

Aus der  
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
der Philipps-Universität Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Wulf

**Dolasetron, Droperidol und die Kombination  
beider Substanzen zur Prophylaxe von Übelkeit  
und Erbrechen nach extrakapsulären Katarakt-  
extraktionen in Allgemeinanästhesie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
**Mark Frank Lindenthal**  
aus Göppingen

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der  
Philipps-Universität Marburg

am 29.09.2005

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: PD Dr. med. L. Eberhart

Correferent: Prof. Dr. med. M. Tryba

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Inzidenz von PONV .....	1
1.2	Bedeutung von PONV.....	1
1.2.1	Subjektive Auswirkungen von PONV .....	2
1.2.2	Körperliche Auswirkungen von PONV.....	2
1.2.3	Finanzielle Auswirkungen von PONV.....	2
1.3	Dolasetron und Droperidol .....	3
1.4	Ziel der Untersuchung.....	4
<b>2</b>	<b>Material und Methodik.....</b>	<b>5</b>
2.1	Patienten.....	5
2.2	Behandlungsgruppen.....	5
2.3	Anästhesiologisches Vorgehen .....	6
2.4	Postoperatives Management .....	6
2.4.1	Postoperative Schmerztherapie .....	7
2.4.2	Antiemetische Rescuemedikation .....	7
2.5	Ausschlußkriterien.....	7
2.6	Datenerhebung.....	8
2.6.1	Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für PONV .....	8
2.6.2	Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation.....	8
2.7	Fallzahlabeschätzung .....	9
2.8	Statistik.....	10
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>13</b>
3.1	Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für PONV .....	13
3.2	Wirksamkeit der Studienmedikation .....	14
3.3	Nebenwirkungen der Studienmedikation.....	20
3.4	Subjektiver Leidensdruck unter PONV und Patientenzufriedenheit .....	21

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>23</b>
4.1	Diskussion des eigenen Vorgehens.....	23
4.1.1	Vergleichbarkeit der verschiedenen Behandlungsgruppen hinsichtlich potenzieller Risikofaktoren für PONV .....	23
4.1.1.1	Patientenbezogene Risikofaktoren für PONV .....	23
4.1.1.2	Anästhesiebezogene Risikofaktoren für PONV .....	25
4.1.2	Dosierung und Applikationszeitpunkt von Droperidol und Dolasetron ...	27
4.2	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur .....	29
4.2.1	Wirksamkeit der untersuchten Substanzen .....	29
4.2.1.1	Droperidol .....	29
4.2.1.2	Dolasetron.....	31
4.2.1.3	Kombination von Droperidol und Dolasetron .....	33
4.2.2	Sicherheit der untersuchten Sustanzen .....	35
4.2.2.1	Droperidol .....	35
4.2.2.2	Dolasetron.....	38
4.2.2.3	Kombination von Droperidol und Dolasetron .....	39
4.2.3	Subjektiver Leidensdruck unter PONV und Patientenzufriedenheit .....	40
<b>5</b>	<b>Schlußfolgerung.....</b>	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>45</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>58</b>
8.1	Abkürzungsverzeichnis .....	58
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	59
8.3	Tabellenverzeichnis .....	59
8.4	Verzeichnis akademischer Lehrer .....	60
8.5	Danksagung.....	61

# **1 Einleitung**

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV = postoperative nausea and vomiting) sind häufige und unerwünschte Symptome, die zwar oftmals postoperative Probleme darstellen, aber erst in den letzten zwei Jahrzehnten vermehrt Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen wurden. Dieser Gegensatz zwischen der relativ hohen Inzidenz und der eher für gering gehaltenen Bedeutung dieses Problems führte u.a. zu der Bezeichnung von PONV als „the big little problem“ [65]. Bei vielen vorwiegend kleineren oder ambulanten Eingriffen empfinden jedoch die Patienten postoperative Übelkeit und Erbrechen als eine stärkere Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens als die Schmerzen nach der Operation [93,128]. Für sie ist PONV dann das Hauptproblem.

## **1.1 Inzidenz von PONV**

Die Häufigkeit von PONV wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Durchschnittlich beträgt sie ungefähr 20-25% während der ersten 24 Stunden nach einer Operation [71,84,132].

Patienten nach Augenoperationen sind besonders oft davon betroffen. So liegt nach Strabismusoperationen, die vor allem bei Kindern durchgeführt werden, die Inzidenz von PONV mit bis zu 80% extrem hoch [2]. Auch nach intraokularen und anderen extraokularen Eingriffen kommen Übelkeit und Erbrechen mit einer Inzidenz von bis zu 40% häufiger vor als bei vielen anderen Operationen [127]. Verantwortlich für dieses überdurchschnittliche Auftreten soll ein durch den N. trigeminus vermittelter okuloemetogener Reflex sein, der durch Druck auf den Augenbulbus bzw. durch Zug an den Augenmuskeln ausgelöst wird [68].

## **1.2 Bedeutung von PONV**

Die Bedeutung von PONV wird offensichtlich, wenn man die möglichen Folgen betrachtet. So können die potenziellen Konsequenzen von Übelkeit und Erbrechen grundsätzlich in drei Bereiche eingeteilt werden, nämlich in psychisch-subjektive Folgen, körperlich-medizinische Probleme und finanzielle Auswirkungen.

### **1.2.1 Subjektive Auswirkungen von PONV**

Ein Hauptproblem liegt wie oben erwähnt in der starken Beeinträchtigung der subjektiven Befindlichkeit. In einer postoperativen Befragung gaben z.B. 80% der Patienten, die mit dem Verlauf der Operation unzufrieden waren, Übelkeit und Erbrechen als Hauptgrund dafür an [86]. Hinzu kommt eine zum Teil enorme psychische Belastung für den Patienten, sowohl unmittelbar nach der Operation als auch im Hinblick auf zukünftige operative Eingriffe. Denn gerade Übelkeit stellt einen ausgeprägten aversiven Reiz dar, der, wenn er im Zusammenhang mit einer Operation und Narkose auf diese konditioniert wird, zu einer lebenslangen Angst vor weiteren Operationen bzw. Narkosen führen kann [4].

### **1.2.2 Körperliche Auswirkungen von PONV**

In medizinischer Hinsicht besteht besonders bei Augenoperationen die Gefahr, dass durch die plötzliche intraokulare Druckerhöhung und den starken Blutdruckanstieg im Rahmen des postoperativen Erbrechens das Operationsergebnis gefährdet ist. Hierbei kann es sowohl zu Nahtdehissenzen als auch zu Blutungen im Auge kommen. Eine weitere schwerwiegende - wenn auch seltene - Komplikation beim Erbrechen stellt die Aspiration dar. Vor allem in der unmittelbaren postoperativen Phase kann der die Luftwege schützende Reflexmechanismus durch Anästhetikawirkung beeinträchtigt und gestört sein. Als zusätzliche - wenngleich nur kasuistisch beschriebene - Folgen müssen noch Elektrolytstörungen, metabolische Alkalose und Ösophagusverletzungen (z.B. Mallory-Weiss-Syndrom, Boerhaave-Syndrom) genannt werden [4].

### **1.2.3 Finanzielle Auswirkungen von PONV**

Im Rahmen steigender Gesundheitskosten und des zunehmenden Drucks, die Behandlungskosten für eine Erkrankung bzw. einen operativen Eingriff zu minimieren, ist es schließlich notwendig, auch die finanziellen Auswirkungen von PONV zu berücksichtigen. So können starke Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase einen zusätzlichen pflegerischen und medizinischen Aufwand nach sich ziehen und damit die Behandlungskosten erhöhen. Bei vielen kleineren Eingriffen, wie z.B. auch bei Kataraktoperationen, oder bei Operationen in Tageskliniken führen sie eventuell zu einem verlängerten stationären Aufenthalt bzw. zur erneuten stationären Aufnahme des Patienten. Dies kann einerseits bei Tageskliniken mit begrenzter Kapazität nachfolgende Operationen verzögern und damit u.a. auch die Wartelisten entsprechend vergrößern,

andererseits kann es aus Sicht des Patienten eine längere ungeplante Arbeitsunfähigkeit zur Folge haben [58].

Somit eröffnet eine effektive antiemetische Prophylaxe die Chance, sowohl Probleme und Gefahren für den Patienten in der postoperativen Phase als auch gleichzeitig die daraus entstehenden Folgekosten zu reduzieren.

### **1.3 Dolasetron und Droperidol**

Von den für eine effektive antiemetische Prophylaxe in Frage kommenden Medikamenten scheinen Droperidol und Dolasetron besonders geeignet. In einer Umfrage unter klinisch tätigen Anästhesisten wurden Droperidol und Ondansetron als ein Vertreter der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten als die effektivsten Substanzen beurteilt [35]. Bei der Frage nach einer wirkungsvollen Kombinationstherapie wurde zudem die Kombination dieser beiden Antiemetika häufig genannt. Eine derartige Kombinationstherapie wird auch bei therapierefraktärem Erbrechen empfohlen [126].

Dolasetron ist ein neuer Vertreter der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten und wurde erfolgreich zur Prophylaxe des Chemotherapie- und Strahlentherapie-induzierten Erbrechens eingesetzt. Mittlerweile wurde auch schon eine Reihe von Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie des postoperativen Erbrechens durchgeführt [26,27,28,49,73,75]. Die Datenlage ließ zum Zeitpunkt der Studiendurchführung im Vergleich zu etablierten Antiemetika eine endgültige Beurteilung des Stellenwertes von Dolasetron noch nicht zu [16].

Droperidol, ein Butyrophenonderivat mit stark antidopaminergen Eigenschaften, ist ein in der Anästhesie sehr häufig eingesetztes Medikament, dessen Wirksamkeit bei der Prophylaxe und Therapie von PONV sehr gut belegt ist. Bei Untersuchungsbeginn waren annähernd 100 Studien veröffentlicht, die fast ausnahmslos einen günstigen Effekt der Substanz zeigten [Übersicht bei 110]. In fast jeder Untersuchung wurde damit eine signifikante Senkung der PONV-Inzidenz erzielt, jedoch wurde in keiner Untersuchung eine klinisch wirklich befriedigende Senkung erreicht.

Untersuchungen zur Kombination von Droperidol und Dolasetron lagen bei Studienbeginn nicht vor. Allerdings wurden bereits in einigen Arbeiten andere 5-HT<sub>3</sub>-

Antagonisten mit Droperidol kombiniert [45,69,88,101,108,134]. Dabei wurde Droperidol in allen Untersuchungen entweder mit Ondansetron oder in einem Fall mit Granisetron [45] kombiniert. Durch die Kombination eines 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten mit Droperidol konnte hierbei im Vergleich zu den Einzelsubstanzen eine weitere PONV-Reduktion gezeigt werden [45,88,101]. Allerdings konnte dieses Ergebnis nicht in allen Studien eindeutig reproduziert werden [69,108,134].

#### **1.4 Ziel der Untersuchung**

Ziel dieser prospektiven, doppelblinden und placebokontrollierten Untersuchung war es, Droperidol und den neuen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Dolasetron hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prophylaxe von PONV nach extrakapsulären Kataraktoperationen in Allgemeinanästhesie miteinander zu vergleichen. Außerdem wurde untersucht, ob durch die Kombination beider Substanzen eine zusätzliche Steigerung der Wirksamkeit erzielt werden kann.



## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patienten

Die Untersuchung war von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Ulm genehmigt worden. Insgesamt 148 Patienten im Alter zwischen 18 und 87 Jahren, die sich zwischen Februar und August 1998 einer extrakapsulären Kataraktoperation in Allgemeinanästhesie unterziehen mußten, wurden in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden über die geplante Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### 2.2 Behandlungsgruppen

Die Untersuchung wurde als prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Die daran teilnehmenden Patienten wurden gemäß eines computergenerierten Randomisierungsplans nach Geschlecht – einem wichtigen Risikofaktor für PONV (siehe 4.1.1.1) - geschichtet einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt (vgl. Tab. 1).

Tab. 1: Behandlungsgruppen.

Behandlungsgruppe	Verabreichte Studienmedikation
1. Placebo-Gruppe	2 x 10 ml NaCl 0,9%
2. Droperidol-Gruppe	1 x 10 µg/kg Droperidol in 10 ml NaCl 0,9% 1 x 10 ml NaCl 0,9%
3. Dolasetron-Gruppe	1 x 12,5 mg Dolestron in 10 ml NaCl 0,9% 1 x 10 ml NaCl 0,9%
4. Kombinations-Gruppe	1 x 10 µg/kg Droperidol in 10 ml NaCl 0,9% 1 x 12,5 mg Dolestron in 10 ml NaCl 0,9%

Die Studienmedikation wurde in Form von zwei 10 ml Spritzen von einem Mitarbeiter vorbereitet, der nicht in die Studie involviert war. Entsprechend den Anforderungen einer Doppelblindstudie unterschieden sich die dabei verwendeten Medikamente weder hinsichtlich der Farbe noch der Konsistenz, so dass sowohl dem Anästhesisten als auch dem Untersucher unbekannt war, welche Substanz jeweils zum Einsatz kam. Die Applikation der Studienmedikation erfolgte 5 bis 10 Minuten vor dem Ende der Allgemeinanästhesie als intravenöse Injektion.

### **2.3 Anästhesiologisches Vorgehen**

Die Anästhesie und das gesamte perioperative Management der Patienten waren standardisiert. Zur oralen Prämedikation erhielten die Patienten sowohl am Vorabend als auch am Morgen des Operationstages 20 mg Dikaliumchlorazepat. Patienten mit Begleitmedikamenten (z.B. Antihypertensiva) nahmen das gewohnte Medikament zusätzlich ein. Die präoperative Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz betrug mindestens 10 Stunden.

Nach dem Einschleusen in den Operationstrakt wurden die Patienten mit einem EKG-Monitor verbunden, der Blutdruck gemessen und eine 20 Gauge Verweilkanüle in eine Handvene gelegt, an die eine Ringer-Lactat-Lösung angeschlossen wurde.

Im Anschluß an die Präoxygenierung und der Gabe von 0,5-1 mg Alfentanil wurde die Allgemeinanästhesie durch Injektion von 0,2-0,3 mg/kg Etomidat bis zum Bewußtseinsverlust eingeleitet. Anschließend erfolgte nach adäquater Maskenbeatmung und Relaxierung mit 0,3 mg/kg Mivacurium die endotracheale Intubation. Die Narkose wurde mit 2-3 Vol.% Desfluran in einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 2:1 aufrechterhalten. Die Muskelrelaxation wurde durch eine kontinuierliche Infusion von Mivacurium weitergeführt und durch neuromuskuläres Monitoring nach dem Train-Of-Four-Verfahren (TOF) gesteuert. Beim TOF werden über zwei Stimulations-elektroden, die über dem N. ulnaris in der Nähe des Handgelenkes in einem Abstand von 3-4 cm angebracht sind, vier supramaximale Einzelreize mit einer Frequenz von 2 Hz appliziert. Als Reizantwort werden dann die Adduktionszuckungen des Daumens beobachtet und getastet. Aus der Anzahl der noch tastbaren Reizantworten und der Höhe der TOF-ratio (Quotient aus der Amplitude der vierten zur ersten Reizantwort) kann der Relaxierungsgrad auch ohne Ausgangswert und ohne quantitative Messung abgeschätzt werden.

### **2.4 Postoperatives Management**

Nach Extubation im Operationssaal wurden die Patienten in den Aufwachraum gebracht. Die postoperative Überwachung wurde wie sonst üblich durchgeführt. Dazu gehörten neben der Verabreichung von Sauerstoff mit einem Flow von 3 l/min über eine Nasensonde auch eine adäquate Schmerz- sowie eine bedarfsgerechte antiemetische Rescuetherapie.

### 2.4.1 Postoperative Schmerztherapie

Als postoperative Schmerztherapie standen primär nichtsteroidale Analgetika (Diclofenac oder Paracetamol als Suppositorium) zur Verfügung. Bei Bedarf erhielten die Patienten darüber hinaus 0,05-0,1 mg/kg Piritramid i.v..

### 2.4.2 Antiemetische Rescuemedikation

Bei postoperativer Übelkeit, die länger als 10 Minuten andauerte, oder bei Erbrechen erhielten die Patienten eine antiemetische Rescuemedikation. Diese wurde mit 0,5 mg/kg Dimenhydrinat i.v. als Kurzinfusion und bei Versagen zusätzlich mit 10 mg Metoclopramid i.v. durchgeführt.

### 2.5 Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien waren Einstufung der Patienten in die Risikoklasse ASA IV, senile Demenz, psychiatrische Vorerkrankungen, cerebrale Durchblutungsstörungen, starke Adipositas (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), Vorbehandlung mit Antiemetika während der letzten zwei Wochen sowie bekannte Unverträglichkeit oder bestehende Kontraindikationen gegenüber einem der Studien- bzw. Rescuemedikamente (vgl. Tab. 2).

