass in dem PPP33-Fragebogen insgesamt 18,9% der Patienten in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron" angaben, Übelkeit oder Erbrechen empfunden zu haben – auf jegliche Intensität bezogen. In der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron" gaben 25,5% der Patienten das Empfinden von Übelkeit oder Erbrechen an (vgl. Kapitel 3.5). Bei der Analyse der PONV-Inzidenz anhand der SPIS ergab sich nach 24 Stunden eine allgemeine Inzidenz von 18,0% in der Gruppe „Dexamethason + Granisetron" und 30,2% in der Gruppe „Dexamethason + Ondansetron" (SPIS > 0) (vgl. Kapitel 3.3). Somit scheinen die Patienten das Auftreten von PONV gut selbst einschätzen zu können, da die Werte annähernd gleich sind.

Die Patientenzufriedenheit stellt ein wichtiges Kriterium bei der PONV-Reduktion dar. Wie in Kapitel 1 beschrieben, sind Patienten bereit, zwischen 56 und 100 US$ zu

bezahlen, um PONV zu vermeiden (Gan et al. 2001). Das zeigt die Wichtigkeit einer ausreichenden PONV-Prophylaxe. Der Einsatz von Medikamenten ausschließlich zur Therapie von PONV – ohne eine prophylaktische Medikamentengabe – scheint nicht im Interesse der Patienten zu sein. Betrachtet man somit die Einschätzung der Patienten, sollten die Medikamente Dexamethason und Granisetron bevorzugt zur PONV-Prophylaxe eingesetzt werden, da sie – auch aus Patientensicht – zu einem geringeren Auftreten von PONV führen als die Kombination aus Dexamethason und Ondansetron.

4.1.6 Kosten

Wie in Kapitel 3.6 beschrieben, ist Granisetron im klinischen Alltag teurer als Ondansetron. Die Kostenanalyse kam zu dem Ergebnis, dass sich der Einsatz von Granisetron nicht mehr lohnt, wenn das Medikament einen bestimmten Betrag an Mehrkosten – im Vergleich zu Ondansetron – überschreitet, obwohl es eine bessere Wirksamkeit zur PONV-Prophylaxe zeigt. Dieser Betrag ist abhängig von den durch PONV verursachten Kosten und unabhängig von dem Preis für Ondansetron. Die Einsparungen bei den PONV-Kosten wiegen die Mehrkosten für das Medikament irgendwann nicht mehr auf. Dies ist relevant für Kliniken, da sich somit das an sich besser wirksame Medikament Granisetron aus pharmakoökonomischer Sicht ab einem bestimmten Preis nicht mehr lohnt und man eher auf Ondansetron zurückgreifen sollte, um Kosten einzusparen. Gleichzeitig muss aber angemerkt werden, dass sich der preisliche Unterschied zwischen den Medikamenten bei der Analyse als relativ groß herausgestellt hat und sich in der Realität vermutlich nicht in diese Richtung entwickeln wird, da beide Medikamente durch neue Generika tendenziell eher günstiger werden. Außerdem sollte aus ethischer Sicht eher die Reduktion der PONV-Inzidenz das Ziel der Klinik sein und nicht eine Kostenminimierung zum Nachteil des Patientenwohls. Die Interessen des Krankenhausträgers stehen den Interessen der Ärzte und Patienten dabei gegenüber. Gleichzeitig ist es aber auch im Sinne des Krankenhauses, dass Patienten mit ihrer OP und Narkose zufrieden sind und sich wieder in dem Haus behandeln lassen würden bzw. es an Bekannte weiterempfehlen. Da eine PONV-Prophylaxe sehr viel zur Patientenzufriedenheit beiträgt (vgl. Kapitel 1), stellt die Minimierung der Inzidenz somit ein wichtiges Ziel – sowohl der Anästhesisten als auch des Krankenhausträgers – dar.

Eine Analyse von Watcha et al. aus dem Jahr 1994 zeigte auf, dass der Einsatz von Antiemetika zur PONV-Prophylaxe – untersucht wurden Ondansetron, Droperidol und Metoclopramid – vor allem bei hohen PONV-Inzidenzen kosteneffektiv ist. Für Ondansetron wurde eine Kosteneffektivität ab einer PONV-Inzidenz von 33% ermittelt (Watcha & Smith 1994). Es gibt auch Gegenstimmen: Tramèr et al. verglichen 1999 die Kosten von prophylaktischer und therapeutischer Ondansetron-Gabe und kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von 1 mg Ondansetron zur PONV-Therapie kosteneffektiver ist als die prophylaktische perioperative Gabe von 4 mg oder 8 mg Ondansetron. Allerdings lässt sich hier kritisieren, dass zusätzliche Kosten, die durch PONV entstehen – wie zum Beispiel pflegerische Maßnahmen und ein verlängerter Aufenthalt im Krankenhaus – nicht miteinberechnet wurden (Tramèr et al. 1999). Eine Studie, die diese Kosten miteinberechnete, wurde im Jahr 2000 von Hill et al. veröffentlicht und kam zu dem Schluss, dass der prophylaktische Einsatz von Droperidol und Ondansetron bei Hochrisiko-Patienten im Vergleich zu Placebo kosteneffektiv ist. Die Kosten sanken durch die prophylaktische Medikamentengabe von durchschnittlich 164 US$ bei Placebo auf 112 US$ bei 4 mg Ondansetron, 109 US$ bei 0,625 mg Droperidol und 104 US$ bei 1,25 mg Droperidol ($p = 0{,}001$) (Hill et al. 2000). Aufgrund der geringen Kosten für die Medikamente – die in Zukunft vermutlich durch Generika weiter sinken werden – sollte laut Wiesmann et al. der generelle Einsatz einer kombinierten zweifachen antiemetischen Prophylaxe bei allen Patienten zum Standardprozedere gehören (Wiesmann, Kranke & Eberhart 2015).

4.2 Kritische Hinterfragung

4.2.1 Studiendesign

Bei der P6NV-Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie, die an fünf verschiedenen Kliniken in Deutschland durchgeführt wurde. So konnten viele verschiedene Daten gleichzeitig erhoben werden. Problematisch daran ist allerdings, dass es zu einem gewissen „Zentrumseffekt“ gekommen sein könnte: Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass in allen teilnehmenden Zentren die Studie genau gleich ablief und die Ergebnisse exakt vergleichbar sind. So wurde beispielsweise im Uniklinikum Marburg als PONV-Prophylaxe am häufigsten Dexamethason und

Granisetron eingesetzt. Ondansetron hingegen wird in der SOP nicht erwähnt und daher nicht eingesetzt (siehe Anhang). In anderen Kliniken dagegen wird fast nur Ondansetron eingesetzt und kein Granisetron. Somit scheinen die beiden Gruppen, die in dieser Dissertation verglichen wurden, aus unterschiedlichen Kliniken zu stammen: Die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ besteht zum Großteil aus Patienten aus dem Uniklinikum Marburg, während die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ aus anderen Kliniken stammt. Möglicherweise bestehen Unterschiede in der Narkosedurchführung oder der postoperativen Behandlung, die in der P6NV-Studie nicht erkannt wurden: Ist ein Krankenhaus eventuell sensibilisierter für das Auftreten und den Umgang mit PONV? Wurde sich in einem Krankenhaus mehr Zeit für die Patienten genommen? Diese Fragen können im Nachhinein nicht beantwortet werden und es könnte hierdurch zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen.

Einschränkend muss außerdem zu der P6NV-Studie gesagt werden, dass einige Befragungen am Telefon durch die Doktoranden durchgeführt wurden (577 Befragungen am Telefon und 1766 vom Patienten im Klinikum ausgefüllte Fragebögen). Diese Befragungen fanden teilweise nicht innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ statt, sondern manchmal auch erst einige Tage später, sodass die Erinnerungen der Patienten eventuell schon etwas verblasst waren. Außerdem könnte es sein, dass die Patienten eher „gewünschte“ Antworten geben, wenn sie von den Doktoranden direkt gefragt werden, es entsteht ein sogenannter „response bias“. Patienten, die die Fragebögen selbst ausfüllen – ohne, dass jemand danebensteht oder am Telefon die Fragen vorliest – könnten eher die Wahrheit angeben. Gleichzeitig kann es aber auch – vor allem bei älteren Patienten – hilfreich sein, wenn jemand ihnen bei der Beantwortung der Fragen zur Seite steht. Gerade die PPP33-Fragen wechseln häufig zwischen eher „positiven“ und eher „negativen“ Formulierungen, was für Verwirrung bei den Patienten sorgen kann. So kam es häufiger vor, dass die Patienten Nachfragen stellten und Erklärungen zu den einzelnen Antwortmöglichkeiten benötigten.

