

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg

**Validierung eines Vorhersagemodells für Übelkeit und
Erbrechen nach Narkosen im Kindesalter
(POVOC-Score)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Hakki Toker aus Istanbul

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg am 19.10.2006

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

Referent: PD Dr. med. Leopold Eberhart

Korreferent: Prof. Dr. med. Michael Tryba

Inhalt

1 Einleitung.....	2
2 Material und Methode.....	5
2.1 Studiendesign.....	5
2.2 Anästhesiologisches Vorgehen und postoperative Überwachung.....	6
2.3 Datenerfassung.....	9
2.4 Datenauswertung und Vorgehen.....	10
2.4.1 Praktikabilität	11
2.4.2 Diskrimination	11
2.4.3 Kalibration.....	12
2.5 Zu prüfende Hypothesen	13
3 Ergebnisse	14
3.1 Präoperativ erhobene Daten	14
3.2 Patientendaten	15
3.3 Diskrimination.....	18
3.4 Kalibration	19
3.5 Risikofaktoren.....	21
3.6 Modifizierte Scores.....	23
3.7 Zuverlässigkeit der präoperativen Risikoabschätzung	30
3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	31
4 Diskussion.....	32
4.1 Wahl des Zielkriteriums	34
4.2 Risikofaktoren für postoperatives Erbrechen bei Kindern.....	34
4.2.1 Positive Anamnese für PONV / Reisekrankheit	34
4.2.2 Alter und Geschlecht	35
4.2.3 Operationsdauer.....	36
4.2.4 Opiatgabe	37
4.2.5 Regionalanästhesieverfahren	39
4.2.6 Antiemetische Wirkung von Propofol.....	39
4.2.7 Anzahl der Risikofaktoren im Vorhersagemodell	40
4.3 Einschränkungen.....	42
4.4 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis	44
5 Zusammenfassung.....	46
6 Literatur	47
7. Anhang.....	51

1. Einleitung

Schon bald nach der ersten öffentlich erfolgreich durchgeführten Narkose durch Thomas Green Morton am 16. Oktober 1846 in Boston wurde auch über Nebenwirkungen berichtet. So werden am 11. Januar 1847 in einem ausführlichen Bericht über Chloroform-Narkosen als Nebenwirkungen Schwindel und Übelkeit bis zum Erbrechen genannt (Brandt 1996). Während viele, insbesondere ernsthafte Komplikationen der Anästhesie im Laufe der Zeit beherrscht werden konnten, bleibt als sog. „little big problem“ das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) nur teilweise beeinflussbar.

PONV ist ein multifaktorielles Geschehen (Mayr und Kerger 1999). Neben der Art des Eingriffs und der Wahl von Narkoseform und –mitteln beeinflussen auch konstitutionelle und genetische Faktoren die Wahrscheinlichkeit des Auftretens.

PONV kann zur Gefährdung des operativen Ergebnisses führen (Kovac 2000). Verlängerte Aufwachraumzeiten und ungeplante stationäre Aufnahme von ambulant geplanten Eingriffen erhöhen die Behandlungskosten (Hill et al. 2000).

Gelegentlich kann es auch zu ernsthaften Komplikationen wie Elektrolytentgleisung und Aspiration kommen. Nicht zuletzt wird die Patientenzufriedenheit und bei Kindern auch die der Eltern negativ beeinflusst (Rose und Watcha 1999).

Eine Modifizierung von Narkoseverfahren (Verzicht auf Lachgas und Neostigmin, zurückhaltender Einsatz von Opioiden, Bevorzugung intravenöser Narkoseverfahren) reduziert die Häufigkeit von PONV. Der Effekt dieser Maßnahmen sollte nicht überbewertet werden, dennoch gelten „niedrig emetogene“ Anästhesietechniken als Teil einer multimodalen Strategie gegen PONV (Tramèr 2004).