Tab. 2: Kontraindikationen gegenüber Studien- bzw. Rescuemedikamenten (gemäß ROTE LISTE® 1997 [109] bzw. Fachinformation [5]).

Substanz	Kontraindikationen
Droperidol	M. Parkinson, schwere Depression, (V.a.) Phäochromozytom
Dolasetron	Deutlich verlängertes QTc-Intervall, AV-Block II.-III.°, Einnahme von Antiarrhythmika der Klassen I und III
Dimenhydrinat	Epilepsie, Eklampsie, Verdacht auf raumbeengende intrakranielle Prozesse
Metoclopramid	Phäochromozytom, mechanischer Darmverschluss, Darmdurchbruch und Blutungen im Magen-Darm-Bereich, prolaktinabhängige Tumore, Epilepsie, extrapyramidalmotorische Störungen, Kombination mit MAO-Hemmern

## **2.6 Datenerhebung**

### **2.6.1 Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für PONV**

Am Tag vor der Operation wurden die Patienten neben der üblichen Anamneseerhebung nach potenziellen Risikofaktoren für das Auftreten von PONV befragt. Dabei wurden folgende Parameter erfaßt:

- PONV bei früheren Operationen bzw. Allgemeinanästhesien
- Anamnese von Reisekrankheit
- Nichtraucherstatus
- Geschlecht

Die dabei gewonnenen Daten erlaubten in Verbindung mit dem vermutlichen Bedarf von postoperativer Opioidschmerzmedikation das PONV-Risiko für jeden Patienten nach dem von Apfel und Mitarbeitern beschriebenen Vorhersagemodell zu berechnen [11].

Dieses Vorhersagemodell für PONV benutzt weibliches Geschlecht, eine positive Anamnese von PONV bei vorangegangenen Narkosen oder die Neigung zu Kinetosen, Nichtraucherstatus sowie den vermutlichen Bedarf von postoperativen Opioidschmerzmitteln als Prädiktoren für die PONV-Vorhersage. Die prognostizierte PONV-Inzidenz beträgt dabei abhängig vom Vorliegen der vier prädiktiven Faktoren 10% (0 Faktoren), 21% (1 Faktor), 39% (2 Faktoren), 61% (3 Faktoren) und 79% (4 Faktoren).

Die biometrischen Daten sowie weitere Parameter (Operationsdauer, Narkosedauer, intraoperativ verabreichte Medikamente) wurden der Anamneseerhebung bzw. dem Narkoseprotokoll entnommen.

### **2.6.2 Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation**

Die Datenerhebung zur Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen der Studienmedikamente erfolgte im Aufwachraum sowie nach 2, 5, 8 und 24 Stunden im Rahmen einer postoperativen Visite.

Hierbei wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens und der Schwere von Übelkeit befragt. Die subjektive Einteilung der Schwere der Übelkeit wurde anhand einer diskreten 4-Punkteskala vorgenommen (0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelschwere, 3 = schwere Übelkeit).

Desweiteren wurde die Anzahl von Würgen und Erbrechen erfaßt und der Verbrauch an antiemetischer Rescuetherapie registriert. Unproduktives Würgen wurde dabei wie Erbrechen gewertet und beide Ereignisse als emetische Episode bezeichnet. Hierzu wurden auch die Beobachtungen und Aufzeichnungen des Pflegepersonals ausgewertet.

Zusätzlich wurden die Patienten bei jeder oben genannten postoperativen Visite nach dem Auftreten und der Schwere von möglichen Nebenwirkungen der Studienmedikation befragt. Dabei wurde insbesondere das Vorhandensein von Kopfschmerzen (potenzielle Nebenwirkung von Dolasetron), Sedierung und Akathisie (potenzielle Nebenwirkungen von Droperidol) erfaßt. Die subjektiv empfundene Ausprägung dieser Symptome wurden ebenfalls anhand einer diskreten 4-Punkteskala eingeteilt (0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelschwere, 3 = schwere Ausprägung).

Nach Ablauf des 24-stündigen postoperativen Beobachtungsintervalls wurden schließlich die subjektive Beeinträchtigung durch PONV insgesamt und die Gesamtzufriedenheit mit Anästhesie und postoperativem Management mit Hilfe je einer diskreten 6-Punkteskala durch die Patienten bewertet:

- Subjektives Leiden unter PONV: 1 = gar nicht, 2 = sehr wenig, 3 = wenig,  
4 = mittelstark, 5 = stark, 6 = sehr stark
- Gesamtzufriedenheit: 1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend,  
4 = ausreichend, 5 = mangelhaft, 6 = ungenügend

## **2.7 Fallzahlabeschätzung**

Gemäß früherer Studien mit ähnlichem Patientengut und operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie wurde in der Placebo-Gruppe mit einer PONV-Inzidenz von 40% gerechnet. Nimmt man eine relative Reduktion um 75% (entsprechend einer absoluten Reduktion um 30%-Punkte) als klinisch relevanten Erfolg einer zu untersuchenden Prophylaxemaßnahme an, so lässt sich diese Verringerung des Zielkriteriums mit einer

Fallzahl von 35 Patienten pro Gruppe mit Hilfe eines einseitigen Fisher-Exact-Tests bei einem  $\alpha = 0,05$  mit einer 87%-igen Wahrscheinlichkeit (Power = 0,867) nachweisen.

## 2.8 Statistik

Hauptzielgröße der Studie war die Zahl der Patienten, die im gesamten Untersuchungszeitraum komplett frei von Übelkeit und Würgen bzw. Erbrechen (kompletter Behandlungserfolg) war.

Als Nullhypothese ( $H_0$ ) wurde ein gleichhäufiges Vorkommen von PONV in allen vier Behandlungsgruppen formuliert.  $H_0$  wurde mit dem  $\chi^2$ -Test mit Yates' Korrektur auf Signifikanz getestet. Musste hierbei  $H_0$  abgelehnt werden, so wurden die einzelnen Behandlungsgruppen untereinander mit dem Fisher-Exact-Test als Post-Hoc-Test auf Gleichverteilung untersucht.

Entsprechend den Empfehlungen von Korttila [72] wurde auch die Ausprägung von PONV ausgewertet. Dazu wurde die Schwere nach einem standardisierten Bewertungsalgorithmus in vier Schweregrade eingeteilt:

1. „Kein PONV“:

Der Patient war während des gesamten Untersuchungszeitraums komplett frei von Übelkeit und hatte keine emetische Episode (Würgen und/oder Erbrechen).

2. „Leichtes PONV“:

a) Der Patient litt nur unter leichter Übelkeit.

oder

b) Der Patient hatte eine emetische Episode oder litt einmal kurz (< 10 Minuten) unter mittelschwerer oder schwerer Übelkeit; dies war allerdings durch einen exogenen Stimulus bedingt (Trinken, Nahrungsaufnahme, Fahren mit dem Bett, Aufstehen). Nach diesem Ereignis fühlte sich der Patient wieder vollkommen wohl. Die Gabe eines Rescueantiemetikums war nicht erforderlich.

3. „Mittelschweres PONV“:

a) Der Patient hatte 1-2 emetische Episoden oder litt 1-2 Mal unter mindestens mittelschwerer Übelkeit. Dieses Ereignis war aber nicht durch Essen, Trinken oder Bewegung getriggert.

oder

b) Die Gabe eines Antiemetikums war erforderlich.

4. „Schweres PONV“:

Der Patient hatte mehr als 2 emetische Episoden oder litt an mehr als zwei Zeitpunkten unter mittelstarker bis starker Übelkeit. Die Gabe von Antiemetika war erforderlich.

Die durch diese Kategorisierung entstehende 16-Feldertafel mit geordneter Merkmalsausprägung wurde mit dem von Jonckheere und Mitarbeitern beschriebenen Verfahren [63] ausgewertet. Dieser Test ist dem nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test sehr ähnlich, jedoch ist er besser in der Lage, Trends innerhalb von Daten mit geordneter Merkmalsausprägung nachzuweisen.

Bei signifikant unterschiedlicher Merkmalsausprägung wurden Post-Hoc-Tests mittels Mann-Whitney U-Test zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen durchgeführt.

Biometrische Daten, potenzielle Risikofaktoren für PONV und mögliche Nebenwirkungen der Studienmedikation wurden mit dem  $\chi^2$ -Test (Häufigkeiten), Kruskal-Wallis-Test (stetige Merkmale) und der Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test (Sedierung im postoperativen Verlauf) auf Gleichverteilung bzw. gleiche Merkmalsausprägung in den vier Behandlungsgruppen untersucht. Als Post-Hoc-Tests kamen der Fisher-Exact-Test (Häufigkeiten), der Mann-Whitney U-Test (stetige Merkmale) und der Log-Rank-Test (Sedierung im postoperativen Verlauf) zur Anwendung, um die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen aufzuzeigen. Ebenso wurden die zusätzlich gewonnenen Daten zu emetischen Episoden und der Verbrauch von postoperativer antiemetischer Rescuetherapie analysiert.

Daten hinsichtlich des subjektiv empfundenen Leidensdrucks unter PONV und der Gesamtzufriedenheit am Ende des Beobachtungszeitraums wurden deskriptiv ausgewertet.

Sämtliche Daten wurden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel 5.0) aufgenommen. Die Fallzahlabeschätzung erfolgte mit der Software PASS 2002 (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah, USA). Die Aufarbeitung der Daten erfolgte mittels des Statistikprogrammes StatView 4.5<sup>®</sup> (SAS Inc., Cary, NC, USA). Bei allen Tests wurde für  $p < 0,05$  ein signifikanter Unterschied angenommen.



### 3 Ergebnisse

Von den ursprünglich 148 Patienten, die für die Untersuchung randomisiert worden waren, konnten die Daten von sieben Patienten nicht ausgewertet werden (Placebo: n = 2; Droperidol: n = 2; Dolasetron: n = 1; Kombination: n = 2). Die Gründe dafür waren entweder Absage oder Terminverschiebung der Operation (n = 5) oder die Nichteinhaltung des vorgesehenen Narkoseverfahrens (n = 2).

#### 3.1 Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für PONV

Die biometrischen Daten der Patienten sowie die Verteilung der Risikofaktoren, die für das Auftreten von PONV prädestinieren können, sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tab. 3: Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für PONV.

Alle Angaben als Median (25-75% Perzentile) bzw. absolute und relative Häufigkeiten.

		Placebo (n = 35)	Droperidol (n = 35)	Dolasetron (n = 36)	Droperidol + Dolasetron (n = 35)
Alter	(Jahre)	68 (58-74)	70 (60-76)	68 (58-74)	70 (56-76)
Gewicht	(kg)	70 (63-80)	71 (64-81)	71 (64-78)	69 (60-84)
Größe	(cm)	165 (160-170)	165 (156-172)	164 (160-171)	164 (155-168)
Body mass index	(kg x m <sup>-2</sup> )	26,2 (23,7-29,2)	26,0 (24,0-29,1)	25,7 (23,4-27,7)	25,5 (23,9-29,5)
Frauen	(n = / %)	25 (70,9%)	25 (70,9%)	25 (69,4%)	25 (70,9%)
Männer	(n = / %)	10 (29,1%)	10 (29,1%)	11 (30,6%)	10 (29,1%)
ASA-Klasse I	(n = / %)	3 (8,6%)	5 (14,3%)	11 (30,6%)	7 (20,0%)
ASA-Klasse II	(n = / %)	19 (54,3%)	14 (40,0%)	14 (38,9%)	23 (65,7%)
ASA-Klasse III	(n = / %)	13 (37,1%)	16 (45,7%)	11 (30,6%)	5 (14,3%)
Früheres PONV	(n = / %)	8 (22,9%)	8 (22,9%)	9 (25,0%)	7 (20,0%)
Keine Vor-Narkosen	(n = / %)	3 (8,6%)	3 (8,6%)	5 (13,9%)	8 (22,9%)
Vor-Narkose ohne PONV	(n = / %)	24 (68,6%)	24 (68,6%)	22 (61,1%)	20 (57,1%)
Reisekrankheit	(n = / %)	8 (22,9%)	6 (17,1%)	9 (25,0%)	5 (14,3%)
Nichtraucher	(n = / %)	26 (74,3%)	31 (88,6%)	30 (83,3%)	32 (91,4%)
Kalkuliertes PONV-Risiko	(%)	39 (21-50)	39 (21-61)	39 (21-61)	39 (30-39)

Dabei bestanden bei allen Parametern keine relevanten Unterschiede zwischen den vier Behandlungsgruppen. Insbesondere wurde durch die Stratifizierung nach dem Geschlecht der Patienten eine ausgesprochen homogene Gruppenstruktur hinsichtlich dieses wichtigen Risikofaktors für PONV erzielt.

Informationen zur Operation und Narkose gibt Tabelle 4 wieder. Auch bei diesen Daten zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei 2 Patienten mußte am Ende der Narkose der neuromuskuläre Block (NMB) mit 0,5 mg Atropin und 0,1 mg/kg Pyridostigmin antagonisiert werden.

Tab. 4: Daten zur Anästhesie und Operation.

Alle Angaben als absolute und relative Häufigkeiten sowie als Median (25-75% Perzentile).

		Placebo (n = 35)	Droperidol (n = 35)	Dolasetron (n = 36)	Droperidol + Dolasetron (n = 35)
Narkosedauer	(min)	65 (60-83)	65 (55-75)	65 (60-88)	65 (60-75)
Operationsdauer	(min)	40 (30-50)	35 (30-40)	38 (30-51)	35 (30-45)
Mivacurium	(mg)	20 (19-25)	21 (19-25)	21 (18-27)	20 (18-27)
Desfluran (mediane endexpiratorische Konzentration)	(Vol %)	2,6 (2,0-3,0)	2,7 (2,1-3,2)	2,7 (2,3-3,0)	2,7 (2,3-3,1)
Antagonisierung des NMB	(n = / %)	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
Postoperative Analgesie:					
- Opioidanalgesie	(n = / %)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- NSAID-Applikation	(n = / %)	6 (17,1%)	9 (25,7%)	6 (16,7%)	8 (22,9%)

### 3.2 Wirksamkeit der Studienmedikation

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von PONV konnte in allen drei Verumgruppen eine statistisch signifikante Reduktion gegenüber der Placebo-Gruppe erreicht werden (vgl. Abb. 1).

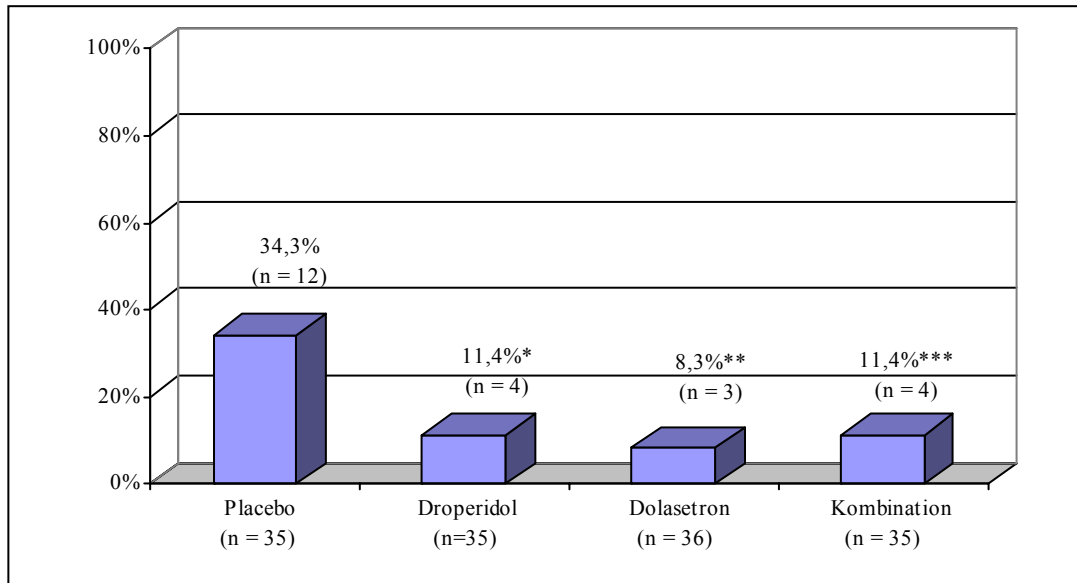


Abb. 1: Häufigkeiten von Patienten mit PONV in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden.

$p = 0,01$  ( $\chi^2$ -Test).

\* $p = 0,04$ ; \*\* $p = 0,01$ ; \*\*\* $p = 0,04$  gegenüber Placebo (Post-Hoc-Tests mit Fisher-Exact-Test).

Komplett frei von PONV waren in der gesamten 24-stündigen postoperativen Beobachtungsdauer mit Placebo 66%, mit Droperidol 89%, mit Dolasetron 92% und mit der Kombinationsbehandlung 89% (vgl. Abb. 2).