Als weiteren Kritikpunkt kann man anmerken, dass bei der P6NV-Studie keine einheitliche Anästhesie verwendet wurde. Die Patienten erhielten unterschiedliche Anästhetika, Opioide und Muskelrelaxantien, hierzu gab es kein vorgeschriebenes Vorgehen. Somit könnten Verfälschungen dadurch entstehen, dass die Patienten, die

zum Beispiel mehr Opioide erhalten haben, ein höheres PONV-Risiko hatten. Gleichzeitig ist dieser Effekt aber vermutlich durch die große Patientenzahl gleichverteilt in den Gruppen, sodass es nicht zu einer Verzerrung kommt. Außerdem zeigen die unterschiedlichen Narkoseverfahren, dass die Ergebnisse der Studie gut in den klinischen Alltag übertragbar sind, da sie nicht nur auf eine bestimmte Narkoseart beschränkt sind.

4.2.2 Statistische Auswertung

Eine Schwierigkeit bei der statistischen Auswertung und besonders bei der Bewertung der Ergebnisse stellt die Effektstärke dar. Hierzu wurden Cohen's d für den t-Test und Cramer's V für den Chi-Quadrat-Test nach Pearson bestimmt. In ihren Ausarbeitungen beschreiben Cohen und Cramér Faustregeln, um die Effektstärke zu bewerten. Hierbei gilt laut Cohen ein Wert von d = 0,2 als kleiner Effekt, d = 0,5 als mittlerer Effekt und d = 0,8 als großer Effekt (Cohen 1992). Bei Cramér wird bei einem Wert von V = 0,1 von einem kleinen Effekt ausgegangen, bei V = 0,3 von einem mittleren Effekt und bei V = 0,5 von einem großen Effekt (Cramér 1999). Diese Faustregeln werden allerdings von anderen Autoren kritisiert. So merkt Thompson an, dass man die Effektstärke nicht anhand der vorgegebenen Faustregeln bewerten sollte, da diese relativ willkürlich gewählt wurden, sondern anhand eines Vergleichs mit anderen Studien mit der gleichen Fragestellung (Thompson 2007). Die Effektstärken werden allerdings bisher selten in Studien zum Thema PONV-Prophylaxe angegeben, sodass ein Vergleich nicht möglich war. Die Bewertung eines statistisch signifikanten Unterschiedes anhand von Cohen's d und Cramer's V ist somit schwierig und wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen. Die Werte wurden dennoch zur Vollständigkeit in den Analysen mitangegeben (vgl. Kapitel 3).

Des Weiteren lässt sich über die Definition von klinisch relevantem PONV diskutieren. Wengritzky et al. legen einen SPIS-Score ≥ 5 als klinisch relevant fest (Myles & Wengritzky 2012). Es wird allerdings kritisiert, dass dieser Wert besonders bei niedrigen PONV-Inzidenzen zu hoch angesetzt ist. In einer Studie von Shin et al. aus dem Jahr 2018 wird ein Wert von SPIS ≥ 3 als hilfreicher angesehen (Shin et al. 2018). In der P6NV-Studie war die Inzidenz für klinisch relevantes PONV nach Wengritzky (SPIS ≥ 5) sehr

gering (vgl. Kapitel 3.3). Nur 1,1% der Patienten gaben diesen Score in der Befragung nach zwei Stunden im AWR und 2,3% der Patienten nach 24 Stunden an. Betrachtet man jegliches Auftreten von PONV (SPIS > 0) liegt die Inzidenz deutlich höher: 10,5% bzw. 20,7%. Legt man die Grenze für klinisch relevantes PONV bei SPIS ≥ 3 fest, ergibt sich eine Inzidenz von 4,1% im AWR und 7,5% nach 24 Stunden. Auch die Analyse der PONV-Inzidenz wird von diesen unterschiedlichen Definitionen beeinflusst: Die statistisch signifikant bessere Wirksamkeit von Granisetron zeigte sich nur bei der Analyse der gesamten PONV-Inzidenz (SPIS > 0), nicht aber beim Betrachten von klinisch relevantem PONV (sowohl SPIS ≥ 5, als auch SPIS ≥ 3). Je nach Definition kann man somit anzweifeln, ob Granisetron besser wirkt als Ondansetron.

Eine weitere Einschränkung der Statistik ist die Aussagekraft des Koivuranta- sowie des Apfel-Scores zur Vorhersage des PONV-Risikos. Diese ist eingeschränkt, da nur eine Spezifität und Sensitivität von 65% - 70% angenommen werden kann (Gan et al. 2020) (vgl. Kapitel 1.1.2). Die Analyse der Risikoscores ergab, dass die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“ ein höheres Ausgangsrisiko für PONV aufwies – bezogen auf die durchschnittlichen Koivuranta- und Apfel-Scores. Diese Schlussfolgerung kann somit allerdings nicht sicher getroffen werden. Eberhart et al. merken an: „the plethora of risk scores to predict PONV in adult patients shows that none of the available tools satisfies all needs” (Eberhart & Morin 2011) und “the predictive properties of PONV scores are limited” (Eberhart & Morin 2011).

4.3 Klinische Konsequenzen

Der Einsatz des 5-HT_3-Antagonisten Granisetron zur PONV-Prophylaxe führte in der P6NV-Studie zu einer statistisch signifikant niedrigeren allgemeinen PONV-Inzidenz (SPIS > 0). Daher kann die bevorzugte Anwendung dieses Medikamentes empfohlen werden. Gleichzeitig sollte allerdings auch betont werden, dass Ondansetron weiterhin ebenfalls sehr gut zur PONV-Prophylaxe geeignet ist, da es die PONV-Inzidenz relevant senkt. Dies lässt sich unter anderem durch den Vergleich des prognostizierten PONV-Risikos mit der tatsächlichen PONV-Inzidenz feststellen (vgl. Kapitel 3.3).

Da die P6NV-Studie sehr breit aufgestellt war und kaum Einschränkungen bei der Patientenauswahl aufwies (Alter ≥ 18 Jahre, deutschsprachig, Eingriff in Allgemeinanästhesie, vgl. Kapitel 2.1.1) können die Ergebnisse sehr wahrscheinlich auf die meisten erwachsenen Patienten übertragen werden – unabhängig von der Anzahl an PONV-Risikofaktoren. Aus pharmakoökonomischer Sicht spricht ebenfalls nichts gegen diese Empfehlung, da durch eine geringere PONV-Inzidenz zusätzliche Kosten – durch erhöhten pflegerischen Aufwand oder eine notwendige postoperative antiemetische Therapie – reduziert werden können. Die Kostenanalyse ergab, dass Granisetron deutlich mehr kosten müsste als Ondansetron, damit sich der Einsatz von Granisetron aufgrund der zu hohen Kosten nicht mehr lohnt (vgl. Kapitel 3.6). Da davon ausgegangen werden kann, dass die Medikamente durch neue Generika eher immer günstiger werden, ist eine große Preisdifferenz zwischen den Medikamenten unwahrscheinlich und Granisetron somit lohnender.

Gleichzeitig zeigte die Auswertung der P6NV-Studie allerdings auch, dass kein Unterschied zwischen der Wirksamkeit von Granisetron und Ondansetron hinsichtlich des Auftretens von klinisch relevantem PONV (SPIS ≥ 5 bzw. SPIS ≥ 3) besteht. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Inzidenz für klinisch relevantes PONV in der Studie sehr gering war (vgl. Kapitel 3.3).

Die Einschätzung der Patienten bezüglich postoperativer Übelkeit und Erbrechen und ihre Zufriedenheit unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen: Patienten, die Granisetron erhielten, klagten seltener über Übelkeit/Erbrechen. Da die Patientenzufriedenheit ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der postoperativen Phase darstellt, sollte Granisetron als 5-HT_3-Antagonist bevorzugt eingesetzt werden. Das verstärkte Auftreten von Obstipation als Nebenwirkung unter Granisetron sollte kein Ausschlusskriterium darstellen. Da nur ungefähr ein Drittel der Patienten angab, die Obstipation auf die Narkose zurückzuführen, scheinen noch weitere Faktoren, die nicht näher gemessen wurden, das Risiko für Obstipation zu beeinflussen. In anderen Studien konnten keine Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen zwischen Granisetron und Ondansetron gefunden werden, sodass dieses Ergebnis vernachlässigbar scheint (Bestas et al. 2007; Gan, Coop & Philip 2005).