Als weitere Bausteine für eine solche antiemetische Gesamtstrategie können bestimmter Antiemetika appliziert werden, deren Wirkung gut belegt ist (Gan et al. 2003). Mögliche Nebenwirkungen und Kostengründe sprechen jedoch gegen einen undifferenzierten Einsatz dieser Medikamente und für eine zielgerichtete Prophylaxe bei Patienten mit einem erhöhten Risiko.

Die Entwicklung von validierten Vorhersagescores für Übelkeit und Erbrechen nach Anästhesien ist daher in mehrfacher Hinsicht nützlich. Zum einen können Risikogruppen identifiziert werden, die von einer ausreichenden medikamentösen Prophylaxe profitieren können, während Patienten mit einem geringen PONV-Risiko nicht unnötig therapiert werden müssen. Dadurch ökonomisiert man den Einsatz dieser Therapeutika und kann somit Antiemetika bedingte Nebenwirkungen verringern (Tramèr 2001). Zum anderen ist erst durch eine valide Klassifizierung die vergleichende Untersuchung von antiemetischen Strategien möglich auch ohne dass in jeder Studie erneut mit einer Placebogruppe gearbeitet werden muss (Roewer und Apfel 2001).

Für erwachsene Patienten wurden daher verschiedene Vorhersagemodelle entwickelt (Palazzo und Evans 1993; Koivuranta et al. 1997; Apfel et al. 1998 a und 1998 b; Apfel et al. 1999; Sinclair et al. 1999), die hinreichend validiert sind und den sinnvollen Einsatz einer antiemetischen Prophylaxe erlauben.

Da Vorhersagekriterien dieser Modelle jedoch nicht auf das pädiatrische Patientenkollektiv übertragbar sind (Eberhart, Morin et al. 2004), entwickelten Eberhart, Geldner et al. (2004) mit dem POVOC-Score erstmals auch für diese Patientengruppe ein im Klinikalltag praktikables Vorhersagemodell, das an weiteren 600 Patienten der selben Grundgesamtheit validiert wurde.

Der Score setzt sich aus 4 Parametern zusammen:

- OP-Dauer \geq 30 Minuten
- Alter \geq 3 Jahren
- Strabismus-Operation
- Vorliegen von Reisekrankheit und PONV beim Patienten und/oder Eltern/Geschwistern des Patienten.

Die erwartete Inzidenz für postoperatives Erbrechen (PE) beträgt dabei 9%, 10%, 30%, 55% und 70% bei Vorliegen von 0 – 4 dieser Risikofaktoren.

Der POVOC-Score wird am Evangelischen Krankenhaus in Oberhausen routinemäßig erhoben. Im Rahmen eines Qualitätsmanagementprogramms der Klinik wurden die anonymisierten Daten von 524 kinderchirurgischen Patienten im Zeitraum von September 2004 bis März 2005 erfasst. Die Erfassung der

Daten erfolgte im Routinebetrieb ohne jegliche Modifikation der bestehenden Anästhesiestandards.

Ziel dieser Untersuchung ist, den POVOC-Score hinsichtlich Validität und Übertragbarkeit zu prüfen.

Die Qualität der Vorhersage wird dabei anhand dreier üblicher Kriterien evaluiert:

- Handhabung in der klinischen Praxis
- Diskriminationsfähigkeit
- Kalibration

Zusätzlich werden weitere Faktoren, die in der POVOC-Studie einen gewissen prädiktiven Wert gezeigt hatten, untersucht.

Daraus ergeben sich folgende konkrete Fragestellungen:

1. Ist der POVOC-Score in der klinischen Praxis anwendbar?
2. Liegt die Diskriminationsfähigkeit, das heißt, die Vorhersagekraft, des Scores, einen individuellen Patienten mit PE von einem Patienten ohne PE zu unterscheiden, in einem Bereich, der klinisch relevant ist (z.B. über 70%)?
3. Zeigt der POVOC-Score eine brauchbare Kalibrationscharakteristik, das heißt, stimmen die vorhergesagten Häufigkeiten mit den tatsächlich beobachteten PE-Inzidenzen überein und zeigt sich eine lineare Zunahme der PE-Inzidenz mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren?