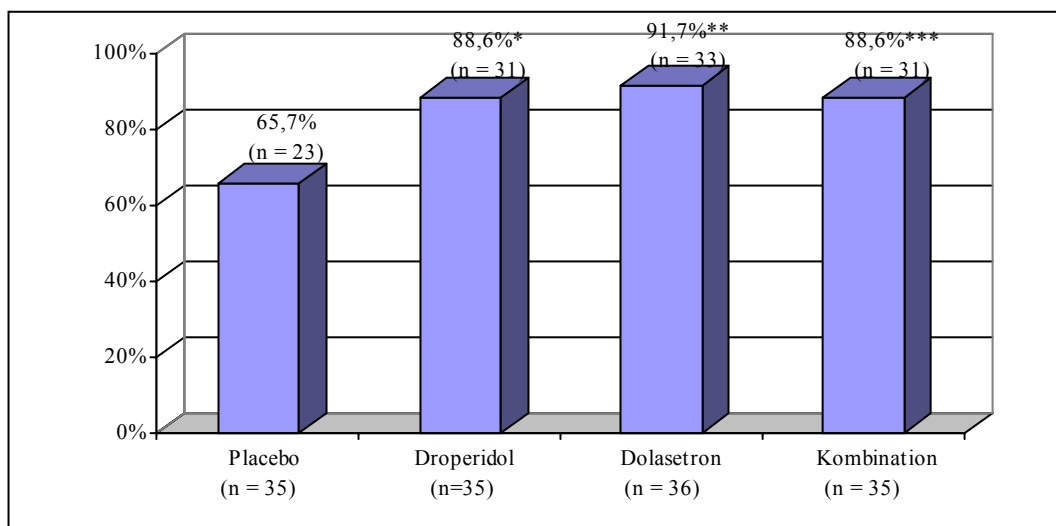


Abb. 2: Häufigkeiten von Patienten ohne PONV in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden

(kompletter Behandlungserfolg).  $p = 0,01$  ( $\chi^2$ -Test).

\* $p = 0,04$ ; \*\* $p = 0,01$ ; \*\*\* $p = 0,04$  gegenüber Placebo (Post-Hoc-Tests mit Fisher-Exact-Test).

Dabei bestand bei Droperidol und Dolasetron kein Unterschied in der Effektivität. Auch die Kombination beider Substanzen konnte die Wirksamkeit nicht steigern.

Von den insgesamt 23 Patienten mit PONV litten 30% (n = 7) an leichtem, 61% (n = 14) an mittelschwerem und 9% (n = 2) an schwerem PONV.

Die Analyse der Kontingenztabelle mit den PONV-Schweregraden gibt Tabelle 5 wieder. Es zeigte sich bei allen drei Verumgruppen eine statistisch signifikante Reduktion der PONV-Ausprägungen gegenüber der Placebo-Gruppe.

Auch hier waren Droperidol, Dolasetron und die Kombination beider Substanzen gleichermaßen wirksam.

Tab. 5: Schwere von Übelkeit und Erbrechen nach der Narkose (PONV).

Alle Angaben als absolute und relative Häufigkeiten. p = 0,01 (Test nach Jonckheere).

\*p = 0,02; \*\*p = 0,01; \*\*\*p = 0,03 gegenüber Placebo (Post-Hoc-Tests mit Mann-Whitney U-Test).

		Placebo (n = 35)	Droperidol* (n = 35)	Dolasetron** (n = 36)	Droperidol + Dolasetron*** (n = 35)
Patienten ohne PONV	(n = / %)	23 (65,7%)	31 (88,6%)	33 (91,7%)	31 (88,6%)
Patienten mit leichter PONV	(n = / %)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
mittelschwerer PONV	(n = / %)	7 (20,0%)	2 (5,7%)	3 (8,3%)	2 (5,7%)
schwerer PONV	(n = / %)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)

Die getrennten Ergebnisse bezüglich der Inzidenz von Patienten mit postoperativer Übelkeit (PON) bzw. von Patienten mit postoperativem Erbrechen (POV) sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

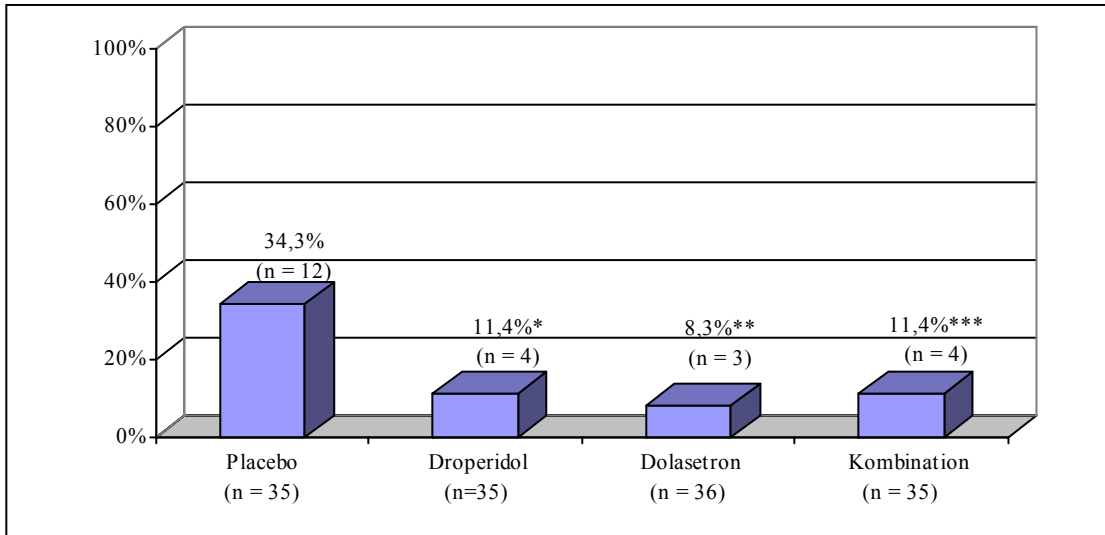


Abb. 3: Häufigkeiten von Patienten mit Übelkeit nach der Narkose (PON) in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden.  $p = 0,01$  ( $\chi^2$ -Test).

\* $p = 0,04$ ; \*\* $p = 0,01$ ; \*\*\* $p = 0,04$  gegenüber Placebo (Post-Hoc-Tests mit Fisher-Exact-Test).

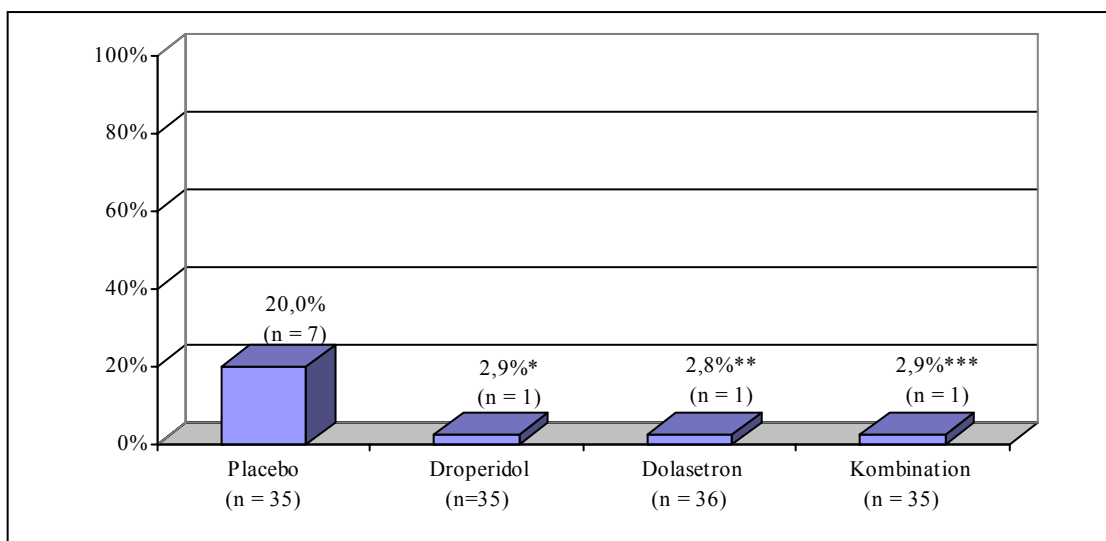


Abb. 4: Häufigkeiten von Patienten mit Erbrechen nach der Narkose (POV) in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden.  $p = 0,01$  ( $\chi^2$ -Test).

\* $p = 0,055$ ; \*\* $p = 0,03$ ; \*\*\* $p = 0,055$  gegenüber Placebo (Post-Hoc-Tests mit Fisher-Exact-Test).

Hinsichtlich der Häufigkeit von PON zeigte sich in allen drei Verumgruppen eine statistisch signifikante Reduktion gegenüber der Placebo-Gruppe. Auch die Inzidenz von POV wurde in allen Verumgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe deutlich verringert. Die Reduktion von POV in der Droperidol- und Kombinations-Gruppe

verfehlte jedoch im Gegensatz zur Dolasetron-Gruppe knapp das statistische Signifikanzniveau.

Die Auswertung der Daten zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten ergab vor allem eine Verringerung der Inzidenzen von PON und POV innerhalb der ersten beiden postoperativen Stunden in den Verumgruppen (vgl. Tab. 6 und 7).

Tab. 6: Inzidenz von Übelkeit nach der Narkose (PON) in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen. Alle Angaben als absolute und relative Häufigkeiten.  $p = 0,01$  ( $\chi^2$ -Test).

\* $p = 0,04$ ; \*\* $p = 0,01$ ; \*\*\* $p = 0,04$  gegenüber Placebo (Post-Hoc-Tests mit Fisher-Exact-Test).

°Inzidenz entspricht nicht der Summe aus den einzelnen Beobachtungszeiträumen, da Mehrfachereignisse einer Person nicht addiert wurden.

		Placebo	Droperidol	Dolasetron	Droperidol + Dolasetron
		(n = 35)	(n = 35)	(n = 36)	(n = 35)
PON nach					
0 – 2 h	(n = / %)	10 (28,6%)	3 (8,6%)*	2 (5,6%)**	3 (8,6%***)
2 – 5 h	(n = / %)	2 (5,7%)	1 (2,9%)	1 (2,8%)	1 (2,9%)
5 – 8 h	(n = / %)	2 (5,7%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
8 – 24 h	(n = / %)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
<b>0 – 24 h</b>	<b>(n = / %)</b>	<b>12 (34,3%)°</b>	<b>4 (11,4%)°</b>	<b>3 (8,3%)</b>	<b>4 (11,4%)°</b>

Tab. 7: Inzidenz von Erbrechen nach der Narkose (POV) in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen. Alle Angaben als absolute und relative Häufigkeiten.  $p = 0,03$  ( $\chi^2$ -Test).

\* $p = 0,20$ ; \*\* $p = 0,03$ ; \*\*\* $p = 0,20$  gegenüber Placebo (Post-Hoc-Tests mit Fisher-Exact-Test).

		Placebo	Droperidol	Dolasetron	Droperidol + Dolasetron
		(n = 35)	(n = 35)	(n = 36)	(n = 35)
POV nach					
0 – 2 h	(n = / %)	5 (14,3%)	1 (2,9%)*	0 (0,0%)**	1 (2,9%***)
2 – 5 h	(n = / %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)
5 – 8 h	(n = / %)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
8 – 24 h	(n = / %)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>0 – 24 h</b>	<b>(n = / %)</b>	<b>7 (20,0%)</b>	<b>1 (2,9%)</b>	<b>1 (2,8%)</b>	<b>1 (2,9%)</b>

Die gleichermaßen höhere Wirksamkeit hinsichtlich PONV von Droperidol, Dolasetron sowie deren Kombination gegenüber Placebo spiegelte sich auch in einer Reduktion der Anzahl von Patienten wieder, die postoperativ eine antiemetische Bedarfstherapie benötigten (vgl. Abb. 5). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war allerdings bei den vorhandenen Inzidenzen statistisch nicht signifikant.

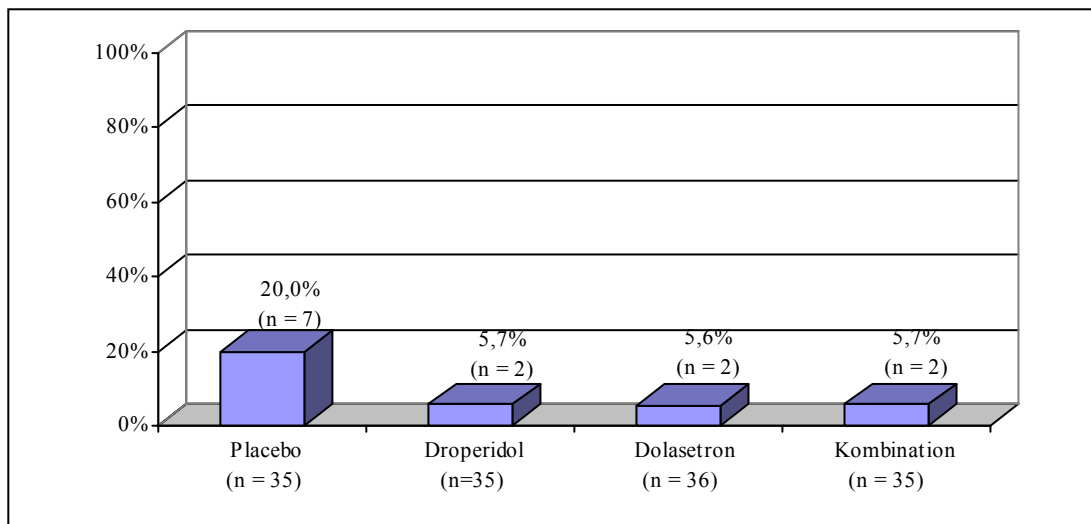


Abb. 5: Inzidenz von Patienten mit zusätzlicher postoperativer antiemetischer Bedarfstherapie.  
 $p = 0,09$  ( $\chi^2$ -Test).

### 3.3 Nebenwirkungen der Studienmedikation

Die Ergebnisse hinsichtlich der Nebenwirkungen der Studienmedikamente sind in Abbildung 6 und Tabelle 8 dargestellt.

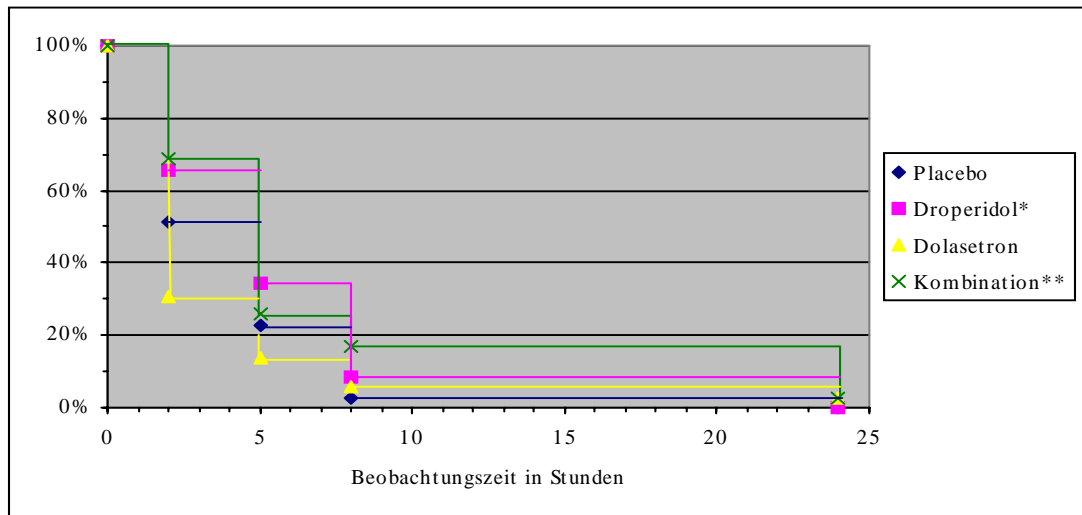


Abb. 6: Inzidenz von Patienten mit relevanter (mindestens leichter) Sedierung im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums.  $p = 0,046$  (Log-Rank-Test).

\* $p = 0,04$  gegenüber Dolasetron; \*\* $p = 0,02$  gegenüber Dolasetron (Post-Hoc-Tests mit Log-Rank-Test).

Tab. 8: Inzidenz und Ausprägung von Kopfschmerzen.

Alle Angaben als absolute und relative Häufigkeiten.  $p = 0,01$  (Kruskal-Wallis-Test).

\* $p = 0,0497$  gegenüber Placebo; \*\* $p = 0,01$  gegenüber Droperidol; \*\*\* $p = 0,049$  gegenüber Dolasetron (Post-Hoc-Tests mit Mann-Whitney U-Test).