4.4 Ausblick

Weibel et al. weisen in ihrer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 bereits auf einige Themen hin, die man in der Zukunft noch näher untersuchen sollte. So merken die Autoren an, dass besonders die NK_1-Rezeptor-Antagonisten – vor allem Fosaprepitant – noch genauer analysiert werden sollten, da sie ein großes Potential aufzeigen, PONV wirksam zu vermeiden. Des Weiteren werden in vielen Studien meist nur Patienten der ASA-Klassen 1 und 2 untersucht, während die PONV-Prophylaxe bei schwerer erkrankten Patienten weniger gut erforscht ist. Weibel et al. weisen weiterhin darauf hin, dass die Nebenwirkungen der Antiemetika noch besser untersucht werden sollten, vor allem auch bei unterschiedlichen Dosierungen (Weibel et al. 2020). Bei der P6NV-Studie gab es einen größeren Patientenanteil der ASA-Klasse 3 (24,5% und 17,1%), während die ASA-Klasse 4 weiterhin kaum vertreten war (0,6% und 0,0%). Dennoch ist der größere Anteil an ASA 3-Patienten ein Vorteil der P6NV-Studie. Ein weiteres interessantes Thema, das in der Zukunft noch weiter untersucht werden sollte, stellt die Einteilung von klinisch relevantem PONV anhand der SPIS dar, da hier kritisiert wird, dass ein Wert von SPIS ≥ 5 zu hoch gegriffen ist (vgl. Kapitel 4.2.2). Die Inzidenz von PONV konnte in den letzten Jahren durch neue Antiemetika und den vermehrten Einsatz von TIVA gesenkt werden. Da die Antiemetika gut verträglich und günstig sind, sollte die weitere Reduzierung der PONV-Inzidenz das Ziel sein – dabei sollte jegliches PONV beachtet werden, unabhängig von der genauen klinischen Schwere. Somit sollten Diskussionen über die Notwendigkeit einer genauen Einteilung anhand der SPIS bzw. alternativ die Fokussierung auf die PONV-Grundinzidenzen stattfinden.

5 Zusammenfassung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) stellt ein relevantes Problem für viele Patienten in der postoperativen Phase dar. Die Inzidenz-Angaben für PONV variieren in der Literatur von 30% bis zu 80% bei Hochrisikopatienten. Die wichtigste prophylaktische Maßnahme, um das PONV-Risiko zu reduzieren, ist die Gabe von Antiemetika. Hier hat es sich mittlerweile zum Standard entwickelt, zwei oder mehr Antiemetika aus unterschiedlichen Medikamentenklassen zur PONV-Prophylaxe

einzusetzen. Allerdings gibt es keine einheitliche Empfehlung, welche Medikamente genau eingesetzt werden sollen. Dies variiert von Klinik zu Klinik.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit einer kombinierten PONV-Prophylaxe aus Dexamethason und 5-HT_3-Antagonisten miteinander zu vergleichen. Dazu wurden die Kombinationen „Dexamethason + Granisetron“ und „Dexamethason + Ondansetron“ untersucht und das Auftreten von PONV zwischen den beiden Gruppen verglichen. Zudem sollten die Kombinationen hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, der Medikamentenkosten, sowie der Patientenzufriedenheit postoperativ anhand des PPP33-Fragebogens analysiert werden.

Für die Auswertung standen 2344 vollständige Patientendaten aus der P6NV-Studie zur Verfügung. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelverblindete Multicenterstudie zur Analyse der Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine routinemäßige pharmakologische Prophylaxe erhalten. 1026 Patienten erhielten die Medikamente Dexamethason und Granisetron, während 374 Patienten die Kombination Dexamethason und Ondansetron erhielten. Granisetron wurde meist in einer Dosierung von 1 mg gegeben und Ondansetron in einer Dosierung von 4 mg. Die PONV-Inzidenz wurde mithilfe der Simplified PONV Impact Scale (SPIS) nach Myles & Wengritzky nach zwei Stunden im Aufwachraum sowie nach 24 Stunden auf der Peripherstation gemessen.

Der Vergleich der PONV-Inzidenz in den beiden Gruppen ergab, dass die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ einen statistisch signifikant niedrigeren 24h-SPIS-Wert hatte, seltener Übelkeit/Erbrechen jeglicher Intensität nach 24 Stunden angab und seltener Antiemetika zur PONV-Therapie im Aufwachraum und auf der Peripherstation benötigte als die Gruppe „Dexamethason + Ondansetron“. Hinsichtlich der PONV-Inzidenz nach zwei Stunden im AWR und dem Auftreten von klinisch relevantem PONV (SPIS ≥ 5 bzw. SPIS ≥ 3) bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ litt statistisch signifikant häufiger unter der Nebenwirkung Obstipation. Dies – sowie das seltenere Auftreten von Übelkeit/Erbrechen – gaben die Patienten der Gruppe „Dexamethason + Granisetron“ auch signifikant häufiger bei der Beantwortung des PPP33-Fragebogens an. Die pharmakoökonomische Kostenanalyse zeigte unterschiedliche maximale Aufpreise für

Granisetron – abhängig von der PONV-Inzidenz und den mit PONV assoziierten Kosten – ab denen sich der Einsatz von Granisetron preislich nicht mehr lohnt. Diese Unterschiede zwischen den Medikamentenkosten stellten sich dabei als relativ hoch heraus.

Mithilfe der P6NV-Studie konnte gezeigt werden, dass der 5-HT_3-Antagonist Granisetron bevorzugt in Kombination mit Dexamethason zur PONV-Prophylaxe eingesetzt werden sollte und gegenüber Ondansetron hinsichtlich der Reduktion der PONV-Inzidenz nach 24 Stunden überlegen ist. Dies lässt sich mit der längeren Halbwertszeit von Granisetron gegenüber Ondansetron erklären. Nach zwei Stunden war kein Unterschied zwischen den Medikamenten hinsichtlich der PONV-Inzidenz zu erkennen. Die Kostenanalyse konnte zeigen, dass sich Granisetron auch preislich eher lohnt als Ondansetron und deutlich mehr kosten müsste, um unterlegen zu sein. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass bei der Betrachtung von klinisch relevantem PONV (SPIS ≥ 5 bzw. SPIS ≥ 3) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Dies lag vermutlich an der geringen Inzidenz für klinisch relevantes PONV in der P6NV-Studie. Außerdem unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich ihres PONV-Ausgangsrisikos – gemessen an dem Koivuranta- und Apfel-Score. Da die Aussagekraft der Modelle zur Risikoeinschätzung eingeschränkt ist, kann ein Einfluss auf das Ergebnis der Studie nicht abschließend eingeschätzt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Granisetron gegenüber Ondansetron bevorzugt zur PONV-Prophylaxe eingesetzt werden sollte, da es die PONV-Inzidenz effektiver senkt und die PONV-assoziierten Kosten reduziert.

6 Summary

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a relevant problem for many patients in the postoperative period. Incidence reports for PONV vary in the literature from 30% to 80% in high-risk patients. The most important prophylactic measure to reduce the risk of PONV is the administration of antiemetics. Here, it has become standard practice to use two or more antiemetics from different drug classes for PONV prophylaxis.

However, there is no uniform recommendation as to exactly which drugs should be used. This varies from clinic to clinic.

The aim of this work was to compare the efficacy of combined PONV prophylaxis of dexamethasone and 5-HT_3-antagonists. For this purpose, the combinations "dexamethasone + granisetron" and "dexamethasone + ondansetron" were studied and the occurrence of PONV was compared between the two groups. In addition, the combinations were to be analysed regarding the occurrence of side effects, drug costs, and patient satisfaction postoperatively using the PPP33 questionnaire.

For the analysis, 2344 complete patient data from the P6NV study were available. This study is a randomized, double-blind, multicentre study analysing the prophylaxis of nausea and vomiting in the postoperative period in patients receiving routine pharmacologic prophylaxis. 1026 patients received the drugs dexamethasone and granisetron, while 374 patients received the combination of dexamethasone and ondansetron. Granisetron was mostly given at a dosage of 1 mg and ondansetron at a dosage of 4 mg. PONV incidence was measured using the Simplified PONV Impact Scale (SPIS) according to Myles & Wengritzky after two hours in the recovery room and after 24 hours in the peripheral ward.

Comparison of PONV incidence in the two groups revealed that the "dexamethasone + granisetron" group had a statistically significant lower 24h-SPIS score, less frequently reported nausea/vomiting of any intensity at 24 hours, and less frequently required antiemetics for PONV therapy in the recovery room and peripheral ward than the "dexamethasone + ondansetron" group. There was no difference between the groups in terms of PONV incidence after two hours in the AWR and the occurrence of clinically relevant PONV (SPIS ≥ 5 or SPIS ≥ 3). The "dexamethasone + granisetron" group suffered statistically significantly more frequently from the side effect constipation. This – as well as the less frequent occurrence of nausea/vomiting – was also reported significantly more frequently by patients in the "dexamethasone + granisetron" group when answering the PPP33 questionnaire. Pharmacoeconomic cost analysis showed different maximum markups for granisetron – depending on PONV incidence and PONV-associated costs – above which granisetron use was no longer price worthwhile. These differences between drug costs turned out to be relatively high.

Using the P6NV study, it was shown that the 5-HT_3-antagonist granisetron should be used preferentially in combination with dexamethasone for PONV prophylaxis and is superior to ondansetron in reducing PONV incidence at 24 hours. This can be explained by the longer half-life of granisetron compared with ondansetron. After two hours, no difference was seen between the drugs in terms of PONV incidence. The cost analysis was able to show that granisetron was also more likely to be worthwhile in terms of price than ondansetron and would have to cost significantly more to be inferior. As a caveat, it should be added that when clinically relevant PONV (SPIS ≥ 5 or SPIS ≥ 3) was considered, there was no significant difference between the groups. This was probably due to the low incidence of clinically relevant PONV in the P6NV study. In addition, the groups differed with respect to their baseline PONV risk – as measured by the Koivuranta- and Apfel-scores. Because the power of the risk assessment models is limited, an impact on the outcome of the study cannot be conclusively assessed.