2. Material und Methode

2.1 Studiendesign

Mit einem gültigen positiven Votum der Ethikkommission der Universität Ulm und mit dem Einverständnis der Patientenelementern wurden zwischen dem 1. September 2004 und dem 31. März 2005 insgesamt 673 Patienten in einer Verlaufsbeobachtung erfasst. Dies geschah im Rahmen einer routinemäßigen Evaluation und anonymisierten Datenerhebung des postoperativen Verlaufs unserer Patienten.

In die Auswertung wurden 524 Kinder zwischen 0 und 16 Jahren einbezogen, die sich einem elektiven oder notfallmäßigen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten.

Die Eingriffe decken ein großes Spektrum kinderchirurgischer Eingriffe ab (Neugeborenenchirurgie, urologische, orthopädische und traumatologische Eingriffe, Viszeralchirurgie) mit einem hohen Anteil ambulanter Operationen.

Kinder, die antiemetisch wirksame Medikamente erhalten und bereits präoperativ Erbrechen aufgewiesen hatten, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Patientenkriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Kinder und Jugendliche (0-16 J.)• ASA I – III• Elektive und nicht-elektive Eingriffe• Ambulante und stationäre Patienten• Allgemeinanästhesie mit volatilen Anästhetika
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Verwendung von Antiemetika prä- oder intraoperativ• Bestehendes Erbrechen präoperativ• Postoperativ belassene Magensonde• Postoperative Nachbeatmung• Ausgedehnte abdominelle Eingriffe, die einen postoperativen Subileus erwarten lassen

2.2 Anästhesiologisches Vorgehen und postoperative Überwachung (Standards Kinderanästhesie)

Die Daten für die vorliegende Untersuchung wurden nach Zustimmung der Eltern anonymisiert erhoben. Das routinemäßige Vorgehen für Operation und

Narkose wurde dabei in keiner Weise geändert. Nachfolgend soll kurz das an unserem Haus übliche und standardisierte anästhesiologische Vorgehen bei Kindernarkosen beschrieben werden:

Bei elektiven Eingriffen ist die Zufuhr klarer Flüssigkeiten bis 2 Stunden vor dem Eingriff erlaubt, feste Nahrung und Milch können bis 6 Stunden vor Narkosebeginn zu sich genommen werden. Säuglinge dürfen bis 4 Stunden vor dem operativen Eingriff noch Milch erhalten.

Bei Notfalleingriffen wird die Einhaltung der Nüchternzeiten angestrebt, die Narkoseeinleitung jedoch zur Vermeidung von Regurgitation und Aspiration als „rapid sequence induction“ (RSI) durchgeführt (zügige Intubation nach Relaxierung ohne Zwischenbeatmung und Durchführung des Krikoiddrucks).

Säuglinge bis zum 7. Lebensmonaten erhalten keine Prämedikation, alle anderen Kinder werden mit Midazolam per os prämediziert (0,5 mg/kg KG, maximal 15 mg einer geschmackskorrigierten Lösung) 20 bis 40 Minuten vor Narkoseeinleitung. Standardmäßig erfolgt die Narkoseeinleitung nach Einschleusung in den Operationssaal mit Sevofluran über eine Maske, initial mit 8 Vol% in 100% Sauerstoff. Nach Erreichen der erforderlichen Narkosetiefe und Anlegen einer Venenverweilkanüle (24 – 22 G) erfolgt die endotracheale Intubation oder die Platzierung einer Larynxmaske ohne Verwendung von Muskelrelaxantien. Vor der endotrachealen Intubation kleiner Säuglinge wird die Narkose durch zusätzliche Gabe von 2-3 mg/kg Propofol vertieft.