		Placebo (n = 35)	Droperidol* (n = 35)	Dolasetron** (n = 36)	Droperidol + Dolasetron*** (n = 35)
Maximale Kopfschmerzintensität im gesamten Untersuchungszeitraum					
keine	(n = / %)	23 (65,7%)	30 (85,7%)	18 (50,0%)	25 (71,4%)
leichte	(n = / %)	9 (25,7%)	4 (11,4%)	12 (33,3%)	8 (22,9%)
mittelstarke	(n = / %)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	4 (11,1%)	2 (5,7%)
starke	(n = / %)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	2 (5,6%)	0 (0,0%)

Es zeigte sich, dass die Patienten der Placebo- und Dolasetron-Gruppe im Verlauf weniger sediert waren als die Patienten, die intraoperativ Droperidol alleine oder in Kombination erhalten hatten.



Patienten der Dolasetron-Gruppe litten am häufigsten, die der Droperidol-Gruppe am seltensten unter Kopfschmerzen. Unruhezustände traten bei keinem Patienten auf.

### 3.4 Subjektiver Leidensdruck unter PONV und Patientenzufriedenheit

Entsprechend der Effektivität bezüglich des Auftretens und der Schwere von PONV empfanden die Patienten in der Placebo-Gruppe im Untersuchungszeitraum insgesamt auch einen höheren Leidensdruck unter PONV als in den drei Verumgruppen (vgl. Tab. 9).

Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in der subjektiv beurteilten Gesamtzufriedenheit mit der Narkose und dem postoperativen Verlauf wieder (vgl. Tab. 10).

Tab. 9: Subjektiver Leidensdruck unter PONV im Untersuchungszeitraum.

Alle Angaben als absolute und relative Häufigkeiten.

		Placebo	Droperidol	Dolasetron	Droperidol + Dolasetron
		(n = 35)	(n = 35)	(n = 36)	(n = 35)
Leiden unter PONV:					
kein	(n = / %)	23 (65,7%)	32 (91,4%)	33 (91,7%)	32 (91,4%)
sehr wenig	(n = / %)	5 (14,3%)	1 (2,9%)	1 (2,8%)	1 (2,9%)
wenig	(n = / %)	4 (11,4%)	2 (5,7%)	2 (5,6%)	1 (2,9%)
mittelstark	(n = / %)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
stark	(n = / %)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
sehr stark	(n = / %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)

Tab.10: Gesamtzufriedenheit. Alle Angaben als absolute und relative Häufigkeiten.

		Placebo	Droperidol	Dolasetron	Droperidol + Dolasetron
		(n = 35)	(n = 35)	(n = 36)	(n = 35)
Bewertung der Gesamtzufriedenheit:					
sehr gut	(n = / %)	14 (40,0%)	20 (57,1%)	25 (69,4%)	19 (54,3%)
gut	(n = / %)	11 (31,4%)	15 (42,9%)	8 (22,2%)	11 (31,4%)
befriedigend	(n = / %)	8 (22,9%)	0 (0,0%)	3 (8,3%)	3 (8,6%)
ausreichend	(n = / %)	2 (5,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
mangelhaft	(n = / %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ungenügend	(n = / %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)

In der Droperidol- und Kombinations-Gruppe empfand jeweils ein Patient trotz postoperativer Übelkeit oder Erbrechens keine Beeinträchtigung seines Wohlbefindens. Ein Patient aus der Kombinations-Gruppe mit protrahiertem Erbrechen auch unter der antiemetischen Rescuetherapie litt am ausgeprägtesten unter PONV und war entsprechend extrem unzufrieden.

## **4 Diskussion**

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase sind die häufigsten Komplikationen nach Operationen [53]. Neben potenziellen Gefahren für den Patienten (z.B. Aspiration oder Gefährdung des Operationsergebnisses nach Augenoperationen) kann das Auftreten von PONV eine enorme subjektive Belastung für den Patienten bedeuten. Mitunter fürchten sich Patienten davor mehr als vor dem postoperativen Schmerz [128]. Eine wirkungsvolle antiemetische Prophylaxe kann diese Gefahren und Probleme verhindern bzw. reduzieren und somit auch die entsprechenden Folgekosten vermindern.

Eine Umfrage unter klinisch tätigen Anästhesisten ergab, dass Droperidol und Vertreter der neuen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten für die effektivsten Antiemetika sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie von PONV gehalten werden [35].

### **4.1 Diskussion des eigenen Vorgehens**

#### **4.1.1 Vergleichbarkeit der verschiedenen Behandlungsgruppen hinsichtlich potenzieller Risikofaktoren für PONV**

Bei PONV handelt es sich um einen komplexen Vorgang, der durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Für die Interpretation der gewonnenen Ergebnisse ist es daher wichtig, die relevanten Risikofaktoren in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu kontrollieren. Nur so ist eine valide Vergleichbarkeit der Ergebnisse der benutzten Substanzen gegeben.

Die potenziellen Risikofaktoren bei einem standardisiertem Eingriff können in patientenbezogene und anästhesiebezogene Risikofaktoren eingeteilt werden [Übersicht bei 12].

##### **4.1.1.1 Patientenbezogene Risikofaktoren für PONV**

Zu den durch Daten eindeutig gesicherten patientenbezogenen Risikofaktoren für PONV zählen das weibliche Geschlecht, Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese, die Neigung zu Kinetosen, Nichtraucherstatus und junges Lebensalter.

Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass Frauen ein zwei- bis dreifach höheres Risiko als Männer für PONV besitzen [7,8,11,22,70]. Da dieses Risiko erst mit Eintreten der Geschlechtsreife deutlich wird, wurden vor allem hormonelle Unterschiede dafür

verantwortlich gemacht. Oft wurde hierbei dem Menstruationszyklus ein wesentlicher Stellenwert beigemessen. Eine quantitative systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema zeigte jedoch, dass der weibliche Menstruationszyklus als Grund für die höhere PONV-Inzidenz bei Frauen keine Rolle spielt [36]. Das altersabhängige erhöhte relative Risiko der Frauen könnte aber auf eine genetische Disposition hinweisen, die durch Lebensgewohnheiten, wie z.B. das Rauchen (siehe unten), moduliert wird [104].

Übelkeit und Erbrechen in der Anamnese sowie die Neigung zu Kinetosen gehen gemäß multivariater Analysen [64,92] mit einem zwei- bis dreifachen Risiko für PONV einher [6,70,95]. Dieser Zusammenhang wurde von einigen Autoren als ein Nachweis für psychische Einflüsse im Sinne einer Konditionierung gesehen [17,87]. Andererseits herrscht die Auffassung, dass es sich hier eher um eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Empfindlichkeit des Brechreflexes [96] oder eine Disposition zu PONV generell handelt [4]. Dies scheint sich auch durch eine neuere Zwillingsstudie zu bestätigen [104].

Mehrere große Untersuchungen konnten zum Teil mittels logistischer Regressionsanalyse nachweisen, dass Nichtraucher ca. zweimal häufiger unter PONV leiden als Raucher [7,22,70,103]. Als möglicher Wirkmechanismus wird diskutiert, dass Nikotin über eine Hemmung des GABA-ergen Systems, das wiederum die Dopaminfreisetzung hemmt, die synaptische Dopaminkonzentration erhöht und so zu einer Downregulation der Dopaminrezeptorzahl am synaptischen Spalt führt [118]. Erstaunlicherweise gehen nach einer Umfrage unter Anästhesisten 40% der Befragten irrtümlicherweise davon aus, dass Raucher häufiger unter PONV leiden als Nichtraucher [35].

Auch junges Lebensalter ist mit einer erhöhter Inzidenz von PONV gekennzeichnet, während mit zunehmenden Alter die PONV-Häufigkeit abnimmt. Eine besondere Situation liegt im Säuglings- und Kindesalter vor. So tritt Erbrechen bei Säuglingen mit ca. 5% relativ selten auf [21] und auch bei Kleinkindern unter 3 Jahren auch deutlich seltener als bei älteren Kindern [80], bei denen die Erbrechensinzidenz etwa 50% beträgt [21,111].

Adipositas, bestimmte Witterungseinflüsse oder gar die Mondphasen, die alle oft als potenzielle Risikofaktoren für PONV gehalten wurden, konnten ihre Relevanz in

systematischen Übersichtsarbeiten nicht bestätigen [31,76]. Sie stellen keine oder allenfalls sehr schwache Risikofaktoren für PONV dar.

#### **4.1.1.2 Anästhesiebezogene Risikofaktoren für PONV**

Zu den belegten Risikofaktoren für PONV bei einer Allgemeinanästhesie gehören volatile Anästhetika, Dauer der Narkose, Verwendung von Lachgas und die Gabe von Opioiden.

Im Vergleich zu einer intravenösen Propofolanästhesie erhöht sich das Risiko für PONV bei Verwendung von volatilen Anästhetika um den Faktor 3 [120]. Dabei hat sich gezeigt, dass die emetogene Wirkung der heute gebräuchlichen volatilen Anästhetika untereinander vergleichbar ist [77], und PONV nach entsprechenden Narkosen bei 20-30% der Patienten auftritt [11,84]. Propofol weist im Vergleich zu halogenierten Inhalationsanästhetika eine deutlich geringere PONV-Inzidenz auf [120,123].

Die number-needed-to-treat (NNT) für die intravenöse Propofolanästhesie liegt dabei zwischen 5-7. Die NNT stellt eine für die klinische Praxis recht anschauliche Größe dar, um die Effektivität einer Methode zu beurteilen [20].

Die NNT gibt an, wieviele Patienten behandelt werden müssen, damit ein Patient von der Behandlung profitiert. In diesem Fall gibt diese Kenngröße also Auskunft darüber, wieviele Patienten mit Propofol behandelt werden müssen, damit einer davon nicht unter PONV leidet, der ansonsten darunter gelitten hätte.

Der emetogene Effekt der volatilen Anästhetika, der somit als gesichert angesehen werden muß, tritt vor allem in der frühen postoperativen Phase auf [106] und ist abhängig von der Expositionsdauer. So lag bei einer Unterteilung in kurze und lange Narkosen (Grenzwert 90 Minuten) die Erbrechensinzidenz nach Inhalationsanästhesien bei längeren Narkosen fast doppelt so hoch wie bei kürzerer Narkosedauer [9].

Gemäß zweier Metaanalysen, die ausschließlich kontrollierte, randomisierte Studien unter Berücksichtigung der Patientenzahlen verglichen, trägt auch die Verwendung von Lachgas zu einer erhöhten PONV-Inzidenz bei [29,122]. Dieser Effekt war hierbei sowohl für Allgemeinanästhesie, die mit volatilen Anästhetika aufrechterhalten wurde, als auch für intravenöse Anästhesie mit Propofol zu finden. Es konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko von Lachgas gegenüber Luft bei ca. 1,3 liegt [29], so dass

dieser Effekt bei einem Patientenkollektiv mit geringer Erbrechensinzidenz statistisch nicht nachweisbar ist, jedoch bei „Hochrisikopatienten“ (mit einer Inzidenz von über 50%) signifikant nachweisbar wird [122]. Bei gemeinsamer Betrachtung aller Studien ergibt sich für den Verzicht auf Lachgas eine NNT von 13. Die NNT vermindert sich auf Werte um 5, wenn auf Lachgas bei „Hochrisikopatienten“ verzichtet wird.

Auch die Gabe von Opioiden kann zu einer erhöhten Inzidenz von PONV führen. Der emetische Effekt ist allerdings abhängig von der Dosis und dem Applikationszeitpunkt. So führen niedrig dosierte Opioide zur Narkoseeinleitung (1,5 µg/kg Fentanyl, 15 µg/kg Alfentanil oder 0,15 µg/kg Sufentanil) im Vergleich zum völligen Verzicht auf intraoperative Opioide zwar zu einem geringen aber nicht signifikant erhöhten Vorkommen von PONV [61,70]. Postoperativ verabreichte Opioide gingen hingegen in einer neueren Untersuchung mit einem doppelt so hohen Risiko für PONV einher [11]. In einer grossen klinischen Studie lag die Inzidenz von PONV nach einer Fentanyl / Sauerstoff / Lachgas-Anästhesie mit ca. 25% höher als nach einer Anästhesie mit volatilen Anästhetika / Sauerstoff / Lachgas mit ca. 18% [43], so dass in dieser Kombination das Opioid Fentanyl eine noch stärkere Emetogenität als die volatilen Anästhetika zeigte. Die Datenlage zum Vergleich der verschiedenen Opioide ist kontrovers, so dass es bezüglich der Emetogenität wahrscheinlich keine relevanten Unterschiede gibt [8]. Jedoch soll nach einer neueren Arbeit Alfentanil zu weniger PONV führen als Fentanyl oder Sufentanil [82].

Insgesamt ist davon auszugehen, dass niedrig dosierte Opioide zur Narkoseeinleitung einen eher geringen Einfluss auf PONV haben, höher dosierte Opioide in Kombination mit volatilen Anästhetika aber eventuell zu vermehrtem Erbrechen führen. Im Gegensatz dazu scheint gesichert zu sein, dass postoperativ verabreichte Opioide das Risiko für PONV verdoppeln.

Bei allen relevanten oben aufgeführten patienten- und anästhesiebezogenen Risikofaktoren bestand zwischen den vier Behandlungsgruppen dieser Untersuchung kein statistisch signifikanter Unterschied. Insbesondere wurde durch die Stratifizierung nach dem Geschlecht der Patienten eine sehr homogene Gruppenstruktur hinsichtlich dieses wichtigen Risikofaktors für PONV erzielt. Eine Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen als Grundlage für eine korrekte Interpretation der gewonnenen Ergebnisse war somit gegeben.

Die in der vorliegenden Untersuchung durchgeführte standardisierte Anästhesie beinhaltete sowohl die Verwendung von Lachgas als auch von volatilen Anästhetika. Beide Faktoren können die PONV-Inzidenz - wie dargelegt - erhöhen. Man könnte deshalb die berechtigte Auffassung vertreten, dass mit einer intravenösen Propofolanästhesie ohne Verwendung von Lachgas insgesamt die PONV-Häufigkeit hätte gesenkt werden können. Dies ist sicherlich richtig. Dennoch wurde bei dieser Untersuchung darauf verzichtet, da das verwendete Anästhesieverfahren ein sehr häufiges und in vielen Bereichen eingesetztes Vorgehen darstellt. Ein Vergleich der verwendeten antiemetischen Substanzen sollte so unter anästhesiologischen „Alltagsbedingungen“ durchgeführt werden.

#### **4.1.2 Dosierung und Applikationszeitpunkt von Droperidol und Dolasetron**

Für die richtige Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse ist es auch von grundlegender Bedeutung, dass die verwendeten antiemetischen Substanzen in ausreichender Dosierung und zu dem richtigen Zeitpunkt verabreicht wurden, um ihre Wirkung optimal zu entfalten.

In der durchgeführten Untersuchung erhielten die Patienten in den Verumgruppen Droperidol in einer Dosierung von 10 µg/kg Körpergewicht bzw. 12,5 mg Dolasetron 5-10 Minuten intravenös vor Ende der Anästhesie.

Droperidol wird in der Literatur zur Prophylaxe von PONV in sehr unterschiedlichen Dosierungen angewendet. So fanden sich in einer systematischen Übersichtsarbeit zum Einsatz von Droperidol zur Prophylaxe von PONV bei 72 ausgewerteten Untersuchungen Dosierungen von 0,5-300 µg/kg Körpergewicht [37]. Dabei konnte keine eindeutige positive Dosis-Wirkungsbeziehung in diesem Bereich festgestellt werden. Allerdings ließ sich aus den vorgelegenden Daten nicht ableiten, ab welcher Dosis der Ceiling-Effekt hinsichtlich der antiemetischen Wirksamkeit einsetzt. Unklar bleibt somit die minimal effektivste Dosis. Aufgrund der geringen Datenlage für Droperidoldosierungen unter 10 µg/kg Körpergewicht kann für diesen Dosisbereich noch keine verbindliche Aussage getroffen werden. Mit großer Sicherheit aber zeigten Droperidoldosierungen über 20 µg/kg Körpergewicht keinen zusätzlichen antiemetischen Effekt.

Wie in Punkt 4.2.2.1 dargelegt, handelt es sich bei der durch Droperidol verursachten Sedierung um eine dosisabhängige Nebenwirkung [54]. Deshalb ist es sinnvoll, die

geringste effektive Droperidoldosis zu verwenden. Diesem Umstand wurde mit einer Droperidoldosierung von 10 µg/kg Körpergewicht in dieser Untersuchung Rechnung getragen.

Hinsichtlich der Applikationstechnik und des Applikationszeitpunktes zeigten sich in zwei durchgeführten Metaanalysen zu Droperidol bei den verschiedenen Verfahrensweisen keine signifikanten Unterschiede [37,54]. Droperidol wurde am häufigsten intravenös, aber in einigen Fällen auch oral oder intramuskulär verabreicht. Zumeist wurde die Substanz intraoperativ appliziert, manchmal aber auch zur Prämedikation. Der Einfluss auf die antiemetische Wirksamkeit scheint dabei sehr gering zu sein. Einerseits liegt bei Droperidol eine annähernd 100%ige orale Bioverfügbarkeit vor [130], andererseits ist auch die Wirkdauer von Droperidol trotz einer vergleichsweise kurzen Plasmahalbwertszeit ausreichend lang, um die Bedeutung gewisser zeitlicher Unterschiede zwischen der Applikation und dem Operationsende zu relativieren. Die Wirksamkeit ist demnach noch mindestens 24 Stunden postoperativ nachweisbar.