In conclusion, granisetron should be preferred over ondansetron for PONV prophylaxis because it is more effective in reducing PONV incidence and reduces PONV-associated costs.

7 Literaturverzeichnis

APFEL, C. C. et al., 1999. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*, 91(3), 693–700

APFEL, C. C. et al., 2004. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *The New England journal of medicine*, 350(24), 2441–2451

APFEL, C. C. et al., 2010. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Clinical therapeutics*, 32(12), 1987–2002

APFEL, C. C. et al., 2012. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *British journal of anaesthesia*, 109(5), 742–753

AROKE, E. N., and HICKS, T. L., 2019. Pharmacogenetics of Postoperative Nausea and Vomiting. *Journal of perianesthesia nursing: official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses*, 34(6), 1088–1105

AWAD, K. et al., 2016. Dexamethasone combined with other antiemetics versus single antiemetics for prevention of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: An updated systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 36(Pt A), 152–163

BESTAS, A. et al., 2007. Effects of ondansetron and granisetron on postoperative nausea and vomiting in adult patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current therapeutic research, clinical and experimental*, 68(5), 303–312

BISGAARD, T. et al., 2003. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Annals of surgery*, 238(5), 651–660

BLOWER, P. R., 2003. Granisetron: relating pharmacology to clinical efficacy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(2), 93–100

CARMICHAEL, J. et al., 1989. A pharmacokinetic study of granisetron (BRL 43694A), a selective 5-HT3 receptor antagonist: correlation with anti-emetic response. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 24(1), 45–49

COHEN, J., 1992. A power primer. *Psychological bulletin*, 112(1), 155–159

CRAMÉR, H., 1999. *Mathematical Methods of Statistics (PMS-9).* Princeton: Princeton University Press

DABBOUS, A. S. et al., 2010. Dexamethasone with either granisetron or ondansetron for postoperative nausea and vomiting in laparoscopic surgery. *Middle East journal of anaesthesiology*, 20(4), 565–570

DUA, N. et al., 2004. Granisetron and ondansetron for prevention of nausea and vomiting in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anaesthesia and intensive care*, 32(6), 761–764

DUA, N. et al., 2014. Randomized double blind comparative study comparing efficacy of granisetron and ondansetron for the prophylactic control of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing middle ear surgery. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 66(Suppl 1), 252–256

EBERHART, L. et al., 2003. Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Deutsches Arzteblatt international*, 100(40), A 2584–2591

EBERHART, L. et al., 2014. Activity-based cost analysis of opioid-related nausea and vomiting among inpatients. *Journal of opioid management*, 10(6), 415–422

EBERHART, L. H. et al., 2001. Droperidol und Dimenhydrinat alleine und in Kombination zur Prophylaxe von Ubelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 36(5), 290–295

EBERHART, L. H. J. et al., 2002a. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 57(10), 1022–1027

EBERHART, L. H. J. et al., 2002b. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *British journal of anaesthesia*, 89(5), 760–761

EBERHART, L. H. J. et al., 2006. Systematic review on the recurrence of postoperative nausea and vomiting after a first episode in the recovery room - implications for the treatment of PONV and related clinical trials. *BMC anesthesiology*, 6, 14

EBERHART, L. H. J. et al., 2011. Impact of a single perioperative dose of dexamethasone on the incidence of surgical site infections: a case-control study. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 37(12), 1807–1812

EBERHART, L. H. J., and MORIN, A. M., 2011. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: con--'life is really simple, but we insist on making it complicated'. *European journal of anaesthesiology*, 28(3), 155–159

ERHAN, Y. et al., 2008. Ondansetron, granisetron, and dexamethasone compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized placebo-controlled study. *Surgical endoscopy*, 22(6), 1487–1492

FORTIER, J., CHUNG, F., and SU, J., 1998. Unanticipated admission after ambulatory surgery--a prospective study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 45(7), 612–619

FRANCK, M. et al., 2010. Documentation of post-operative nausea and vomiting in routine clinical practice. *The Journal of international medical research*, 38(3), 1034–1041

GAN, T. et al., 2001. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesthesia and analgesia*, 92(2), 393–400

GAN, T. J. et al., 2014. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and analgesia*, 118(1), 85–113

GAN, T. J. et al., 2020. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesthesia and analgesia*, 131(2), 411–448

GAN, T. J., COOP, A., and PHILIP, B. K., 2005. A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesia and analgesia*, 101(5), 1323–1329

GAUCHAN, S. et al., 2014. Ondansetron and Granisetron for prevention of postoperative nausea and vomiting following laparoscopic cholecystectomy. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 52(193), 682–686

GUPTA, P. et al., 2014. Granisetron versus ondansetron for post-operative nausea and vomiting prophylaxis in elective craniotomies for brain tumors: A randomized controlled double-blind study. *Anesthesia, essays and researches*, 8(1), 72–77

GUPTA, P., and JAIN, S., 2014. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis: A comparative study of ondansetron, granisetron and granisetron and dexamethasone combination after modified radical mastectomy. *Saudi journal of anaesthesia*, 8(Suppl 1), S67-71

HABIB, A. S. et al., 2011. A comparison of the combination of aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesthesia and analgesia*, 112(4), 813–818

HENZI, I., SONDEREGGER, J., and TRAMÈR, M. R., 2000. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 47(6), 537–551

HILL, R. P. et al., 2000. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*, 92(4), 958–967

HORN, C. C. et al., 2014. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *European journal of pharmacology*, 722, 55–66

HORNBY, P. J., 2001. Central neurocircuitry associated with emesis. *The American journal of medicine*, 111 Suppl 8A, 106S-112S

KIM, S.-H. et al., 2014. Effects of prophylactic ramosetron and ondansetron on corrected QT interval during general anesthesia. *Journal of clinical anesthesia*, 26(7), 511–516

KIZILCIK, N. et al., 2017. Comparison of Dexamethasone-Dimenhydrinate and Dexamethasone-Ondansetron in Prevention of Nausea and Vomiting in Postoperative Patients. *Aesthetic plastic surgery*, 41(1), 204–210

KOIVURANTA, M. et al., 1997. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 52(5), 443–449

KOLESNIKOV, Y. et al., 2011. Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects. *Anesthesia and analgesia*, 112(2), 448–453

KORTTILA, K., 1992. The study of postoperative nausea and vomiting. *British journal of anaesthesia*, 69(7 Suppl 1), 20S-23S

KRANKE, P. et al., 2002. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 46(3), 238–244

KRANKE, P., and EBERHART, L. H. J., 2011. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *European journal of anaesthesiology*, 28(11), 758–765

LARSEN, R., 2015. *Anästhesie*. 10. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer

LEE, A., CHAN, S. K. C., and FAN, L. T. Y., 2015. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *The Cochrane database of systematic reviews*(11), CD003281

LIU, S. S. et al., 2005. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia and analgesia*, 101(6), 1634–1642

MERKER, M. et al., 2011. Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase: Relative Effektivität von Droperidol und Metoclopramid. *Der Anaesthesist*, 60(5), 432-40, 442-5

MYLES, P. S. et al., 2000. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *British journal of anaesthesia*, 84(1), 6–10

MYLES, P. S., and WENGRITZKY, R., 2012. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review. *British journal of anaesthesia*, 108(3), 423–429

NAGUIB, M. et al., 1996. Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, tropisetron, granisetron and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind comparison with placebo. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 43(3), 226–231

OKSUZ, H., ZENCIRCI, B., and EZBERCI, M., 2007. Comparison of the effectiveness of metoclopramide, ondansetron, and granisetron on the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 17(6), 803–808

OLIVEIRA, G. S. de et al., 2013. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia and analgesia*, 116(1), 58–74

PERGOLIZZI, J. V. et al., 2012. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Journal of clinical anesthesia*, 24(4), 334–345

PRENTICE, H. G., 2003. Granisetron in the control of nausea and vomiting associated with bone marrow transplantation: a review of its efficacy and tolerability. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(8), 501–508

QUAN, X., ZHU, B., and YE, T.-h., 2011. Preventive efficacy of ondansetron and granisetron for postoperative nausea and vomiting in high risk patients. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 33(4), 445–448

ROILA, F., and DEL FAVERO, A., 1995. Ondansetron clinical pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, 29(2), 95–109

ROTE LISTE® SERVICE GMBH, 2020. *Rote Liste*. Available at: <www.rote-liste.de>

RYCHTER, J., and CLAVÉ, P., 2013. Intestinal inflammation in postoperative ileus: pathogenesis and therapeutic targets. *Gut*, 62(11), 1534–1535