Bei größeren Kindern wird auf Wunsch eine intravenöse Einleitung durchgeführt. Vor der Einleitung mit 3 mg/kg KG Propofol i.v. werden 0,02 mg/kg Alfentanil oder 0,002 mg/kg Fentanyl i.v. appliziert. Nach Präoxygenisierung und adäquater Maskenbeatmung wird die Larynxmaske platziert oder nach Relaxation mit 0,06 mg/kg Atracurium die endotracheale Intubation durchgeführt.

Nicht nüchterne Kinder erhalten eine intravenöse Narkoseeinleitung, die Muskelrelaxation wird nach ausreichender Präoxygenierung mit 0,8 mg/kg Rocuronium durchgeführt und das Kind ohne Zwischenbeatmung nach den Standards der RSI intubiert.

Nach endotrachealer Intubation wird bei allen Kindern der Magen mittels Magensonde abgesaugt, die Magensonde anschließend entfernt.

Nach Möglichkeit erfolgt in Narkose die Anlage einer Regionalanästhesie (Peniswurzelblock, Ilioinguinalblock, Kaudalanästhesie) mit Ropivacain. Für Peniswurzelblock und Ilioinguinalblock werden 0,2 ml/kg KG Ropivacain 0,75% (= 1,5 mg/kg) verwendet. Die Kaudalanästhesie erfolgt mit 1 ml/kg KG Ropivacain 0,2% (= 2 mg/kg) und zusätzlich 2 µg/kg KG Clonidin als Additiv bei Kindern über 6 Monaten.

Intraoperativ erhalten alle Kinder ein Nichtopioid-Analgetikum: Paracetamol (15-25 mg/kg in Kombination mit Kodein als Suppositorium, alternativ 15 mg/kg i.v.). Bei orthopädischen Eingriffen und wenn eine antiphlogistische Wirkung erwünscht ist, wird Diclofenac 1 mg/kg oder Ibuprofen 10 mg/kg, bei größeren Eingriffen Metamizol 15 mg/kg i.v. verwendet.

Wenn stärkere postoperative Schmerzen zu erwarten sind, wird etwa 20 Minuten vor dem Operationsende Piritramid in einer Dosierung von 0,06 – 0,1 mg/kg injiziert.

Die Narkose wird aufrechterhalten mit einem Inhalationsanästhetikum (Sevofluran 1,8 – 2,0 Vol% oder Desfluran 4,0 – 4,5 Vol% endexpiratorisch) in einem Sauerstoff/Luft-Gemisch (FiO₂ 0,5), alternativ mit Propofol über eine Infusionspumpe (5 – 10 mg kg⁻¹ h⁻¹). Intraoperativ erfolgt die Analgesie mit Remifentanil in einer Dosierung von 0,1-0,25 µg kg⁻¹ min⁻¹.

Die Infusionsmenge ist gewichtsadaptiert und berücksichtigt das Flüssigkeitsdefizit durch das präoperative Fasten sowie intraoperative Flüssigkeitsverluste (z.B. Verluste über die Verdunstung bei einer Laparotomie).

Nach Narkoseausleitung wird bei Anzeichen von postoperativer Unruhe 1 mg/kg KG Propofol injiziert, wenn sichergestellt ist, dass eine ausreichende Analgesie besteht. Gegebenenfalls wird diese Dosis wiederholt.

Die Patienten werden im Aufwachraum bis zum vollständigen Erwachen pulsoximetrisch überwacht. Zur postoperativen Schmerztherapie stehen hier die für die intraoperative analgetische Prophylaxe beschriebenen Analgetika zur Verfügung. In der Regel kommt primär Piritramid zum Einsatz (0,05 mg/kg KG

Einzelndosis). Diese Dosis kann bei Bedarf wiederholt werden. Das an unserem Haus durchgeführte Analgesieschema ist in Tab. 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Perioperatives Analgesieschema für Kinder