Aus pharmakokinetischer Sicht erscheint es jedoch sinnvoll, eine prophylaktische antiemetische Maßnahme durchzuführen, kurz bevor der Patient erwacht und wahrscheinlich den antiemetischen Schutz benötigt.

Auch für den Einsatz von Dolasetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen sind in der Literatur verschiedene Dosierung zu finden. Bezüglich der Verwendung von intravenös verabreichtem Dolasetron wurden drei große Dosis-Findungs-Studien [26,74,99] statistisch gepoolt ausgewertet, um die optimale Dosierung zur Prophylaxe von PONV zu finden [98]. Insgesamt 1.946 Patienten mit einem Eingriff in Allgemeinanästhesie erhielten Dolasetron in einer Dosierung von 12,5 mg, 25 mg, 50 mg oder 100 mg gegen Anästhesieende intravenös verabreicht. Alle vier Dolasetron-Dosierungen führten zu einer signifikanten PONV-Reduktion gegenüber Placebo. Allerdings konnte der antiemetische Effekt von 12,5 mg Dolasetron in einem postoperativen Zeitraum von 24 Stunden von höheren Dosierungen nicht gesteigert werden - bei vergleichbarer Verträglichkeit der verwendeten Dosierungen. Demnach stellt 12,5 mg Dolasetron gegen Anästhesieende intravenös verabreicht die optimale Dosis zur Prophylaxe von PONV dar. Dieses Ergebnis wurde in einer neueren systematischen Übersichtsarbeit bezüglich Dolasetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen bestätigt [78]. Auch bei dieser Analyse von insgesamt 11



Untersuchungen mit 3.875 Patienten konnte kein relevanter zusätzlicher Nutzen aus einer Dosissteigerung über 12,5 mg intravenösem Dolasetron festgestellt werden.

Gemäß der zur Verfügung stehenden Datenlage wurden somit die zu untersuchenden Substanzen Droperidol und Dolasetron in ausreichender Dosierung und zum richtigen Zeitpunkt appliziert.

## **4.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur**

### **4.2.1 Wirksamkeit der untersuchten Substanzen**

#### **4.2.1.1 Droperidol**

Droperidol ist ein Butyrophenonderivat mit starken antidopaminergen Eigenschaften. Der erste Bericht über eine antiemetische Wirkung stammt aus dem Jahr 1963 [62]. Seit dieser Zeit wurde Droperidol in einer Vielzahl von Untersuchungen zur Prämedikation, Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen untersucht. Seit geraumer Zeit wird die Substanz allerdings fast ausschließlich zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase eingesetzt.

Die Wirkdauer beträgt trotz einer relativ kurzen Plasmahalbwertszeit mindestens zwölf Stunden, weshalb eine Einmalgabe intraoperativ ausreichend ist.

In der vorliegenden Untersuchung konnte Droperidol sowohl die Inzidenz als auch die Schwere von PONV gegenüber Placebo signifikant senken.

Verglichen mit der Kontrollgruppe (34,3%) war die PONV-Häufigkeit in der Droperidol-Gruppe (11,4%) um absolut 22,9%-Punkte niedriger. Dies entspricht einer NNT von 4,4. Rein rechnerisch ist die NNT nichts anderes als der Umkehrbruch der absoluten PONV-Reduktion ( $= 1 / (\text{PONV-Inzidenz}_{\text{Placebo-Gruppe}} - \text{PONV-Inzidenz}_{\text{Droperidol-Gruppe}})$ ). Entsprechend den Empfehlungen vom Tramèr ist eine NNT unter 5 als klinisch relevant anzusehen [124].

Die antiemetische Wirksamkeit von Droperidol in dieser Studie zeigte sich dabei sowohl hinsichtlich der postoperativen Übelkeit als auch hinsichtlich des postoperativen Erbrechens. Beide Inzidenzen und als Folge dessen auch die Anzahl einer antiemetischen Rescuetherapie konnten gegenüber Placebo gesenkt werden. Eine

statistisch signifikante Reduktion konnte bei den vorliegenden Häufigkeiten jedoch nur bezüglich PON nachgewiesen werden.

Die in dieser Untersuchung festgestellte Effektivität von Droperidol bei der Prophylaxe von PONV bestätigt die in der Literatur zu findenden Ergebnisse.

Über 100 Studien bezüglich der Wirksamkeit bei der Prophylaxe und Therapie von PONV sind mittlerweile seit Einführung der Substanz veröffentlicht worden. Die Ergebnisse von 72 bzw. 76 prospektiven, randomisierten und kontrollierten Untersuchungen bezüglich der Effektivität von Droperidol zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase wurden in zwei systematischen Übersichtsarbeiten statistisch gepoolt ausgewertet [37,54]. Beide Metaanalysen konnten für Droperidol eine eindeutige antiemetische Wirksamkeit nachweisen. Das Ausmaß der Reduktion von PONV durch Droperidol ist dabei vom Ausgangsrisiko der Kontrollgruppe abhängig [54]. So konnte eine klinisch relevante Verringerung der PONV-Inzidenz (NNT < 5) erst bei einem mittleren (35,1-70%) bzw. hohen (> 70,1%) Risiko für PONV erreicht werden. Die PONV-Inzidenz in der Droperidol-Gruppe betrug bei dieser Metaanalyse jedoch immerhin noch 19% bei niedrigem Ausgangsrisiko (0-35%) bzw. 40% und 62% bei mittlerem und hohem Ausgangsrisiko. In der vorliegenden Untersuchung lag die PONV-Häufigkeit bei 11,4% in der Droperidol-Gruppe bei einem Ausgangsrisiko von 34,3% in der Kontrollgruppe im Vergleich dazu sehr niedrig.

Die Ergebnisse der beiden angeführten Metaanalysen aus den Jahren 1999 und 2000 stehen im Einklang mit 13 weiteren neueren prospektiven, randomisierten und kontrollierten Untersuchungen, in denen Droperidol zur Prophylaxe von PONV eingesetzt wurde [19,23,38,39,40,46,52,79,105,113,119,131,135]. Droperidol wurde dabei in Dosierungen zwischen 0,5 mg und 2,5 mg verwendet. In fast jeder Untersuchung wurde damit eine signifikante Senkung der PONV-Inzidenz erzielt. Die Restinzidenzen von Übelkeit und Erbrechen in den Behandlungsgruppen lag allerdings bei 17-61%, so dass eine vollkommen zufriedenstellende Senkung der PONV-Inzidenzen nicht erreicht wurde.

Insgesamt zeigte niedrig dosiertes Droperidol (10 µg/kg) bei dieser Studie sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch der Schwere von PONV eine effektive antiemetische Wirksamkeit.

#### 4.2.1.2 Dolasetron

Dolasetron ist ein Vertreter der Serotonin- (5-HT<sub>3</sub>-) Antagonisten, einer neuen Klasse von Antiemetika. Diese Substanzen zeichnen sich durch ihre extrem gute Verträglichkeit aus und haben trotz höherer Kosten - zumindest im Rahmen der hochemetogenen Zytostatikabehandlung - andere Antiemetika nahezu komplett verdrängt.

Mit Ondansetron, als ein Vertreter dieser Substanzklasse, erschien 1991 die erste Untersuchung zur Prophylaxe von PONV [83].

Bei Dolasetron handelt es sich um ein Prodrug, das nach der intravenösen oder oralen Gabe schnell in den wirksamen Hauptmetabolit Hydrodolasetron reduziert wird. Die Wirkdauer ist bei einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 6 Stunden (4-8 h) ausreichend lange, so dass nur eine Einmalapplikation erforderlich ist [16].

In der durchgeführten Untersuchung erwies sich Dolasetron gegenüber Placebo als ein sehr effektives Antiemetikum. Sowohl die Inzidenz als auch die Schwere von PONV konnte gegenüber der Placebo-Gruppe statistisch signifikant gesenkt werden. Die PONV-Häufigkeit in der Dolasetron-Gruppe (8,3%) wurde verglichen mit der Kontrollgruppe (34,3%) um absolut 26%-Punkte verringert. Dies entspricht einer NNT von 3,8, einem für eine antiemetische Monotherapie hervorragenden Wert.

Dabei erwies sich Dolasetron sowohl bezüglich der postoperativen Übelkeit als auch bezüglich des postoperativen Erbrechens als sehr wirksames Antiemetikum. Beide Inzidenzen konnten gegenüber Placebo signifikant gesenkt werden. Verringert wurde ebenfalls die Anzahl von Patienten, die eine antiemetische Rescuetherapie benötigten; die Reduktion gegenüber der Placebo-Gruppe war jedoch nicht statistisch signifikant.

Im Vergleich mit Droperidol zeigte Dolasetron eine vergleichbare antiemetische Wirksamkeit. Bei allen untersuchten Parametern, die zur Beurteilung der antiemetischen Effektivität verwendet wurden, konnte Dolasetron die Ergebnisse der Droperidol-Gruppe zwar minimal jedoch statistisch nicht signifikant übertreffen.

Die antiemetische Wirksamkeit von Dolasetron bei der Prophylaxe von PONV, die in dieser Untersuchung gefunden wurde, steht im Einklang mit den in der Literatur aufgeführten Resultaten.

Dolasetron wurde zunächst sehr erfolgreich zur Prophylaxe des Chemotherapie- und Strahlentherapie-induzierten Erbrechens eingesetzt [13,51,81]. Bei Studienbeginn lagen

aber auch schon eine Reihe von Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie des postoperativen Erbrechens vor [26,27,28,49,73,75]. Hierbei konnte ausnahmslos eine statistisch signifikante antiemetische Effektivität von Dolasetron gegenüber Placebo gezeigt werden. In den Studien bezüglich der Prophylaxe von PONV wurde Dolasetron in den verschiedensten Patientenkollektiven sowohl intravenös als auch oral mit einer Dosierung von 12,5-100 mg i.v. bzw. 25-200 mg p.o. verabreicht. Die PONV-Häufigkeit konnte dabei um absolut zwischen 17-25%-Punkten gesenkt werden. Die Restinzidenzen von Übelkeit und Erbrechen bei den Patienten, die Dolasetron als Prophylaxe erhielten, betragen allerdings 29-44%, so dass auch mit dieser Substanz keine vollkommen zufriedenstellende Senkung der PONV-Inzidenzen erreicht wurde.

Die antiemetische Effektivität von Dolasetron wird auch von einer im Jahr 2002 veröffentlichten quantitativen systematischen Übersichtsarbeit bestätigt, die prospektive, randomisierte und kontrollierte Untersuchungen bis einschließlich Oktober 2001 hinsichtlich der Wirksamkeit von Dolasetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen auswertete. Bei der Analyse von 11 Studien mit insgesamt 3.875 Patienten ergab sich hierbei für Dolasetron bei einer Ausgangsinzidenz von PONV von ca. 60% eine NNT von 6. Das relative Risiko für Übelkeit und Erbrechen nach einer Narkose lag im Vergleich zu Placebo bei 0,78. Dabei zeigte sich, dass Dolasetron in einer Dosierung von mindestens 12,5 mg (intravenös) und 25 mg (oral) zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach einer Narkose einem Placebo signifikant überlegen waren [78].

Auch in vier neueren prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien erwies sich Dolasetron als ein effektives Antiemetikum bei der Prophylaxe von PONV, indem es die PONV-Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe um absolut 27-46%-Punkte senken konnte [1,66,100,129]. Allerdings lag die Restinzidenz von PONV in den Behandlungsgruppen mit 19-45% weiterhin in einem nicht vollkommen zufriedenstellenden Bereich.

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Dolasetron im Vergleich zu Droperidol gibt es im Gegensatz zu anderen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten nur wenige publizierte Untersuchungen. Bei den drei bis jetzt veröffentlichten Arbeiten mit insgesamt 281 Patienten wurde Dolasetron bei verschiedensten Patientenkollektiven sowohl intravenös als auch oral mit einer Dosierung von 12,5 mg i.v. bzw. 50 mg p.o. mit Droperidol in einer Dosierung von 1-2,5 mg verglichen [23,85,125]. Hierbei konnte für Dolasetron kein statistisch

signifikanter Vorteil gegenüber Droperidol bei der Prophylaxe von PONV nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu Dolasetron konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2001, in der alle verfügbaren randomisierten und kontrollierten Vergleichsstudien zwischen Droperidol und 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten ausgewertet wurden, für Ondansetron und Granisetron ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Droperidol bei der Prophylaxe von PONV gezeigt werden [34].

Danach mußten 15 Patienten mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten behandelt werden, damit ein Patient, der trotz Prophylaxe mit Droperidol innerhalb der ersten 6 postoperativen Stunden unter PONV gelitten hätte, nicht unter diesen Beschwerden leidet. Der entsprechende NNT-Wert für „spätes PONV“ (0-48 Stunden postoperativ) lag bei 11,1. Dieser Unterschied ist wegen der hohen NNT jedoch von keiner besonderen klinischen Relevanz.

Für Dolasetron liegen dagegen derzeit noch keine ausreichenden Daten vor, um mögliche Vorteile gegenüber Droperidol statistisch nachweisen zu können.

#### **4.2.1.3 Kombination von Droperidol und Dolasetron**

Die Monotherapie mit Dolasetron bzw. Droperidol zur Prophylaxe von PONV zeigte in fast allen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten gegenüber einem Placebo eine signifikante antiemetische Wirksamkeit (siehe auch 4.2.1.1 und 4.2.1.2). Allerdings ist bisher mit keiner der Einzelsubstanzen gelungen, eine vollkommen zufriedenstellende Reduktion der PONV-Inzidenz zu erreichen. Mit beiden Substanzen läßt sich die relative PONV-Häufigkeit um ca. 30-50% senken. Die Restinzidenz von Übelkeit und Erbrechen liegt in den Behandlungsgruppen bei ca. 20-60%.

Aufgrund dieser unzureichenden antiemetischen Effektivität der Einzelsubstanzen stellt die Kombination von Antiemetika verschiedener Wirkstoffgruppen den logischen Versuch dar, bei einem Risikokollektiv die PONV-Inzidenz auf ein zufriedenstellendes Maß (z.B. unter 10%) zu reduzieren. Hinter dieser Überlegung steht die Hypothese, dass mindestens vier große Rezeptorsysteme bei der Ätiologie von PONV beteiligt sind; nämlich das dopaminerge, das serotonerge, das histaminerge und das cholinerge System [4]. Insofern könnte die Kombination von zwei Substanzen, die jeweils eines dieser vier Rezeptorsysteme blockieren, die antiemetische Effektivität im Vergleich zur Monotherapie mit den entsprechenden Substanzen verbessern [121].

In diesem Sinne war von der Kombination aus Dolasetron und Droperidol ein additiver Effekt im Hinblick auf die antiemetische Wirksamkeit zu erwarten. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass die Substanzen, die für eine solche Kombination eingesetzt werden, eine vergleichbar lange Wirkdauer haben. Diese Voraussetzung erfüllen die Substanzen Droperidol und Dolasetron. Vergleichsweise wenige Untersuchungen liegen bislang zur Kombinationstherapie von PONV vor.

In der durchgeführten Untersuchung wurde durch die Kombinationsbehandlung eine PONV-Reduktion erzielt, die sich statistisch nicht signifikant von den Ergebnissen der Monotherapie mit den beiden verwendeten Substanzen unterschied. Droperidol und Dolasetron waren gleichermaßen wirksam, die Inzidenz und Schwere von PONV zu vermindern. Die Kombination beider Substanzen war allerdings nicht in der Lage, die PONV-Häufigkeit bzw. die Schwere von PONV weiter zu senken.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt auch die einzige bislang vorliegende weitere Untersuchung, in der Dolasetron mit Droperidol zur Prophylaxe von PONV kombiniert wurde [125]. Diese prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie wurde an insgesamt 80 Patientinnen (20 Patientinnen je Behandlungsgruppe), die sich einer Hysterektomie unterziehen mussten, durchgeführt. Bei einer PONV-Inzidenz von 80% in der Placebo-Gruppe konnte für die Kombination von oralem Dolasetron (50 mg) mit Droperidol (2,5 mg) ebenfalls kein signifikanter Vorteil gegenüber den verwendeten Einzelsubstanzen gezeigt werden, die Inzidenz bzw. Schwere von PONV zu senken.

Eine mögliche Erklärung für das Versagen der Kombinationsbehandlung mit Droperidol und Dolasetron ist, dass die Inzidenz von PONV durch die Einzelsubstanzen schon so weit gesenkt wurde, dass eine weitere (und vor allem statistisch signifikante) Reduktion nur mehr sehr schwer zu erreichen und nachzuweisen ist. In der vorliegenden Untersuchung lag beispielsweise die PONV-Häufigkeit in der Droperidol- und Dolasetron-Gruppe nur noch bei etwa 10%. Somit ist der generelle Einsatz einer Kombinationstherapie beider Substanzen in einem Patientengut mit einer vergleichsweise niedrigen PONV-Inzidenz (34% in der Placebo-Gruppe) nicht gerechtfertigt.