SALAJEGHEH, S. et al., 2019. Comparison of Ondansetron and Granisetron Effects for Prevention of Nausea and Vomiting Following Strabismus Surgery. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(19), 3195–3200

SANGER, G. J., and ANDREWS, P. L. R., 2006. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 129(1-2), 3–16

SCHRAAG, S. et al., 2018. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiology*, 18(1), 162

SHIN, H.-C. et al., 2018. Validation of simplified postoperative nausea and vomiting intensity scale in Taiwan. *Journal of clinical monitoring and computing*, 937–944

SIMON, M., 2009. *Erstellung und Validierung eines Fragebogens für die Patientenbeurteilung der perioperativen Phase: PPP33-Fragebogen*

SINCLAIR, D. R., CHUNG, F., and MEZEI, G., 1999. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*, 91(1), 109–118

SINGH, P. M. et al., 2016. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal*, 92(1084), 87–98

TANG, J. et al., 1998. The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesthesia and analgesia*, 86(2), 274–282

THOMAS, R., and JONES, N., 2001. Prospective randomized, double-blind comparative study of dexamethasone, ondansetron, and ondansetron plus dexamethasone as prophylactic antiemetic therapy in patients undergoing day-case gynaecological surgery. *British journal of anaesthesia*, 87(4), 588–592

THOMPSON, B., 2007. Effect sizes, confidence intervals, and confidence intervals for effect sizes. *Psychology in the Schools*, 44(5), 423–432

TRAMÈR, M. R. et al., 1999. Cost-effectiveness of ondansetron for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 54(3), 226–234

TRICCO, A. C. et al., 2015. Comparative efficacy of serotonin (5-HT3) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC medicine*, 13, 136

WATCHA, M. F., and SMITH, I., 1994. Cost-effectiveness analysis of antiemetic therapy for ambulatory surgery. *Journal of clinical anesthesia*, 6(5), 370–377

WATCHA, M. F., and WHITE, P. F., 1992. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, 77(1), 162–184

WEBER, B. et al., 2019a. Methodik einer randomisierten, patienten- und beobachterverblindeten Evaluation einer P6-Stimulation zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten unter routinemäßiger pharmakologischer Prophylaxe (P6NV)

WEBER, B. et al., 2019b. *P6NV - Neuer Ansatz für altes Problem?*

WEIBEL, S. et al., 2020. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*

WENGRITZKY, R. et al., 2010. Development and validation of a postoperative nausea and vomiting intensity scale. *British journal of anaesthesia*, 104(2), 158–166

WIESMANN, T., KRANKE, P., and EBERHART, L., 2015. Postoperative nausea and vomiting - a narrative review of pathophysiology, pharmacotherapy and clinical management strategies. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 16(7), 1069–1077

WU, S.-J. et al., 2013. Comparison of the efficacy of ondansetron and granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 23(1), 79–87

8 Anhang

8.1 Studienprotokolle und Fragebögen

Philipps-Universität – Fachbereich Medizin, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Baldingerstraße, 35033 Marburg, Germany

Fachbereich Medizin
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
stellv. Direktor: Prof. Dr. med. Leopold Eberhart

Anästhesiologie - Intensivmedizin - Schmerztherapie
Notfallmedizin - OP-Management - Palliativmedizin

Tel Sek: + 49 (0) 6421 - 58 62003 / 65989
Fax: + 49 (0) 6421 - 58 66996
Anschrift: Baldingerstraße, 35033 Marburg
Web: www.uni-marburg.de/fb20/anaesthesie
Mail : eberhart@staff.uni-marburg.de

Studien ID:

Zertifikat:
Qualifizierte Schmerztherapie

Randomisierte patienten- und beobachterverblindete Evaluation einer P6-Stimulation zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine routinemäßige pharmakologische Prophylaxe erhalten

DRKS-ID: DRKS00015272

PONV

Randomisierungsergebnis

Studien ID:

Gruppe:

I: Interventionsgruppe
K: Kontrollgruppe

Wichtiger Hinweis zur Studiendokumentation:

Übersicht Dokumentationsbögen

- Prämedikationsbogen (liegt dem Umschlag nicht bei)
- Randomisierungsergebnis
- Prophylaxebogen
- Narkosebogen
- Aufwachraumbogen
- Patientenfragebogen
- Peripherstationsbogen/Abschlussbogen

P6NV // Prämedikationsbogen (Seite 1)

Studiennummer ☐☐☐☐

document 1 / page 1

Einschlusskriterien

a-1	Patient ist über 18 Jahre alt	☐1 ja	☐0 nein
a-2	Der Patient ist einwilligungsfähig	☐1 ja	☐0 nein
a-3	Es besteht ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache, sodass ohne Übersetzer eine medizinische Anamnese und eine postoperative Befragung durchgeführt werden können.	☐1 ja	☐0 nein
a-4	Eingriff in Allgemeinanästhesie	☐1 ja	☐0 nein

Sollte eine der oben genannten Fragen mit **nein** beantwortet werden, so kann der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden!

Bitte hier fortfahren.

Ausschlusskriterien

a-5	Der Patient erhielt in den letzten 4 Wochen eine Chemotherapie oder antineoplastische Therapie oder Radiojodtherapie	☐1 ja	☐0 nein
a-6	Aktuell besteht eine Schwangerschaft oder Stillzeit	☐1 ja	☐0 nein
a-7	Es besteht eine dementielle Erkrankung	☐1 ja	☐0 nein
a-8	Patient hat bereits an der Studie teilgenommen oder nimmt aktuell an einer weiteren Studie teil oder hat unmittelbar vorher an einer Studie teilgenommen	☐1 ja	☐0 nein
a-9	Es besteht eine Apoplexie mit Residuum	☐1 ja	☐0 nein
a10	Das Operationsgebiet bzw. die Operation betreffend:		
	a Operationsgebiet am Unterarm	☐1 ja	☐0 nein
	b Infektion am Unterarm vorhanden	☐1 ja	☐0 nein
	c Hautläsion am Unterarm vorhanden	☐1 ja	☐0 nein
	d Lymphödem der oberen Extremität (z.B. bei Z.n. Lymphadenektomie) vorhanden	☐1 ja	☐0 nein
	e Operation wird ambulant durchgeführt	☐1 ja	☐0 nein
a11	alleiniges Regionalverfahren als Narkoseform	☐1 ja	☐0 nein

Sollte eine der oben genannten Fragen mit **ja** beantwortet werden, so kann der Patient nicht in die Studie eingeschlossen werden!

Ansonsten kann der Patient nun aufgeklärt werden. Bitte hier fortfahren.

Kontrollpunkt

a12	Wurde der Patient aufgeklärt?	☐1 ja	☐0 nein

Sollte die oben genannte Frage mit **nein** beantwortet werden, so ist der Patient von der Studienteilnahme auszuschließen!

Ansonsten hier forfahren.

Patientenspezifische Daten

A00	Geschlecht	☐1 männlich	☐2 weiblich
A01	Alter	☐☐☐ Jahre	
A02	Gewicht	☐☐☐ kg	
A03	Größe	☐☐☐ cm	
A04	ASA-Score	☐1 I	☐2 II ☐3 III ☐4 IV ☐5 V

A06	Risikoprofil		
	a weibliches Geschlecht	☐1 ja	☐0 nein
	b PONV-Anamnese	☐1 ja	☐0 nein
	c Anamnese von Reiseübelkeit	☐1 ja	☐0 nein
	d Nichtraucher	☐1 ja	☐0 nein
	e erwartete postoperative Opioidgabe	☐1 ja	☐0 nein
	f OP-Dauer >60 Minuten	☐1 ja	☐0 nein

Bitte auf der Rückseite fortfahren!

P6NV // Prämedikationsbogen (Seite 2)

Studiennummer

Seite 2/14

document 1 / page 2

Anmerkungen

A10 Sind Besonderheiten bei der Aufnahme in die Studie aufgefallen? Falls **ja**, bitte im Folgenden genau beschreiben. ☐ ja 1 ☐ nein 0

Bitte überprüfen Sie die vorliegende Seite und unterschreiben Sie im dafür vorgesehem Feld unten rechts, um die Dokumentation bis hierhin als abgeschlossen abzuzeichnen.

Unterschrift

Medikamentöse PONV-Prophylaxe – auszufüllen vor Narkoseeinleitung

Kontrollpunkt

▷–3 Hat der Patient präoperative Übelkeit? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

▷–6 Ist der Patient **formal nüchtern**? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

Bitte dokumentieren Sie hier die für den Patienten **vorgesehenen intraoperativen prophylaktischen Maßnahmen** in Bezug auf PONV, sowie die antiemetische Bedarfsmedikation für den Aufwachraum.