Präoperativ	Nach Narkoseeinleitung rektal Paracetamol / Kodein.
Intraoperativ	Remifentanil-Infusion Regionalanästhesie (Kaudalanästhesie, Ilioinguinalblock, Peniswurzelblock) Alternativ: Piritramid 0,08 - 0,1 mg/kg KG i.v. vor OP-Ende
Postoperativ	Die postoperative Schmerztherapie wird bei stationären Kindern im Postoperativen Verlegungsbogen für die ersten 24 postoperativen Stunden festgelegt. <ul style="list-style-type: none">• Leichte Schmerzen: z.B. Leistenhernie, Vorhautplastik → 6 - 8 stdl. Paracetamol/Kodein (Supp. oder Saft); b. B. zusätzlich Piritramid 0,05 mg/kg KG als Kurzinfusion• Stärkere Schmerzen: Basisanalgesie mit Ibuprofen oder Diclofenac 8 - 12 stdl. Zusätzlich entweder Piritramid 0,05 mg/kg KG als Kurzinfusion b.Bed. oder als PCA• Bei nicht ausreichender Analgesie zusätzlich Metamizol 6 stdl. oral/i.v. (Tageshöchstdosis: 60 mg/kg)

Ambulante Kinder werden nach klinischer Beurteilung von Kreislauf, Atmung und Bewusstsein nach 1 – 3 Stunden aus dem Aufwachraum entlassen, wenn sie keine Schmerzen haben und frei von Schwindel und Übelkeit/Erbrechen sind. Orale Flüssigkeitsaufnahme ist erlaubt, sobald die Kinder ausreichend wach sind. Feste Nahrung erhalten ambulante Kinder nicht vor Entlassung, stationäre Kinder erst, wenn sie klare Flüssigkeiten gut vertragen haben.

Zur Therapie des postoperativen Erbrechens wird Dimenhydrinat verordnet (40 mg für Säuglinge ab 6 kg und Kleinkinder; 70 mg für Schulkinder bis 13 Jahre, 150 mg für ältere Kinder). Bei weiter bestehendem Erbrechen wird Granisetron verabreicht (0,02 mg/kg).

2.3 Datenerfassung

Anamnestiche Angaben hinsichtlich vorausgegangenem postoperativen Erbrechen und Reisekrankheit wurden mittels eines standardisierten Fragebogens im Rahmen der Prämedikationsvisite erhoben.

Neben der üblichen Anästhesiedokumentation mit Malena[®] IIb (Mediaform) wurde zur Erfassung der Daten für jeden Patienten ein zusätzliches Formblatt angelegt (Abb. 1).

The screenshot shows a software window titled "Datenmaske" with a close button (X) in the top right corner. The form is organized into several sections:

- Personal Data:** Lfd. Nr., OP-Nr., Init, Alter (J.), Gewicht (kg), and Geschlecht (radio buttons for männl. and weibl.).
- Medical History:** Amb., Notfall (nicht nüchtern), Fasten (Std), and Reisekrankheit (radio buttons for Ja, Nein, ?).
- Procedure:** Eingriff (text field), OP-Dauer (Min), and Anäst.-Dauer (Min).
- PONV Prophylaxis:** Radio buttons for Fortecortin, Dimenhydrat, Granisetron, and Sonstiges.
- Anesthesia:** Radio buttons for ITN, LM, and Maske (Spontan/ass.).
- Analgesics Intraop.:** Radio buttons for Ultiva-P, Sufenta, Ketamin (mg), Fentanyl (µg), Rapifen (mg), Dipidolor (mg), Metamizol, PCT/Codein-Supp., and Diclo/Ibu.
- Regional Anesthesia:** Radio buttons for IIB, PWB, PWB+IIB, Kaudal, and Sonstiges.
- Postoperative Analgesics:** Radio button for Dipidolor (mg).
- Trinken nach:** Text field and "Min" label.
- Essen nach:** Text field and "Min" label.
- Freitext:** A large text area for additional notes.
- PONV Section:** Radio button for PONV, and three rows for "Erstes Erbrechen (Min.)", "Zweites Erbrechen (Min.)", and "Drittes Erbrechen (Min.)", each with a "Übelkeit" checkbox and a text field.
- Therapie:** Radio buttons for Dimenhydrat, Granisetron, and Sonstiges.
- Buttons:** "Speichern", "Abbruch", and "Abschluss".