Zu einer ähnlichen Schlußfolgerung kommt auch eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2000, die acht randomisierte und kontrollierte Untersuchungen, in denen Droperidol mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten zur Prophylaxe von PONV kombiniert

wurde, statistisch gepoolt ausgewertete [33]. Sieben dieser acht Studien zeigten eine leicht bessere antiemetische Effektivität der Kombinationsgruppen im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Jedoch konnte in keiner dieser Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass sieben Studien von Fujii und Mitarbeitern aufgrund geäußerter Zweifel an der Richtigkeit der Daten bei der Analyse nicht berücksichtigt wurden [10]. Wären diese Arbeiten nicht ausgeschlossen worden, hätte ein signifikanter Vorteil der Kombinationsbehandlung von Droperidol und 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten gegenüber den jeweiligen Einzelsubstanzen nachgewiesen werden können.

Die Datenlage von fünf weiteren neueren Untersuchungen zur Kombination von Droperidol und einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten ergibt wiederum kein einheitliches Bild [14,94,97,119,135]. Droperidol wurde dabei in allen Untersuchungen entweder mit Ondansetron oder in einem Fall mit Granisetron [94] kombiniert. Durch die Kombination eines 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten mit Droperidol konnte in zwei Arbeiten im Vergleich zu den Einzelsubstanzen eine weitere relevante PONV-Reduktion gezeigt werden [119,135]. Allerdings konnte dieses Ergebnis nicht in allen Studien eindeutig reproduziert werden [14,94,97].

Insgesamt kann deshalb aufgrund der momentan verfügbaren Datenlage die Kombination von Droperidol und einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten nicht für den routinemäßigen Gebrauch empfohlen werden. Diese antiemetische Kombinationstherapie sollte sich auf Patienten beschränken, die ein sehr großes Risiko besitzen, an PONV zu leiden bzw. bei denen ein therapierefraktäres PONV vorliegt.

## **4.2.2 Sicherheit der untersuchten Substanzen**

### **4.2.2.1 Droperidol**

Als ein Butyrophenonderivat mit starken antidopaminergen Eigenschaften führt Droperidol zu einer Aktivitätsminderung im zentralen Nervensystem [107]. Durch seine Wirkung auf Dopaminrezeptoren besteht unter anderem auch die Möglichkeit, extrapyramidale Reaktionen auszulösen [89]. Dieses offensichtlich bestehende Risiko von klinisch relevanten Nebenwirkungen ist oft im Vergleich zu anderen antiemetischen Substanzen ein Argument gegen den Einsatz „älterer“ Antiemetika wie Droperidol.

In dieser Untersuchung waren die Patienten, die intraoperativ Droperidol alleine oder in Kombination erhalten hatten, im Verlauf mehr sediert als die Patienten der Placebo- und Dolasetron-Gruppe. Vor allem in den ersten 8 postoperativen Stunden zeigte sich eine höhere Inzidenz von Patienten mit einer klinisch relevanten Sedierung. Diese Tatsache ist sicherlich dann von Bedeutung, wenn ambulante Patienten nach einer Allgemeinanästhesie wieder nach Hause entlassen werden sollen. Nach Ablauf der 24-stündigen Beobachtungsperiode konnte diesbezüglich kein aussagekräftiger Unterschied mehr zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Henzi et al. bei der Auswertung von 76 prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien zu dem prophylaktischen antiemetischen Effekt von Droperidol [54]. Danach gab es bezüglich der Sedierung keinen signifikanten Unterschied zwischen niedrig dosiertem Droperidol (0,25 – 0,625 mg) und Placebo. Bei höherer Dosierung (1,25 – 5 mg) stieg jedoch das Risiko für diese Nebenwirkung kontinuierlich an. Nach diesen Resultaten handelt es sich bei der von Droperidol verursachten Sedierung um eine dosisabhängige Wirkung, so dass deshalb die geringste effektive Dosis verwendet werden sollte.

Neben der sedierenden Wirkung werden in der Literatur nicht selten psychische Befindlichkeitsstörungen wie Angst und innere Anspannung nach Droperidolgaben auch in niedrigen Dosierungen beschrieben [3,25,44,50,89,90,102,115]. Dabei handelt es sich bei diesen Unruhezuständen um eine Form der Akathisie [44], die neben akuter Dystonie und Parkinsonismus zu den extrapyramidalen Reaktionen zählt.

In dieser Untersuchung traten trotz gezielter Befragung bei keinem Patienten Unruhezustände auf, so dass ein erhöhtes Risiko für diese unerwünschte Wirkung von Droperidol nicht nachgewiesen werden konnte.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen in der Literatur erweist sich als schwierig, da sich die Verfahren mit denen die Nebenwirkungen erhoben wurden (z.B. lediglich Erfassung spontaner Äußerungen versus gezielte Befragungen) zum Teil erheblich voneinander unterscheiden. Außerdem werden von den insgesamt vorhandenen Untersuchungen hinsichtlich der Droperidolwirkung bei PONV nur in einem sehr kleinen Teil Angaben über die Inzidenz von diesen unerwünschten Wirkungen gemacht. Deshalb konnte auch bei einer systematischen Analyse der vorhandenen Literatur bezüglich der Inzidenz von Akathisie als Droperidolnebenwirkung keine verlässliche Abschätzung gegeben werden [37].



In einer klinischen Anwendungsbeobachtung, die gezielt den Einfluß verschiedener Droperidoldosierungen (0,625 mg, 1,25 mg und 2,5 mg) auf psychische Nebenwirkungen wie Angst oder andere Befindlichkeitsstörungen untersuchte, fand sich bei allen Dosierungen kein vermehrtes Vorkommen von Akathisie gegenüber Placebo [91]. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen scheint nach diesen Ergebnissen bei Droperidol-Dosierungen von 0,625 - 2,5 mg nicht zu bestehen.

Weitere breit angelegte Untersuchungen, die gezielt die möglichen Nebenwirkungen erfassen, sind sicherlich erforderlich, um die tatsächliche Häufigkeit klinisch bedeutsamer Nebenwirkungen einer doch oft eingesetzten Substanz besser abschätzen zu können.

Die Auswertung hinsichtlich postoperativer Kopfschmerzen ergab für die Droperidol-Gruppe sowohl bei der Inzidenz als auch der Intensität die niedrigsten Werte aller 4 Behandlungsgruppen. Dies steht im Einklang mit einem in der Literatur beschriebenen protektiven Effekt von Droperidol gegen postoperative Kopfschmerzen [54]. Ob eine ursächliche Verbindung zwischen diesem „Anti-Kopfschmerz-Effekt“ und dem erhöhten Sedierungsrisiko besteht, ist unklar.

Wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen (QTc-Verlängerung und/oder Torsade-de-pointes-Tachykardien) versah die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) im Dezember 2001 Droperidol in allen Dosierungen mit einer sogenannten „black-box“-Warnung. Diese für ein von der FDA geprüfetes Medikament schwerwiegendste Warnung zielte darauf ab, die Aufmerksamkeit für kardiale Arrhythmien während der Gabe der Substanz zu erhöhen, und es wurde ein EKG-Monitoring vor und für 2-3 Stunden nach der Behandlung empfohlen.

Die Entscheidung der FDA basierte auf 273 Fallberichten, von denen 74 über kardiale Ereignisse – darunter 5 Fälle mit ventrikulärer Tachykardie oder Torsade-de-pointes – berichteten [116]. Die Analyse und Interpretation dieser Daten führte insbesondere vor dem Hintergrund der bisher in vielen Jahren gesammelten Erfahrungen und den möglichen wirtschaftlichen Auswirkungen zu vielfältiger Kritik an der FDA, die Warnung auch für niedrig dosiertes Droperidol, wie es zur Prophylaxe von PONV verwendet wird, auszusprechen [15,18,24,48,116].

In der Tat findet sich in der Literatur kein einziger Fallbericht beim Management von PONV, in dem beim Einsatz von niedrig dosiertem Droperidol eine QTc-Verlängerung oder Arrhythmien beschrieben wurden.

Auch in dieser Untersuchung konnten solche kardialen Ereignisse weder während noch nach der intravenösen Gabe von niedrig dosiertem Droperidol (10 µg/kg) bei einer Allgemeinanästhesie mit kontinuierlichem EKG-Monitoring beobachtet werden.

Dennoch wird Droperidol als Folge der ausgesprochenen Warnung seit 2001 in Europa nicht mehr hergestellt, so dass im Moment wieder zunehmendes Interesse an anderen potenten Dopamin-Antagonisten, wie z.B. Haloperidol, besteht, die an die Stelle von Droperidol treten könnten.

#### **4.2.2.2 Dolasetron**

Die Wirkung von Dolasetron beruht auf einer selektiven Blockade zentraler und peripherer 5-HT<sub>3</sub>(Serotonin)-Rezeptoren. Aufgrund der fehlenden Interaktion mit Histamin-, Muskarin- oder Dopaminrezeptoren unterscheidet sich das Nebenwirkungsspektrum vollständig von dem „älterer“ Antiemetika, wie z.B. dem Droperidol. Verzögertes Erwachen aus der Narkose, Angstzustände oder extrapyramidalmotorische Effekte treten nicht auf.

Die häufigsten Nebenwirkungen beim Einsatz von Dolasetron sowohl bei gesunden Freiwilligen als auch zur Prophylaxe und Therapie von PONV waren Kopfschmerzen (ca. 10%) und Schwindelgefühl (ca. 6%) [30,59,60].

Die Inzidenzen dieser beiden Nebenwirkungen lagen im Vergleich leicht über denen der Placebo-Gruppe (Kopfschmerzen ca. 7%, Schwindelgefühl ca. 3%), wobei sich die Gesamthäufigkeit aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen in beiden Gruppen nicht unterschied.

Neben sehr selten beschriebenen Blutdruckabfällen und Bradykardien hat sich gezeigt, dass 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, einschließlich Dolasetron, EKG-Intervallverlängerungen verursachen können [13,41,56,57,81,112]. Diese Veränderungen (Verlängerung des PR-Intervalls, QTc und QRS-Dauer, erhöhte Herzfrequenz) sind im allgemeinen vorübergehend, asymptomatisch und/oder klinisch unbedeutend. Zu erhöhter Vorsicht und Aufmerksamkeit wird jedoch aufgrund der noch zu geringen Datenlage bei der Anwendung von Dolasetron bei Patienten mit bestehenden EKG-Intervallverlängerung bzw. signifikanten Elektrolytstörungen oder bestehenden Herzerkrankungen, wie z.B. Stauungsinsuffizienz, geraten [5].

Insgesamt handelt es sich also bei Dolasetron nach den zur Verfügung stehenden Daten, wie bei allen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, um ein sehr sicheres und gut verträgliches Antiemetikum. Nur die erhöhte Kopfschmerzrate scheint die einzige klinisch relevante Nebenwirkung darzustellen.

Das erhöhte Risiko für das Auftreten von Kopfschmerzen durch Dolasetron konnte auch in der vorliegenden Untersuchung nachgewiesen werden. So litten die Patienten der Dolasetron-Gruppe mit 50% am häufigsten unter postoperativen Kopfschmerzen, die allerdings im keinem Fall so anhaltend stark waren, dass eine Therapie erforderlich wurde.

#### **4.2.2.3 Kombination von Droperidol und Dolasetron**

Zum kombinierten Einsatz von Droperidol und Dolasetron zur Prophylaxe von PONV lagen zwar bei Studienbeginn noch keine Untersuchungen vor, doch waren vom Rezeptorprofil der beiden Substanzen keinerlei ungünstige Interaktionen zu erwarten.

Dolasetron ist ein reiner Antagonist am Serotonin<sub>3</sub>-Subtyp und hat keine relevante Affinität zur anderen Rezeptorsystemen, insbesondere nicht zum Dopaminsystem. Dolasetron wirkt nicht sedierend und besitzt keine neuropharmakologische Wirkung. Droperidol ist ein sehr potenter Antagonist am Dopamin<sub>2</sub>-Rezeptor.

Gemäß dem Nebenwirkungsprofil der verwendeten Einzelsubstanzen (vgl. 4.2.2.1 und 4.2.2.2) waren die Patienten der Kombinations-Gruppe innerhalb der ersten acht postoperativen Stunden mehr sediert als die Patienten, die kein Droperidol erhalten hatten. Dieser Umstand ist sicherlich dann von Bedeutung, wenn ambulante Patienten nach einer Allgemeinanästhesie wieder nach Hause entlassen werden sollen. Nach der 24-stündigen postoperativen Beobachtungszeit allerdings war diesbezüglich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mehr nachweisbar.

Erwartungsgemäß litten auch die Patienten der Kombinations-Gruppe mehr unter postoperativen Kopfschmerzen als die Patienten, die nur Droperidol verabreicht bekamen. Interessanterweise lag die Inzidenz für diese Nebenwirkung in der Kombinations-Gruppe - trotz Dolasetron – mit 28,6% leicht niedriger als in der Placebo-Gruppe mit 34,3%. Eine mögliche Erklärung dafür könnte der beschriebene protektive Effekt des Droperidols sein (vgl. 4.2.1.2).

Insgesamt zeigten sich bei der Kombination von Droperidol und Dolasetron im Vergleich zu den Nebenwirkungen der verwendeten Einzelsubstanzen keine zusätzlichen unerwünschten Ereignisse.

#### **4.2.3 Subjektiver Leidensdruck unter PONV und Patientenzufriedenheit**

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase sind für die betreffenden Patienten ein extrem unangenehmes und belastendes Ereignis. In einer postoperativen Befragung gaben z.B. 80% der Patienten, die im Verlauf der Operation unzufrieden waren, Übelkeit und Erbrechen als den Hauptgrund dafür an [86]. Besonders nach ambulanten oder anderen kleinen Eingriffen fühlen sich die Patienten durch PONV wesentlich stärker beeinträchtigt als durch die Schmerzen nach der Operation [93,128]. Für eine Narkose, die PONV verhindert bzw. minimiert, wären die Patienten sogar bereit, einen deutlichen finanziellen Betrag selbst zuzuzahlen [32,47].

Das Messen der Patientenzufriedenheit in diesem Zusammenhang ist vor allem unter zwei Gesichtspunkten wichtig. Einerseits stellt es ein Instrument der Qualitätssicherung dar [136], andererseits wird dadurch die Beziehung zwischen Anästhesisten und Patienten verbessert und intensiviert [55,67]. Neben den unmittelbaren Auswirkungen auf die Häufigkeit und Schwere von PONV durch eine prophylaktische Antiemetikagabe ist es daher ebenso wichtig, den Effekt auf die Patientenzufriedenheit zu erfassen.

Teilweise wird sogar die Auffassung vertreten, dass nicht eine effektive Prophylaxe und die daraus resultierende PONV-Reduktion, sondern die subjektive Zufriedenheit der Patienten den richtigen Endpunkt für entsprechende Untersuchungen darstellt [42]. Scuderi et al. [117] stellten fest, dass eine effektive Prophylaxe von PONV die Patientenzufriedenheit nicht verbessert, und schlossen daraus, dass eine routinemäßige Prophylaxe nicht empfohlen werden kann. In ähnlicher Weise sprachen sich Tramer et al. in einer Metaanalyse gegen den routinemäßigen Einsatz von Ondansetron zur Prophylaxe von PONV aus, weil keine verbesserte Patientenzufriedenheit erreicht wurde, obwohl PONV effektiv reduziert wurde [124]. Diese Aussagen werden jedoch nicht von allen Autoren geteilt [133]. Den Ergebnissen widerspricht ebenso eine Untersuchung, in der mit dem routinemäßigen Einsatz von Ondansetron zur Prophylaxe von PONV die Patientenzufriedenheit verbessert wurde [114].

Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte durch eine effektive PONV-Reduktion in den Verumgruppen der subjektive Leidensdruck der Patienten durch PONV vermindert und die Patientenzufriedenheit im Vergleich zur Placebogruppe gesteigert werden.

Um die relativ geringe Datenlage hinsichtlich der Auswirkungen auf die Patientenzufriedenheit zu verbessern, sollte bei zukünftigen Untersuchungen in diesem Bereich ein Schwerpunkt gesetzt werden.

## **5 Schlußfolgerung**

Intravenös verabreichtes niedrig dosiertes Droperidol (10 µg/kg Körpergewicht) und Dolasetron (12,5 mg) reduzieren die Inzidenz und Schwere von Übelkeit und Erbrechen (PONV) nach extrakapsulären Kataraktextraktionen in Allgemeinanästhesie gleichermaßen effektiv und können daher beide zum perioperativen Einsatz empfohlen werden. Die Kombination der beiden Substanzen bringt bei diesem Patientgut keinen zusätzlichen Nutzen.