Vorgesehene Prophylaxe

300 Antiemetika intraoperativ ☐ 1 ja ☐ 0 nein

a Dexamethason	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
b Ondansetron	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
c Granisetron	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
d Droperidol	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
e Haloperidol	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
f Dimenhydrinat	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
g Metoclopramid	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg

301 Antiemetische Bedarfsanordnung AWR ☐ 1 ja ☐ 0 nein

a Dexamethason	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
b Ondansetron	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
c Granisetron	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
d Droperidol	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
e Haloperidol	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
f Dimenhydrinat	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
g Metoclopramid	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg
h Fosaprepitant	☐ 1 ja	☐ 0 nein	Gesamtdosis	mg

302 TIVA (Propofolperfusor, ...) ☐ 1 ja ☐ 0 nein

Unterschrift

Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass die oben genannte Prophylaxe (siehe Item 300) intraoperativ appliziert wird.

Datum T T M M J J Uhrzeit h h m m

Anästhesist/in _____ Anästhesiepflege _____

Nach erfolgter Unterschrift können Sie nun den Randomisierungsumschlag öffnen und die Intervention dem Randomisierungsergebnis entsprechend durchführen.

Bitte mit der Dokumentation von Narkosebogen (Seite 1) auf Seite 5 fortfahren.

Lokalisation Punkt P6

vgl. „Kurzanleitung P6NV-Studie" in den Einleitungen

Studienspezifische Daten

C00 Eingriffsdatum T T M M J J

C01 Zeit Reine Anästhesiezeit von h h m m bis h h m m Uhrzeit hh:mm

C02 Zeit Schnitt-Naht von h h m m bis h h m m Uhrzeit hh:mm

C04 Studienintervention

- 1 Akupressur, links
- 2 Akupressur, rechts
- 3 Akupressur, beidseits
- 4 Akupunktur, links
- 5 Akupunktur, rechts
- 6 Akupunktur, beidseits
- 9 keine Intervention

Bitte bei Verwendung der Akupunkturnadeln durch 15-20 sekündiges Drücken auf den Druckpunkt zu Beginn und Ende der Narkose die Nadel etwa 1cm tief eindrücken.

C05 Fachrichtung

- 1 Augenheilkunde
- 2 Allgemeinchirurgie
- 3 Gefäßchirurgie
- 4 Herzchirurgie
- 5 Orthopädie/Unfallchirurgie
- 6 Plastische u. Ästhetische Chir
- 7 Thoraxchirurgie
- 8 Visceralchirurgie
- 9 Gynäkologie und Geburtshilfe
- 10 HNO
- 11 Dermatologie
- 12 MKG
- 13 Neurochirurgie
- 14 Interventionelle Radiologie
- 15 Interventionelle Kardiologie
- 16 Urologie

C06 Eingriff

a laparoskopisches Vorgehen ja nein

C07 Lagerung

- 1 Rückenlagerung
- 2 Seitenlagerung
- 3 Bauchlagerung
- 4 Steinschnittlag.
- 5 Beachchairlag.
- 6 andere:

R10 Prämedikation (am OP-Tag auf Abruf/vor Transport in den OP)

a Midazolam, per os ja nein

Narkose

C10 Atemweg

- 1 Intubationsnarkose
- 2 Larynxmaske
- 3 Maskennarkose

C11 Narkoseart

a	1 TIVA: Propofol 1%	ja	nein			
	2 bal.*: Sevofluran	ja	nein			
	3 bal.*: Desfluran	ja	nein			
	4 bal.*: Isofluran	ja	nein			
	b Lachgas	ja	nein			*balanciert

C12 Hypnotikum

a	Propofol	ja	nein	b	Thiopental	ja	nein
c	Ketanest	ja	nein	d	Etomidat	ja	nein
e	Midazolam	ja	nein				

C13 Opioid

				Gesamtdosis
a	Fentanyl	ja	nein	mg
b	Sufentanil	ja	nein	µg
c	Alfentanil	ja	nein	mg
d	Remifentanil	ja	nein	mg
e	Piritramid	ja	nein	mg

C14 Nicht-Opioid-Analgetika ja nein

a	Metamizol	ja	nein	b	Parecoxib	ja	nein
c	Paracetamol	ja	nein				

C15 Muskelrelaxans ja nein

a	Succinylcholin	ja	nein	b	Mivacurium	ja	nein
c	Rocuronium	ja	nein	d	Atracurium	ja	nein
e	Cisatracurium	ja	nein	f	Vecuronium	ja	nein
g	Pancuronium	ja	nein				

C16 Antiemetika ja nein

				Gesamtdosis
a	Dexamethason	ja	nein	mg
b	Ondansetron	ja	nein	mg
c	Granisetron	ja	nein	mg
d	Droperidol	ja	nein	mg
e	Haloperidol	ja	nein	mg
f	Dimenhydrinat	ja	nein	mg
g	Metoclopramid	ja	nein	mg

C17 Regionalanästhesie ja nein

- a Leitungsanästhesie (single-shot) ja nein
- d Leitungsanästhesie (Katheter) ja nein
- c Periduralanästhesie ja nein

C18 Infusionstherapie Volumen ml

C19 Kreislauf a Blutverlust Volumen ml

C20 sonstige Maßnahmen

a	Gabe von Vasokonstriktoren	ja	nein				
b	Anlage einer Magensonde	ja	nein				
c	Gabe von Antagonisten	ja	nein				
	1 Neostigmin oder Pyridostigmin	ja	nein				
	2 Naloxon	ja	nein				
	3 Flumazenil	ja	nein				
	4 Sugammadex	ja	nein				
d	Relaxometrie in Nähe von P6	ja	nein				
e	Anlage eines Dauerkatheters	ja	nein				

Kontrollpunkt

c-1 Wurde von der geplanten intraoperativen antiemetischen Prophylaxe (vgl. Prophylaxebogen) abgewichen? Falls ja, warum? ja nein

Bitte mit der Dokumentation von Narkosebogen (Seite 2) auf der Rückseite fortfahren!

document 111 / page 1

document 111 / page 2

Kontrollpunkt

c-2 Erfordernis der postoperativen Nachbeatmung oder intensivmedizinischen Betreuung über mehr als 24 Stunden? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

c-3 Wurden nach Beendigung der Intervention Pflaster über den entsprechenden Stellen (sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe) angebracht? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

Anmerkungen

c30 Sind Besonderheiten bei der Durchführung der Studie aufgefallen? Falls ja, bitte im Folgenden genau beschreiben. ☐ 1 ja ☐ 0 nein

Bitte überprüfen Sie die vorliegenden Seiten bis hierhin und unterschreiben Sie im dafür vorgesehenen Feld unten rechts, um die Dokumentation bis hierhin als abgeschlossen abzuzeichnen.

Unterschrift

Im Aufwachraum keine P6-Stimulation zur PONV-Prophylaxe durchführen!

Aufwachraum

D00 AWR-Zeit von h h m m bis h h m m Uhrzeit hh:mm

D04 Antiemetika ja nein

a Dexamethason ja nein Gesamtdosis mg
b Ondansetron ja nein Gesamtdosis mg
c Granisetron ja nein Gesamtdosis mg
d Droperidol ja nein Gesamtdosis mg
e Haloperidol ja nein Gesamtdosis mg
f Dimenhydrinat ja nein Gesamtdosis mg
g Metoclopramid ja nein Gesamtdosis mg
h Fosaprepitant ja nein Gesamtdosis mg
i Aprepitant ja nein Gesamtdosis mg

D01 Opioid ja nein

a Piritramid ja nein
b Pethidin ja nein
c Morphin, o.n.A. ja nein
d Oxycodon ja nein
e Sufentanil, subl. ja nein
f Tramadol ja nein
g Fentanyl ja nein
h Buprenorphin ja nein
i Hydromorphon ja nein
j Morphin, epidural ja nein
k Sufentanil, epidural ja nein
l Morphin, i.v.-PCA ja nein
m Piritramid, i.v.-PCA ja nein

D02 Nicht-Opioid-Analgetika ja nein

a Paracetamol ja nein
b Metamizol ja nein
c Parecoxib ja nein
d Ibuprofen ja nein
e Diclofenac ja nein
f Etoricoxib ja nein

D03 Lokalanästhetika (PDK oder Schmerzkatheter) ja nein

a Bupivacain ja nein
b Ropivacain ja nein

D05 Symptome und sonstige Maßnahmen

a Hypotonie ja nein
→ Medikamentengabe erfolgt? ja nein
f Sedierung ja nein
g Hypoxämie ja nein
h Shivering ja nein
i Agitation ja nein
j Schmerzen
NRS 0–10 (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster Schmerz)

D06 sonstige Medikamentengabe

a Propofol ja nein
b Ingwerzubereitungen ja nein
c Midazolam ja nein

Wichtig! Bitte stellen Sie dem Patienten vor Verlegung die folgenden vier Fragen (PIS):

PIS

D10 Litten Sie unter Würgen und Erbrechen? (Episoden <5min = 1x) nein 1x 2x ≥3x

D11 Hatten Sie ein Übelkeitsgefühl (ein flaues Gefühl im Magen oder den schwachen Drang, sich übergeben zu müssen)? **Wenn ja**, hat Sie dieses Gefühl im „Alltag" beeinträchtigt (wie z.B. beim Aufstehen, bei Bewegungen im Bett, beim Umhergehen oder beim Essen und/oder Trinken)? überhaupt nicht manchmal oft oder meistens die ganze Zeit

D12 War Ihre Übelkeit am ehesten: durchgehend vorhanden variierend

D13 Wie lange litten Sie insgesamt unter Übelkeit: Stunden

Anmerkungen

D20 Sind Besonderheiten bei der Durchführung der Studie aufgefallen? Falls **ja**, bitte im Folgenden genau beschreiben. ja nein

Bitte überprüfen Sie die vorliegenden Seiten bis hierhin und unterschreiben Sie im dafür vorgesehenen Feld unten rechts, um die Dokumentation bis hierhin als abgeschlossen abzuzeichnen.