Abbildung 1: Formblatt zur Erfassung der Patientendaten

Darin wurden neben den anonymisierten Patientendaten Angaben zu Anästhesieverfahren, durchgeführter Operation, präoperativer Nüchternheit und ambulantem Status erfasst. Insgesamt umfasste die Datendokumentation 42 Parameter, darunter primär natürlich auch die Risikofaktoren, die im POVOC-Score als relevant für die Vorhersage von postoperativem Erbrechen

identifiziert werden konnten. Im Aufwachraum und später auf Station wurden Übelkeit/Erbrechen, Opiatgabe sowie die erste orale Flüssigkeits- bzw. Nahrungsaufnahme für die Dauer von 24 Stunden erfasst. Am 1. postoperativen Tag wurde eine standardisierte postoperative Visite durch den Untersucher durchgeführt und durch Befragung von Patienten bzw. Eltern, Pflegepersonal sowie Aufzeichnungen der Krankenakte vervollständigt. Bei ambulanten Kindern wurde die Befragung fernmündlich vorgenommen.

Die Daten wurden in Excel 2003™ (Microsoft) erfasst.

Tabelle 3: Erfasste Risikofaktoren

Individuelle Faktoren

Alter
Gewicht
Geschlecht
PONV in der Anamnese (Pat., Eltern, Geschwister)
Reisekrankheit in der Anamnese

Anästhesiologische und operative Faktoren

Präoperative Nüchternheit
Notfalleingriff/elektiv
Ambulant/Stationär
Narkosedauer
OP-Art und OP-Dauer
Einleitungsform, Einleitungsmittel
Narkoseart, Narkosemittel
Analgetika, Dosierung
Gabe von Propofol gegen postoperative Unruhe

Postoperative Faktoren

Postoperativ gegebene Opiatanalgetika
Postoperative Nüchternheit, Zeitpunkt und Art der ersten oralen Aufnahme

2.4 Datenauswertung und Vorgehen

Übelkeit ist ein subjektives Gefühl, für das es keine standardisierten Messverfahren gibt (Apfel et al. 1998 b). Säuglinge und kleinere Kinder sind zudem gar nicht in der Lage, verlässliche Angaben über Vorhandensein und Ausmaß von Übelkeit zu machen. Aus diesem Grund wurde postoperatives Erbrechen als objektives Zielkriterium definiert zumal auch der POVOC-Score primär dieses Zielkriterium vorhersagt. Erfasst wurde jede Episode von Erbrechen, wobei sowohl die Patienten als auch die Eltern gezielt danach befragt wurden.

2.4.1 Praktikabilität

Die Praktikabilität des Scores wird rein deskriptiv beurteilt. Dabei interessiert insbesondere der zeitliche Aufwand, um die anamnestischen Angaben über vorausgegangene PONV und Reisekrankheit zu erfragen. Darüber hinaus wird abgeschätzt, inwieweit tatsächlich vollständige Angaben über Familienmitglieder oder auch den Patienten vollständig erfasst werden können.

Schließlich wird die Zuverlässigkeit der präoperativ vorgenommenen Einschätzung bezüglich Operationsdauer und Opiatanalgetikabedarf beurteilt.