Dem preislichen Vorteil von Droperidol stehen geringere sedierende Effekte des Dolasetrons gegenüber. Beide Substanzen können bei Bedarf (z.B. bei therapieresistentem PONV) kombiniert werden, ohne dass mit zusätzlichen Nebenwirkungen gerechnet werden muß.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der Studie: Droperidol und die 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten gehören zu den effektivsten Substanzen zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase (PONV). Ziel dieser placebokontrollierten, prospektiven, randomisierten und doppelblinden Untersuchung war es, Droperidol und den neuen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten Dolasetron (Anemet<sup>®</sup>) miteinander zu vergleichen. Außerdem wurde untersucht, ob durch die Kombination beider Medikamente eine zusätzliche Steigerung der Wirksamkeit erzielt werden kann.

Methodik: Die Untersuchung war von der zuständigen Ethikkommission genehmigt worden. Insgesamt 148 Patienten, die sich einer Kataraktoperation in Allgemein-anästhesie unterzogen, wurden nach Aufklärung und erteiltem schriftlichen Einverständnis in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden nach Geschlecht geschichtet und anschließend einer von vier Behandlungsgruppen zugeteilt: Placebo, Droperidol (10 µg/kg), Dolasetron (12,5 mg) oder die Kombination aus beiden zuletzt genannten Substanzen (10 µg/kg + 12,5 mg). Alle Medikamente wurden 5-10 Minuten vor Narkoseende intravenös verabreicht. Die Allgemeinanästhesie und das perioperative Management der Patienten war standardisiert: Benzodiazepinprämedikation, Narkoseeinleitung mit Etomidat, Alfentanil und Mivacurium. Narkoseaufrechterhaltung mit Desfluran in einem N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-Gemisch. Postoperative Analgesie mit Diclofenac oder Paracetamol. Die Patienten wurden im Aufwachraum sowie 2, 5, 8 und 24 Stunden postoperativ hinsichtlich des Auftretens von Übelkeit, Würgen und Erbrechen befragt. Der Bedarf an zusätzlichen Antiemetika wurde registriert.

Hauptzielgröße war die Anzahl der Patienten, die im gesamten Untersuchungsintervall komplett frei von PONV blieben. Darüberhinaus wurde die Ausprägung von PONV-Beschwerden mittels eines standardisierten Bewertungsalgorithmus in vier Schweregrade eingeteilt.

Ergebnisse: Signifikant mehr Patienten aller drei Verumgruppen waren während des gesamten Untersuchungszeitraumes komplett frei von PONV (Placebo: 66%; Droperidol: 89%; Dolasetron: 92%; Kombination: 89%; p = 0,01). Daneben wurde auch die Schwere der PONV-Beschwerden verringert.

Schlußfolgerung: Sowohl Droperidol als auch Dolasetron verringern die Inzidenz und Schwere von PONV nach Kataraktoperationen in Allgemeinanästhesie. Die Kombination beider Substanzen bringt bei diesen Patienten keinen zusätzlichen Benefit. Beide Substanzen können bei Bedarf (z.B. therapierefraktäres PONV) kombiniert werden, ohne dass mit zusätzlichen Nebenwirkungen gerechnet werden muß.



## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Abou Zeid H, Al-Gahamdi A, Abdul-Hadi M:  
Dolasetron decreases postoperative nausea and vomiting after breast surgery.  
Breast J 8: 216-221 (2002)
- [2] Abramowitz MD, Oh TH, Epstein BS, Ruttimann UE, Friendly DS:  
The antiemetic effect of droperidol following outpatient strabismus surgery in children.  
Anesthesiology 59: 579-583 (1983)
- [3] Alon E, Himmelseher S:  
Ondansetron in the treatment of postoperative vomiting: a randomized, double-blind comparison with droperidol and metoclopramide.  
Anesth Analg 75: 561-565 (1992)
- [4] Andrews PLR:  
Physiology of nausea and vomiting.  
Br J Anaesth 69 (Suppl 1): 2-19 (1992)
- [5] Anemet Aventis Pharma, Fachinformation.  
Fachinfo-Service Aulendorf/Württ. (2003)
- [6] Apfel CC, Greim CA, Goepfert C, Grundt D, Usadel J, Sefrin P, Roewer N:  
Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage der Erbrechenwahrscheinlichkeit nach Inhalationsanästhesien.  
Anaesthesist 47: 732-740 (1998)
- [7] Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Goepfert C, Usadel J, Sefrin P, Roewer N:  
A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults.  
Acta Anaesthesiol Scand 42: 495-501 (1998)
- [8] Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N:  
The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery.  
Acta Anaesthesiol Scand 42: 502-509 (1998)
- [9] Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, Heineck R, Greim CA, Roewer N:  
Volatile anaesthetics may be the main cause for early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design.  
Br J Anaesth 88: 659-668 (2002)
- [10] Apfel CC, Kranke P, Roewer N:  
Reported data on granisetron and postoperative nausea and vomiting by Fujii et al. are incredibly nice!  
Anesth Analg 90: 1004-1007 (2000)
- [11] Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N:  
A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.  
Anesthesiology 91: 693-700 (1999)

- [12] Apfel CC, Roewer N:  
Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Fiktionen und Fakten.  
*Anaesthesist* 49: 629-642 (2000)
- [13] Audhuy B, Cappelaere P, Martin M, Cervantes A, Fabbro M, Riviere A, Khayat D, Bleiberg H, Faraldi M, Claviere N, Aranda E, Aucierc G, Audhuy B, Benhammouda A, Bleiberg H, Cals L, Cappelaere P, Cattan A, Cervantes A, Chevallier B, Conroy T, Cupissol D, De Greve J, Diaz-Rubio E, Seitz JF:  
A double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy.  
*Eur J Cancer* 32A: 807-813 (1996)
- [14] Awad IT, Murphy D, Stack D, Swanton BJ, Meeke RI, Shorten GD:  
A comparison of the effects of droperidol and the combination of droperidol and ondansetron on postoperative nausea and vomiting for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.  
*J Clin Anaesth* 14: 481-485 (2002)
- [15] Bailey P, Norton R, Karan S:  
The FDA droperidol warning: is it justified?  
*Anesthesiology* 97: 288-289 (2002)
- [16] Balfour JA, Goa KL:  
Dolasetron: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of nausea and vomiting induced by chemotherapy, radiotherapy or surgery.  
*Drugs* 54 (2): 273-298 (1997)
- [17] Bardenheuer HJ, Traut F:  
Inzidenz und Pathophysiologie der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 617-619 (1997)
- [18] Ben-David B, Weber S, Chernus S:  
Droperidol box warning warrants scrutiny.  
*Anesthesiology* 97: 288 (2002)
- [19] Buggedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, Munoz H, Dagnino J:  
Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting.  
*Br J Anaesth* 83: 813-814 (1999)
- [20] Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P:  
The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context.  
*Br Med J* 312: 426-429 (1996)
- [21] Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG:  
Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period.  
*Anesth Analg* 70: 160-167 (1990)
- [22] Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA:  
The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting.  
*Anesth Analg* 78: 7-16 (1994)

- [23] Danner K, Becker HG, Best B, Madler C:  
Prophylaxis of nausea and vomiting after thyroid surgery: comparison of oral and intravenous dolasetron with intravenous droperidol and placebo.  
*Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36: 425-430 (2001)
- [24] Dershwitz M:  
Droperidol: should the black box be light gray?  
*J Clin Anaesth* 14: 598-603 (2002)
- [25] Desilva PH, Darvish AH, McDonald SM, Cronin MK, Clark K:  
The efficacy of prohyllactic ondansetron, droperidol, perphenazine, and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting after major gynecologic surgery.  
*Anest Analg* 81: 139-143 (1995)
- [26] Diemunsch P, D'Hollander A, Paxton L, Schoeffler P, Wessel P, Navé S, Brown RA, Hahne WF:  
Intravenous dolasetron mesilate in the prevention of postoperative nausea and vomiting in females undergoing gynecological surgery.  
*J Clin Anaesth* 9: 365-373 (1997)
- [27] Diemunsch P, Leeser J, Feiss P, D'Hollander A, Bradburn BG, Paxton D, Witmore J, Navé S, Brown RA, Hahne WF:  
Intravenous dolasetron mesilate ameliorates postoperative nausea and vomiting.  
*Can J Anaesth* 44: 173-181 (1997)
- [28] Diemunsch P, Navé S, Meyerson LJ:  
Evaluation of the antiemetic properties of dolasetron mesilate in gynaecological surgery.  
*Br J Anaesth* 81 (Suppl. 1): A 159 (1994)
- [29] Divatia JV, Vaidya JS, Badwe RA, Hawaldar RW:  
Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis.  
*Anesthesiology* 85: 1055-1062 (1996)
- [30] Dixon RM, Cramer M, Shah AK, Whitmore J, Benedict CR, Hahne WF:  
Single-dose, placebo-controlled, phase I study of oral dolasetron.  
*Pharmacotherapy* 16: 245-252 (1996)
- [31] Eberhart LHJ, Jakobi G, Winterhalter M, Georgieff M:  
Einfluss von Umweltfaktoren auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Welchen Einfluss haben das Wetter und die Mondphasen?  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35: 635-640 (2000)
- [32] Eberhart LHJ, Mauch M, Morin AM, Wulf H, Geldner G:  
Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting.  
*Anaesthesia* 57: 1022-1027 (2002)

- [33] Eberhart LHJ, Morin AM, Bothner U, Georgieff M:  
Droperidol and 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomised controlled trials.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1252-1257 (2000)
- [34] Eberhart LHJ, Morin AM, Bothner U, Georgieff M:  
Droperidol im Vergleich zu 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien.  
*Anästh Intensivmed* 42: 58-69 (2001)
- [35] Eberhart LHJ, Morin AM, Felbinger TW, Falkner Y, Georgieff M, Seeling W:  
Ergebnisse einer Umfrage unter Anästhesisten zum Thema Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33: 545-551 (1998)
- [36] Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff M:  
Einfluss des Menstruationszyklus auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase: Eine systematische Übersicht.  
*Anaesthesist* 49: 532-535 (2000)
- [37] Eberhart LHJ, Morin AM, Seeling W, Bothner U, Georgieff M:  
Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien zum Einsatz von Droperidol zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 528-536 (1999)
- [38] Eberhart LHJ, Seeling W, Hartschuh T, Morin AM, Georgieff M:  
Droperidol and dimenhydrinate alone or in combination for the prevention of postoperative nausea and vomiting after nasal surgery in male patients.  
*Eur J Anesthesiol* 16: 790-795 (1999)
- [39] Eberhart LHJ, Seeling W, Morin AM, Vogt N, Georgieff M:  
Droperidol and dimenhydrinate alone or in combination for prevention of postoperative nausea and vomiting.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 36: 290-295 (2001)
- [40] Fabling JM, Gan TJ, El-Moalem HE, Warner DS, Borel CO:  
A randomized, double-blind comparison of ondansetron, droperidol and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy.  
*Anesth Analg* 91: 358-361 (2000)
- [41] Fauser AA, Bleiberg H, Chevallier B:  
A double-blind, randomized, parallel study of IV dolasetron mesilate versus IV metoclopramide in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy.  
*Cancer J* 9: 196-202 (1996)
- [42] Fisher DM:  
Surrogate outcomes: meaningful not!  
*Anesthesiology* 90: 355-356 (1999)

- [43] Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, Bota W, Boucek CD, Cucchiara RF, Dhamee S, Domino KB, Dudman AJ, Hamilton WK, Kampine J, Kotrly KJ, Maltby R, Mazloomdoost M, MacKenzie RA, Melnick BM, Motoyama E, Muir JJ, Munshi C:  
Multicenter study of general anesthesia I. Design and Patient Demography II. Results.  
*Anesthesiology* 72: 252-268 (1990)
- [44] Foster PN, Stickle BR, Laurence AS:  
Akathisia following low-dose droperidol for antiemesis in day-care patients.  
*Anaesthesia* 51: 491-494 (1996)
- [45] Fujii Y, Saltoh Y, Tanaka H, Toyooka H:  
Prophylactic antiemetic therapy with granisetron-droperidol combination in patients undergoing cholecystectomy.  
*Can J Anaesth* 45: 541-544 (1998)
- [46] Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H.:  
Prophylactic antiemetic therapy with droperidol in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.  
*J Anesth* 13: 140-143 (1999)
- [47] Gan TJ, Sloan F, De L'Dear G, El-Moalem HE, Lubarsky DA:  
How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting?  
*Anesth Analg* 92: 393-400 (2001)
- [48] Gan TJ, White P, Scuderi PE, Watcha MF, Kovac A:  
FDA black box warning regarding use of droperidol for postoperative nausea and vomiting: is it justified?  
*Anesthesiology* 97: 287 (2002)
- [49] Graczyk SG, McKenzie R, Kallar S, Hickok CB, Melson T, Morrill B, Hahne WF, Brown RA:  
Intravenous dolasetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting after outpatient laparoscopic gynaecological surgery.  
*Anesth Analg* 84: 325-330 (1997)
- [50] Grond S, Lynch J, Diefenbach C, Altrock K, Lehmann KA:  
Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of nausea and vomiting after inpatient minor gynecologic surgery.  
*Anesth Analg* 81: 603-607 (1995)
- [51] Harman GS, Omura GA, Ryan K, Hainsworth JD, Cramer MB, Hahne WF:  
A randomized, double-blind comparison of single-dose and divided multiple-dose dolasetron for cisplatin-induced emesis.  
*Cancer Chemother Pharmacol* 38: 323-328 (1996)
- [52] Hechler A, Neumann S, Jehmlich M, Lange U, Hopf HB:  
A small dose of droperidol decreases postoperative nausea and vomiting in adults but cannot improve an already excellent patient satisfaction.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 45: 501-506 (2001)
- [53] Hempelmann G, Heesen M:  
Nausea und Erbrechen - eine Belastung für Patienten und Anästhesist.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33: 531-532 (1998)

- [54] Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR:  
Systematic review - efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting.  
Can J Anesth 47: 537-551 (2000)
- [55] Herman C:  
An appraisal of the anesthesiologist-patient relationship.  
Anaesthesia, 33: 45-48 (1978)
- [56] Hesketh PJ, Gandara DR, Hesketh AM, Facada A, Perez EA, Webber LM, Martin LA, Cramer MB, Hahne WF:  
Dose-ranging evaluation of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron in patients receiving chemotherapy with doxorubicin or cyclophosphamide.  
Support Care Cancer 4: 141-146 (1996)
- [57] Hesketh PJ, Navari R, Grote T, Gralla R, Hainsworth J, Kris M, Anthony L, Khojasteh A, Tapazoglou E, Benedict C, Hahne WF:  
Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer.  
J Clin Oncol 14: 2242-2249 (1996)
- [58] Hirsch J:  
Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting.  
Anaesthesia 49 (Supplement): 30-33 (1994)
- [59] Hunt TL, Cramer M, Christy-Bittel J, Shah AK, Meyerson LJ, Benedict CR, Hahne WF:  
Multiple-dose, placebo-controlled, phase I study of oral dolasetron.  
Pharmacotherapy 16: 253-260 (1996)
- [60] Hunt TL, Cramer M, Shah A, Stewart W, Benedict CR, Hahne WF:  
A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging safety evaluation of single-dose intravenous dolasetron in healthy male volunteers.  
J Clin Pharmacol 35: 705-712 (1995)
- [61] Jakobsson J, Davidson S, Andreen M, Westgreen M:  
Opioid supplementation to propofol anaesthesia for outpatient abortion: a comparison between alfentanil, fentanyl und placebo.  
Acta Anaesthesiol Scand 35: 767-770 (1991)
- [62] Janssen P, Niemegeers C, Schellekens K, Verbruggen F, van Nueten JM:  
The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neuroleptic agent chemically related to haloperidol.  
Arzneimittel-Forsch 13: 205 (1963)
- [63] Jonckheere AR:  
A distribution-free k-sample test against ordered alternatives.  
Biometrika 41: 133-145 (1954)
- [64] Kamath B, Curran J, Hawkey C, Beattie A, Gorbitt N, Guiblin H, Kong A:  
Anaesthesia, movement and emesis.  
Br J Anaesth 64: 728-730 (1990)