Unterschrift

Auszufüllen ab 24 Stunden nach der Operation.

PIS

z00 Litten Sie unter Würgen und Erbrechen? (Episoden <5min = 1x) ☐0 nein ☐1 1x ☐2 2x ☐3 ≥3x

z01 Hatten Sie ein Übelkeitsgefühl (ein flaues Gefühl im Magen oder den schwachen Drang, sich übergeben zu müssen)? **Wenn Ja**, hat Sie dieses Gefühl im „Alltag" beeinträchtigt (wie z.B. beim Aufstehen, bei Bewegungen im Bett, beim Umhergehen oder beim Essen und/oder Trinken)? ☐0 überhaupt nicht ☐1 manchmal ☐2 oft oder meistens ☐3 die ganze Zeit

z02 War Ihre Übelkeit am ehesten: ☐0 durchgehend vorhanden ☐1 variierend

z03 Wie lange litten Sie insgesamt unter Übelkeit: ☐☐ Stunden

PON-F

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bitte schätzen Sie anhand dieses Fragebogens ein, inwiefern die im Folgenden genannten Beschwerden bei Ihnen seit Ende der Narkose aufgetreten sind. Bitte schätzen Sie darüber hinaus die Intensität der Beschwerden sowie die - durch die Beschwerden bedingte - Einschränkung durch Ankreuzen der entsprechenden Zahl an. Im Folgenden werden die Zahlen hinsichtlich ihrer Bedeutung kurz erläutert. Bitte schätzen Sie zudem ein, ob Sie davon ausgehen, dass die aufgetretenen Beschwerden auf die Narkose zurückzuführen sind oder nicht.

Wenn Sie sich unsicher sind, versuchen Sie bitte dennoch, sich - im Sinne einer Tendenz - für eine Antwort zu entscheiden.

Beschwerden:

0: die Beschwerde ist nicht aufgetreten
1: leicht = leichtes Unwohlsein durch die Beschwerde
2: mittel = Unwohlsein und Leidensdruck durch die Beschwerde
3: schwer = starkes Unwohlsein und Leidensdruck durch die Beschwerde

Einschränkungen

0: keine Einschränkung
1: leichte Einschränkung
2: mittelschwere Einschränkung
3: starke Einschränkung oder Gefahr für die Gesundheit durch die Beschwerde

Beschwerden		Intensität 0 keine Beschw.	1 leicht	2 mittel	3 schwer	Führen Sie die Beschwerden auf die Narkose zurück? Nein	Ja	Einschränkung 0 keine Einschr.	1 leicht	2 mittel	3 stark
k11	Krämpfe (z.B. Muskeln des Gesichts, des Halses, der Arme)	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k12	Sehstörungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k13	Mundtrockenheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k14	Schwindel/Benommenheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k15	Verstopfte Nase	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k21	Herzrasen/-stolpern	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k22	Kreislaufschwierigkeiten, niedriger Blutdruck	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k23	Schluckauf	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k31	Verminderter Appetit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k32	Probleme beim Wasserlassen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k33	Durchfall	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k34	Verstopfung	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
k41	Hautausschlag/Juckreiz	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3

Bitte auf der Rückseite fortfahren!

document V / page 2

Beschwerden		Intensität 0 keine Beschw.	1 leicht	2 mittel	3 schwer	Führen Sie die Beschwerden auf die Narkose zurück? Nein	Ja	Einschränkung 0 keine Einschr.	1 leicht	2 mittel	3 stark
z51	Hitzewallungen/Wärmegefühl	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z52	Erschöpfung, Antriebslosigkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z53	Antriebssteigerung	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z54	Zittern	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z55	Einschlafstörungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z56	Durchschlafstörungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z57	Gesteigerte Wachheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z61	Muskelschwäche	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z62	Muskelzittern	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z63	Langanhaltende unbeabsichtigte Anspannung der Muskulatur	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z64	Gesteigerter Bewegungsdrang	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z65	Unruhe beim Sitzen/Stehen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z66	Kraftlosigkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z71	Innere Unruhe/Ruhelosigkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z72	Gefühl des Gehetztseins	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z73	Reizbarkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z74	Stimmungshoch	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z75	Stimmungsschwankungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z76	Niedergeschlagenheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z77	Verzweifelt sein	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z78	Ängstlichkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z79	Voll Optimismus	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z81	Schmerzen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z82	Hämatom (am Handgelenk)	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z83	Sensibilitätsstörungen (am Handgelenk)	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
Weitere Beschwerden (bitte benennen)											
z91		0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z92		0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z93		0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
z94		0	1	2	3	0	1	0	1	2	3

Bitte auf auf der folgenden Seite fortfahren!

PPP33

P00a Datum der Bearbeitung T T M M J J

b Dauer der Bearbeitung von h h m m bis h h m m Uhrzeit hh:mm

c Wurde die Bearbeitung unterbrochen? ja nein

	Trifft nicht/nie zu	Trifft wenig/selten zu	trifft überwiegend/meist zu	Trifft voll/immer zu
P01 Ich wurde von den Ärzten ausreichend und gut verständlich über den geplanten Eingriff informiert.	1	2	3	4
P02 Ich wurde über den Zeitplan meines Eingriffs informiert. Dieser wurde dann auch weitestgehend eingehalten.	1	2	3	4
P03 Die Ergebnisse meiner Voruntersuchungen wurden mir rechtzeitig und gut verständlich mitgeteilt.	1	2	3	4
P04 Ich konnte bei den Gesprächen mit den Ärzten mitbestimmen, was und wie viel ich erfahre.	1	2	3	4
P05 Ich konnte mir sicher sein, dass die Ärzte in meinem Sinne entscheiden.	1	2	3	4
P06 Ich wurde von den Ärzten behandelt, die ich vor dem Eingriff kennen gelernt hatte.	1	2	3	4
P07 Ich hatte die Zeit vor dem Eingriff Angst und war während der Wartezeiten unruhig und aufgeregt.	1	2	3	4
P08 Ich habe vor oder nach dem Eingriff gefroren oder gezittert.	1	2	3	4
P09 Ich habe nach dem Eingriff schnell wieder die Kontrolle über meinen Körper erlangt.	1	2	3	4
P10 Ich war nach dem Eingriff zu schwach, mich im Bett aufzurichten, richtig zu schlucken oder zu husten.	1	2	3	4
P11 Ich war nach dem Eingriff schnell wieder orientiert und konnte mich gut verständlich äußern.	1	2	3	4
P12 Ich erhielt nach dem Eingriff ausreichende Informationen über den Verlauf und das Ergebnis.	1	2	3	4
P13 Ich hatte starke Schmerzen im Operationsgebiet.	1	2	3	4
P14 Ich hatte starke Schmerzen an anderen Körperstellen (z.B. Kopf-, Hals-, Rücken-, Brust- oder Gelenkschmerzen).	1	2	3	4
P15 Meine Schmerzen waren außer Kontrolle und hätten noch besser behandelt werden müssen.	1	2	3	4
P16 Ich hatte Probleme beim Wasserlassen.	1	2	3	4

	Trifft nicht/nie zu	Trifft wenig/selten zu	trifft überwiegend/meist zu	Trifft voll/immer zu
P17 Ich hatte nach dem Eingriff großen Durst, durfte aber nichts trinken.	1	2	3	4
P18 Ich konnte nach dem Eingriff selbstständig auf die Toilette gehen.	1	2	3	4
P19 Ich fühle mich jetzt wieder so wohl, dass ich mich komplett selbst versorgen kann.	1	2	3	4
P20 Ich hatte Probleme mit der Verdauung.	1	2	3	4
P21 Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen.	1	2	3	4
P22 Ich hatte Beschwerden durch Katheter und Schläuche (z.B. Magensonde, Urinkatheter, Drainagen und Infusionen).	1	2	3	4
P23 Ich hatte ausreichend Ruhe und konnte mich gut erholen.	1	2	3	4
P24 Ich konnte nachts ungestört, gut und erholsam schlafen.	1	2	3	4
P25 Ich fühle mich jetzt wieder belastbar, fit und aktiv.	1	2	3	4
P26 Die Patienten werden vom Personal ernst genommen und fühlen sich nie ausgeliefert oder hilflos.	1	2	3	4
P27 Meine Beschwerden wurden ausreichend beachtet und behandelt.	1	2	3	4
P28 Das Pflegepersonal und die Ärzte geben sich Mühe freundlich und zugewandt zu sein.	1	2	3	4
P29 Es war genügend Personal vorhanden, das gut zusammenarbeitete.	1	2	3	4
P30 Ich fühlte mich in der Klinik gut betreut und geborgen.	1	2	3	4
P31 Ich konnte mich in der Klinik gut zurechtfinden (z.B. durch Beschilderungen oder Patienteninformationen).	1	2	3	4
P32 Die Ausstattung und Sauberkeit der Zimmer sowie der sanitären Einrichtungen war tadellos.	1	2	3	4
P33 Die Verpflegung in der Klinik war tadellos.	1	2	3	4

Gibt es weitere wichtige Anliegen, Beschwerden, Sorgen, die Sie uns mitteilen möchten und die in diesem Fragebogen nicht enthalten sind? Wenn ja, bitte hier eintragen:

Kontrollpunkt

G-1 Wurden während der ersten 24 Stunden nach Entlassung aus dem Aufwachraum Antiemetika oder antiemetisch wirksame Medikamente verabreicht? ☐ ja (2) ☐ nein (0)

Falls **Ja**, bitte hier die Medikation dokumentieren. Ansonsten mit „Anmerkungen" fortfahren.

G00 **Antiemetika** Gesamtdosis der letzten 24 Stunden

a	Dexamethason	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg	f	Dimenhydrinat	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg
b	Ondansetron	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg	g	Metoclopramid	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg
c	Granisetron	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg	h	Fosaprepitant	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg
d	Droperidol	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg	i	Aprepitant	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg
e	Haloperidol	☐ ja (1)	☐ nein (0)	Gesamtdosis	mg						

Anmerkungen

G01 Sind Besonderheiten hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen aufgefallen? Falls **ja**, bitte im Folgenden genau beschreiben. ☐ ja (2) ☐ nein (0)

Zum Abschluss der Studiendokumentation **bitte auf der Rückseite fortfahren!**

Bitte überprüfen Sie die vorliegenden Seiten bis hierhin und unterschreiben Sie im dafür vorgesehenen Feld unten rechts, um die Dokumentation bis hierhin als abgeschlossen abzuzeichnen.

Unterschrift

document: 1A / page: 1

Kontrollpunkt

g-2 Wurde die Studienteilnahme vorzeitig beendet? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

a Zeitpunkt ☐ 1 während der Prämedikation ☐ 2 unmittelbar vor Narkose ☐ 3 intra- bzw unmittelbar postoperativ ☐ 4 im Aufwachraum ☐ 5 auf Peripherstation

b Steht die Beendigung mit der Studienintervention im Zusammenhang? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

c Grund für die Beendigung der Studienteilnahme

☐ 1 der Patient verweigert die Durchführung

☐ 2 sonstiges: _____

☐ 3 Unerwünschtes Ereignis
Falls **ja**, so ist dies auf dem Safety Report Form (SRF) zu dokumentieren.

☐ 4 nicht genannt bzw. nicht nachvollziehbar

Angaben zum Prüfarzt

Bitte angeben, sofern vom Zentrumsstandard abweichend

Name _____

Telefonnummer _____

Datum T T M M J J

Unterschrift _____

Dokumentation dieser Angaben erfolgt **nicht** in der Datenbank. Sie erfolgt lediglich für Rückfragen bezüglich der vorliegenden Studiendokumentation.

Abschluss

g-3 Vollständigkeit der Dokumentation

a Prämedikationsbogen	☐ 1 ja	☐ 0 nein	e Patientenfragebogen (PIS und PON-F)	☐ 1 ja	☐ 0 nein
b Prophylaxebogen	☐ 1 ja	☐ 0 nein	f Patientenfragebogen (PPP33)	☐ 1 ja	☐ 0 nein
c Narkosebogen	☐ 1 ja	☐ 0 nein	g Peripherstationsbogen	☐ 1 ja	☐ 0 nein
d Aufwachraumbogen	☐ 1 ja	☐ 0 nein	h Safety Report Form (SRF) - bei Bedarf	☐ 1 ja	☐ 0 nein

g-4 Wurde die Dokumentation in die Datenbank eingegeben? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

g-5 Wurde der Patientenfragebogen (Dokument V) im Interview (telefonisches Follow Up) erhoben? ☐ 1 ja ☐ 0 nein

Unterschrift

SOP – Prophylaxe und Therapie von PONV (postoperative nausea and vomiting)

Jeder* erwachsene Patient erhält eine antiemetische **Prophylaxe** in Form von 2 der nachfolgend aufgeführten Maßnahmen:

1) 4-8 mg Dexamethason	CAVE bei Wiederholungsnarkosen
2) 0,625-1,25 mg Droperidol (0,25-0,5 ml Xomolix®)	KI: **M. Parkinson**
3) intravenöse Anästhesie mit Propofol	
4) 1 mg Granisetron (1 ml Kevatril®)	
5) 30-60 mg Dimenhydrinat (5-10 ml Vomex A®)	KI: geriatrischer Patienten

Die genannten Interventionen sind gleichermaßen effektiv. Dennoch sollte *Dexamethason und Droperidol als Mittel der 1. Wahl* appliziert werden, da diese Substanzen einer ärztlichen Indikationsstellung bedürfen und daher nur bedingt im Aufwachraum oder auf einer peripheren Station appliziert werden können.
Hinweis: eine IVA mit Propofol kann nicht mehr „nachgeholt" werden, daher bei Hochrisikopatienten großzügige Indikationsstellung

* Reduktion bzw. Ausweitung der antiemetischen Prophylaxe:

- bei Patienten mit niedrigem Risiko kann nach individueller Abwägung auf eine Prophylaxe verzichtet werden
- bei Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko (RF: Frau, früheres PONV, Kinetose, Nichtrauchen, Opioide/lange Narkose) soll eine erweiterte Prophylaxe (3-5 der o.g. Maßnahmen) erfolgen

Therapie

PONV muss im Aufwachraum immer therapiert werden. Unter Beachtung der Kontraindikationen *mindestens zwei* der nachfolgenden Therapieoptionen. Dabei primär diejenigen Substanzen einsetzen, die intraoperativ noch nicht als Prophylaxe appliziert wurden:

1) 1 mg Granisetron (1 ml Kevatril®)	
2) 0,625-1,25 mg Droperidol (0,25-0,5 ml Xomolix®)	KI: **M. Parkinson**
3) 30-60 mg Dimenhydrinat (5-10 ml Vomex A®)	KI: geriatrischer Patient
4) 4-8 mg Dexamethason (langsame Applikation)	
5) 150 mg Fos-Aprepitant (ivEmend®)[1]	
6) 1 mg Midazolam / P6-Akupunktur	

Nr. 1-3 können durch examinierte Pflegekräfte appliziert werden; Nr. 4-6 ärztliche Rücksprache erforderlich

[1] Beim Einsatz von Fos-Aprepitant bitte Info an Prof. Eberhart: 142-69618; 58-62945; eberhart@staff.uni-marburg.de

8.2 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg im vorklinischen Studienabschnitt:

Adamkiewicz, Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bogdan, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Kinscherf, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg im klinischen Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Dinges, Divchev, Donner-Banzhoff, Drefke, Duda, Eberhart, Ehlenz, Eming, Fendrich, Frink, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Plant, Portig, Pöttgen, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüsch, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schötz, Schu, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Weber, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwiorek

8.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Leopold Eberhart für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und die hilfreichen Anregungen danken. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dirk Rüsch für seine wertvollen Denkanstöße im Rahmen der Studientreffen.

Mein Dank gilt außerdem dem Doktoranden-Team der P6NV-Studie, das gemeinsam diese Studie durchgeführt hat. Besonders hervorzuheben sind dabei Herr Benedict Weber und Frau Selena Knoth, die die P6NV-Studie ins Leben gerufen haben und wichtige Ansprechpartner bei Fragen zu der Studie oder der Statistik waren.

Ich bedanke mich bei dem Team des UKGM – Standort Marburg, das bei der Durchführung der Studie in Marburg eine bedeutende Mitarbeit geleistet hat, besonders den Anästhesisten und dem Aufwachraumpersonal. Hervorzuheben sind außerdem Frau Beate Pfeffer aus der Anästhesieambulanz, die entscheidend bei der Patientenrekrutierung geholfen hat sowie Frau Ruzica Axt und Frau Gesa Kix, die durch ihre Arbeit als Studienassistentinnen ausgezeichnete Hilfe geleistet haben.

Weiterhin danke ich meinen Eltern für ihre Unterstützung und ihren Beistand bei der Verfassung dieser Dissertation sowie der Durchsicht und Korrektur.