- [65] Kapur PA:  
The big "little problem".  
Anesth Analg 73: 243-245 (1991)
- [66] Karamanlioglu B, Turan A, Memis D, Sut N:  
Comparison of oral dolasetron and ondansetron in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in children.  
Eur J Anaesthesiol 20: 831-835 (2003)
- [67] Klock P, Roizen M:  
More or better: Educating patients about the anesthesiologists role as perioperative physician.  
Anesth Analg 83: 671-672 (1996)
- [68] Klockgether Radke A, Demmel C, Braun U, Muhlendyck H:  
Erbrechen und okulokardialer Reflex. Medikamentöse Prophylaxe mit Droperidol und Atropin bei Kindern mit Strabismusoperation.  
Anaesthesist 42: 356-360 (1993)
- [69] Klockgether Radke A, Neumann S, Neumann P, Braun U, Muhlendyck H:  
Ondansetron, droperidol and their combination for the prevention of post-operative vomiting in children.  
Eur J Anaesthesiol 14: 362-367 (1997)
- [70] Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S:  
A survey of postoperative nausea and vomiting.  
Anaesthesia 52: 443-449 (1997)
- [71] Koller Ch, Jakob W, Hörauf K:  
Postoperatives Erbrechen: Pathophysiologie, Inzidenz und Prophylaxe.  
Anästh Intensivmed 35: 137-143 (1994)
- [72] Korttila K:  
The study of postoperative nausea and vomiting.  
Br J Anaesth 69 (Suppl.1): 20-22 (1992)
- [73] Korttila K, Clergue F, Leeser J, Feiss P, Olthoff D, Payeur-Michel C, Wessel P, Navé S, Hahne WF:  
Intravenous dolasetron and ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study.  
Acta anaesthesiol scand 41: 914-922 (1997)
- [74] Kovac AL, Mingus M, Sung YF, Neary M:  
Reduced resource utilization in patients treated for postoperative nausea and vomiting with dolasetron mesylate.  
J Clin Anaesth 11 (3): 235-241 (1999)
- [75] Kovac AL, Scuderi PE, Boerner TF, Chelly JE, Goldberg ME, Hantler CB, Hahne WF, Brown RA:  
Treatment of postoperative nausea and vomiting with single intravenous doses of dolasetron mesylate: a multicenter trial.  
Anesth Analg 85: 546-552 (1997)

- [76] Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, Rauch S, Lobmann U, Rubsam B, Greim CA, Roewer N:  
An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and results of original data.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 45: 160-166 (2001)
- [77] Kranke P, Apfel CC, Papenfuss T, Schäfers B, Sefrin P, Roewer N:  
Sevoflurane does not reduce postoperative nausea and vomiting compared with enflurane and isoflurane.  
*Br J Anaesth* 80: A456-A456 (1998)
- [78] Kranke P, Eberhart LHJ, Morin AM, Roewer N:  
Dolasetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien.  
*Anästh Intensivmed* 43: 413-427 (2002)
- [79] Kreisler NS, Spiekermann BF, Ascari CM, Rhyne HA, Kloth RL, Sullivan LM, Durieux ME:  
Small-dose droperidol effectively reduces nausea in a general surgical adult patient population.  
*Anesth Analg* 91: 1256-1261 (2000)
- [80] Kretz FJ:  
Postoperatives Erbrechen: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Kind.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 32: 620-622 (1997)
- [81] Kris MG, Grunberg SM, Gralla RJ, Baltzer L, Zaretsky SA, Lifsey D, Tyson LB, Schmidt L, Hahne WF:  
Dose-ranging evaluation of the serotonin antagonist dolasetron mesylate in patients receiving high-dose cisplatin.  
*J Clin Oncol* 12: 1045-1049 (1994)
- [82] Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, Baribault JP:  
Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients.  
*Anesthesiology* 91: 1666-1673 (1999)
- [83] Leeser J, Lip H:  
Prevention of postoperative nausea and vomiting using ondansetron, a new, selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist.  
*Anesth Analg* 72: 751-755 (1991)
- [84] Lerman J:  
Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting.  
*Br J Anaesth* 69 (Suppl. 1): 24-32 (1992)
- [85] Loewen P, Lamb S, Clugston P:  
Randomized, double-blind trial of dolasetron versus droperidol for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing TRAM flap breast reconstruction surgery.  
*Ann Plast Surg* 51: 472-477 (2003)



- [86] Madej TH, Simpson KH:  
Comparison of the use of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following gynaecological surgery in day cases.  
*Br J Anaesth* 58: 879-883 (1986)
- [87] Mayr A, Kerger H:  
Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40: 202-206 (1999)
- [88] McKenzie R, Lim NT, Lim Uy NT, Riley T, Hamilton DL:  
Droperidol/ondansetron combination controls nausea and vomiting after tubal banding.  
*Anesth Analg* 83: 1218-1222 (1996)
- [89] Melnick B:  
Extrapyramidal reactions to low-dose droperidol.  
*Anesthesiology* 69: 424-426 (1988)
- [90] Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, Phitayakorn P, Uy NT, Patel R:  
Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia.  
*Anesth Analg* 69: 748-751 (1989)
- [91] Morin AM, Bezler T, Eberhart LHJ, Mayer R, Schreiber MN, Kilian J, Georgieff M:  
Einfluß verschiedener niedriger Droperidol-Dosierungen auf postoperative Angst, innere Anspannung, allgemeine Befindlichkeit und PONV.  
*Anaesthesist* 48: 19-25 (1999)
- [92] Muir JJ, Warner MA, Offord KP, Buck CF, Harper JV, Kunkel SE:  
Role of nitrous oxide and other factors in postoperative nausea and vomiting: a randomized and blinded prospective study.  
*Anesthesiology* 66: 513-518 (1987)
- [93] Orkin F:  
What do patients want? Preferences for immediate postoperative recovery.  
*Anesth Analg* 74: 225 (1992)
- [94] Ozmen S, Yavuz L, Ceylan BG, Tarhan O, Aydin C:  
Comparison of granisetron with granisetron plus droperidol combination prophylaxis in postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy.  
*J Int Med Res* 30: 520-524 (2002)
- [95] Palazzo MG, Evans R:  
Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment.  
*Br J Anesth* 70: 135-140 (1993)
- [96] Palazzo MG, Strunin L:  
Anaesthesia and emesis. I: Etiology.  
*Can Anaesth Soc J* 31: 178-187 (1984)

- [97] Peixoto AJ, Peixoto Filho AJ, Leaes LF, Celich MF, Barros MA:  
Efficacy of prophylactic droperidol, ondansetron or both in the prevention of postoperative nausea and vomiting in major gynaecological surgery. A prospective, randomized, double-blind clinical trial.  
Eur J Anaesthesiol 17: 611-615 (2000)
- [98] Philip BK, McLeskey CH, Chelly JE, McKenzie R, Kovac AL, Diemunsch P, DuBios DM:  
Pooled analysis of three large clinical trials to determine the optimal dose of dolasetron mesylate needed to prevent postoperative nausea and vomiting.  
J Clin Anesth 12: 1-8 (2000)
- [99] Philip BK, Pearman MH, Kovac AL, Chelly JE, Wetchler BV, McLeskey CH, McKenzie R, Monk TG, Dershwitz M, Mingus M, Sung YF, Hahne WF, Brown RA and the Dolasetron PONV Prevention Study Group:  
Dolasetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following outpatient surgery with general anaesthesia: a randomized, placebo-controlled study.  
Eur J Anesthesiol 17: 23-32 (2000)
- [100] Piper SN, Suttner SW, Röhm KD, Maleck WH, Larbig E, Boldt J:  
Dolasetron, but not metoclopramide prevents nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.  
Can J Anesth 49: 1021-1028 (2002)
- [101] Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, Garcia-Pedrajas F, Saez A:  
Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting.  
Anesth Analg 83: 117-122 (1996)
- [102] Purhonen S, Kauko M, Koski EMJ, Nuutinen L:  
Comparison of tropisetron, droperidol, and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecological surgery.  
Anesth Analg 84: 662-667 (1997)
- [103] Rauch S, Apfel CC, Goepfert C, Syamken M, Sefrin P, Roewer N:  
Rauchen als protektiver Faktor postoperativen Erbrechen in einer kontrollierten Studie.  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32: 129 (1997)
- [104] Reavley CM, Cherkas L, Spector TD, MacGregor AJ:  
Genetic factors contribute to the risk of postoperative nausea and vomiting: results of a twin study.  
Br J Anaesth 82: 1-2 (1999)
- [105] Reihner E, Grunditz R, Giesecke K, Gustafsson LL:  
Postoperative nausea and vomiting after breast surgery: efficacy of prophylactic ondansetron and droperidol in a randomized placebo-controlled study.  
Eur J Anaesthesiol 17: 197-203 (2000)
- [106] Reimer EJ, Montgomery CJ, Bevan JC, Merrick PM, Blackstock D, Popovic V:  
Propofol anaesthesia reduces early postoperative emesis after paediatric strabismus surgery.  
Can J Anaesth 40: 927-933 (1993)

- [107] Reves GJ, Glass PSA, Lubarsky DA:  
Nonbarbiturate intravenous anesthetics.  
in: Miller RD (Ed.), *Anaesthesia*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone: 274-276 (1994)
- [108] Riley TJ, McKenzie R, Tantisira BN, Hamilton DL:  
Droperidol-ondansetron combination versus droperidol alone for postoperative control of emesis after total abdominal hysterectomy.  
*J Clin Anesth* 10: 6-12 (1998)
- [109] ROTE LISTE 1997  
ROTE LISTE Service GmbH, ECV Aulendorf/Württ. (1997)
- [110] Rowbotham DJ:  
Current management of postoperative nausea and vomiting.  
*Br J Anaesth* 69 (Suppl. 1): 46-59 (1992)
- [111] Rowley MP, Brown TC:  
Postoperative vomiting in children.  
*Anaesth Intensive Care* 10: 309-313 (1982)
- [112] Rubenstein EB, Gralla RJ, Hainsworth JD, Hesketh PJ, Grote TH, Modiano MR, Khojasteh A, Kalman LA, Benedict CR, Hahne WF:  
Randomized, double blind, dose-response trial across four oral doses of dolasetron for the prevention of acute emesis after moderately emetogenic chemotherapy.  
*Cancer* 79 (6): 1216-1224 (1997)
- [113] Rusch D, Palm S, Sauerwald M, Romer T, Wulf H:  
Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting following gynaecological laparoscopy.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 16-23 (2002)
- [114] Sadhashivam S, Saxema A, Kathirvel S:  
The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy.  
*Anesth Analg* 89: 1340-1345 (1999)
- [115] Schreiber DL:  
Treatment of a delayed reaction to droperidol with diphenhydramine.  
*Anesth Analg* 71: 105 (1990)
- [116] Scuderi PE:  
Droperidol: many questions, few answers.  
*Anesthesiology* 98: 289-290 (2003)
- [117] Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR:  
Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment.  
*Anesthesiology* 90: 360-371 (1999)
- [118] Sershen H, Toth E, Lajtha A, Vizi ES:  
Nicotine effects on presynaptic receptor interactions.  
*Ann New York Acad Sci* 757: 238-244 (1995)

- [119] Shende D, Bharti N, Kathirvel S, Madan R:  
Combination of droperidol and ondansetron reduces PONV after pediatric strabismus surgery more than single drug therapy.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 45: 756-760 (2001)
- [120] Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, Bilski AJ:  
A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents.  
*Eur J Anaesthesiol* 15: 433-445 (1998)
- [121] Stockall CA:  
Postoperative nausea and vomiting - when will it stop?  
*Can J Anaesth* 46: 715-718 (1999)
- [122] Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ:  
Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials.  
*Br J Anaesth* 76: 186-193 (1996)
- [123] Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ:  
Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies.  
*Br J Anaesth* 78: 247-255 (1997)
- [124] Tramèr MR, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ:  
Efficacy, dose-response and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo controlled trials.  
*Anesthesiology* 87: 1277-1289 (1997)
- [125] Triem JG, Piper SN, Maleck WH, Schenck A, Schmidt CC, Boldt J:  
Prevention of postoperative nausea and vomiting after hysterectomy with oral dolasetron, intravenous dehydrobenzperidol or a combination of both substances.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 34: 340-344 (1999)
- [126] Unkel W, Peters J:  
Postoperative Nausea und Emesis, Mechanismen und Behandlung.  
*Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33: 533-544 (1998)
- [127] Van den Berg AA, Lambourne A, Yazji NS, Laghari NA:  
Vomiting after ophthalmic anaesthesia. Effects of intraoperative antiemetics and postoperative oral fluid restriction.  
*Anaesthesia* 42: 270-276 (1987)
- [128] Van Wijk MG, Smalhout B:  
A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital.  
*Anaesthesia* 45: 679-682 (1990)
- [129] Wagner D, Pandit U, Voepel-Lewis T, Weber M:  
Dolasetron for the prevention of postoperative vomiting in children undergoing strabismus surgery.  
*Paediatr Anaesth* 13: 522-526 (2003)

- [130] Waldvogel HM:  
Antiemetische Therapie.  
Thieme Stuttgart-New York (1995)
- [131] Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Liu YH, Liao YC:  
The prophylactic effect of dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in women undergoing thyroidectomy: a comparison of droperidol with saline.  
*Anesth Analg* 89: 200-203 (1999)
- [132] Watcha MF, White PF:  
Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention.  
*Anesthesiology* 77: 162-184 (1992)
- [133] White PW, Watcha MF:  
Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment.  
*Anesth Analg* 89: 1337-1339 (1999)
- [134] Wrench LJ, Ward JEH, Walder AD, Hobbs GJ:  
The prevention of postoperative nausea and vomiting using a combination of ondansetron and droperidol.  
*Anaesthesia* 51: 776-778 (1996)
- [135] Wu O, Belo SE, Koutsoukos G:  
Additive anti-emetic efficacy of prophylactic ondansetron with droperidol in out-patient gynecological laparoscopy.  
*Can J Anaesth* 47: 529-536 (2000)
- [136] Zastowny R, Stratmann W, Adams E, Fox M:  
Patient satisfaction and experience with health services and quality of care.  
*Qual Health Care* 3: 50-61 (1995)

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	body mass index
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
H <sub>0</sub>	Nullhypothese
i.v.	intravenös
MAO	Mono-Amino-Oxidase
NMB	neuromuskulärer Block
N.	Nervus
NNT	number needed to treat
NSAID	nichtsteroidale Antirheumatika
p.o.	per os
PON	postoperative nausea
PONV	postoperative nausea and vomiting
POV	postoperative vomiting
TOF	Train-Of-Four
5-HT <sub>3</sub>	5-Hydroxytryptamin <sub>3</sub> -Rezeptor = Serotonin <sub>3</sub> -Rezeptor

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Häufigkeiten von Patienten mit PONV in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden	15
Abb. 2:	Häufigkeiten von Patienten ohne PONV in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden	15
Abb. 3:	Häufigkeiten von Patienten mit Übelkeit nach der Narkose (PON) in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden	17
Abb. 4:	Häufigkeiten von Patienten mit Erbrechen nach der Narkose (POV) in den Untersuchungsgruppen über 24 Stunden	17
Abb. 5:	Inzidenz von Patienten mit zusätzlicher postoperativer antiemetischer Bedarfstherapie	19
Abb. 6:	Inzidenz von Patienten mit relevanter (mindestens leichter) Sedierung im Verlauf des gesamten Beobachtungszeitraums	20

## 8.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Behandlungsgruppen	5
Tab. 2:	Kontraindikationen gegenüber Studien- bzw. Rescuemedikamenten	7
Tab. 3:	Biometrische Daten und potenzielle Risikofaktoren für PONV	13
Tab. 4:	Daten zur Anästhesie und Operation	14
Tab. 5:	Schwere von Übelkeit und Erbrechen nach der Narkose (PONV)	16
Tab. 6:	Inzidenz von Übelkeit nach der Narkose (PON) in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen	18
Tab. 7:	Inzidenz von Erbrechen nach der Narkose (POV) in den verschiedenen Beobachtungszeiträumen	18
Tab. 8:	Inzidenz und Ausprägung von Kopfschmerzen	20
Tab. 9:	Subjektiver Leidensdruck unter PONV im Untersuchungszeitraum	21
Tab. 10:	Gesamtzufriedenheit	21

#### **8.4 Verzeichnis akademischer Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Leipzig:

Adam, Arnold, Berr, Brähler, Emmrich, Göpfert, Hennig, Hofmann, Illes, Klemm, Löffler, Poeggel, Reuter, Rodloff, Rother, Schmidt, Schulz, Seim, Stiehl, Wohlgemuth

in Ulm:

Adler, Beger, Debatin, Dirks, Georgieff, Hannekum, Hautmann, Kächele, Kinzl, Kreienberg, Lang, Ludolph, Mattfeldt, Puhl, Rettinger, Rosenthal, Schuettler, Seidel, Simmet, Sunder-Plassmann, Weber, Zeitler

in München (PJ Augsburg):

Bolte, Harzmann, Witte



## **8.5 Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Leopold Eberhart für die vertrauensvolle Annahme als Doktorand und für die Möglichkeit, die Arbeit unter sehr motivierenden Bedingungen und in großer Freiheit durchführen zu können.

Ich danke ihm besonders für die hilfreiche Durchsicht der Ergebnisse und Manuskripte, für seine konstruktiven Kritiken sowie die motivierende Einführung in Techniken des wissenschaftlichen Arbeitens.

Meiner lieben Frau Ingrid möchte ich für die ausdauernde und konsequente Unterstützung danken, die mir viel Kraft und Selbstvertrauen bei der Erstellung dieser Arbeit gegeben hat.