2.4.2 Diskrimination gemessen anhand einer „Receiver operating characteristic“-Kurve (ROC-Kurve)

Für jeden Patienten wurde mit Hilfe des von Eberhart und Mitarbeitern beschriebenen vereinfachten POVOC-Risikoscores das individuelle Risiko für das Auftreten von postoperativem Erbrechen (PE) berechnet. Dieses wurde mit dem tatsächlichen Auftreten von PE in Beziehung gesetzt. Um eine Aussage für die Diskriminationsleistung des Vorhersageinstruments zu erhalten, wurde eine ROC (ROC = receiver operating characteristic) konstruiert (Hanley und McNeil 1982). Dieses Diagramm erhält man, indem für jeden Vorhersagewert der sich daraus ergebende Anteil an „richtig krank“ klassifizierter Patienten (Sensitivität) gegen die Rate an fälschlich „krank“ vorhergesagten Fällen (1 - Sensitivität) aufgetragen wird. Die Fläche unter dieser ROC-Kurve (AUC = „area under the curve“) widerspiegelt in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind, das postoperativ erbricht, einen höheren POVOC-Score hat als ein Kind, das frei von PE bleibt. Sie ist ein Maß für die Vorhersagekraft eines Prognosesystems. Die Diskrimination stellt somit ein Instrument dar, mit dem die Anwendung eines Vorhersageinstruments für einen individuellen Patienten evaluiert werden kann.

Für die Interpretation der erhaltenen Wahrscheinlichkeit ist wichtig zu wissen, dass die a priori-Wahrscheinlichkeit bereits bei 50% liegt. Dies entspricht genau der „Vorhersagekraft“ einer Zufallsvorhersage (z.B. Wurf einer Münze). Die

ROC-Kurve einer solchen Zufallsvorhersage beträgt somit 0,5 und wäre genau die der Winkelhalbierenden in einem ROC-Diagramm.

Die Fläche unter der ROC-Kurve für PE mit dem jeweiligen 95%-Konfidenzintervall wurde mit dem Statistikprogramm JMP 5.1 (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, NC, USA 27513) berechnet. Schließt die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls den Wert 0,5 nicht mit ein, so wird das Ergebnis als statistisch signifikant bezeichnet.

2.4.3 Kalibration

Als weiteres Evaluationselement wurde eine Analyse der Kalibrationsfähigkeit des POVOC-Scores durchgeführt. Dafür werden die vorhergesagten Inzidenzen des Scores (beim POVOC-Score ist dies für das Vorliegen von keinem, 1, 2, 3 bzw. 4 Risikofaktoren 9%, 10%, 30%, 55% und 70%) den tatsächlich aufgetretenen Inzidenzen an PE gegenübergestellt. Berücksichtigt man weiterhin die Zahl der zugrunde liegenden Fälle der sich so ergebenden Korrelation, kann eine gewichtete Regression berechnet werden. Die für die Bewertung der Kalibrationseigenschaften relevante Größe ist die Geradengleichung. Die Kalibration ist perfekt, wenn die Steigung der Geraden gleich 1 ist und der Versatz auf der y-Achse Null beträgt ($y = 1,0 \cdot x + 0$).

Die Kalibration sagt aus, wie gut die vorhergesagten Inzidenzen mit den tatsächlich beobachteten Häufigkeiten übereinstimmen oder ob die Häufigkeiten über- bzw. unterschätzt werden. Darüber hinaus soll eine möglichst monotone Beziehung zwischen zunehmender Zahl der Risikofaktoren und der tatsächlich beobachteten PE-Inzidenz bestehen.

Die Kalibration ist somit dann entscheidend, wenn beispielsweise Entscheidungen getroffen werden sollen, ab welchem Scorewert routinemäßig Antiemetika gegeben werden sollen.

2.5 Zu prüfende Hypothesen

- **Handhabung:** Der Risikoscore von Eberhart ist in der klinischen Praxis gut handhabbar, die Risikofaktoren lassen sich ohne größeren Zeitaufwand erheben.
- **Diskriminationsfähigkeit:** Die Nullhypothese besagt, dass das Auftreten von postoperativem Erbrechen (PE) bei Kindern nicht besser vorhergesagt wird als der Zufall. Diese Nullhypothese wird dann verworfen, wenn das 95%-Konfidenzintervall der AUC der ROC-Kurve für PE den Wert von 0,5 nicht mit einschließt. Die Vorhersagekraft des Scores ist im vorliegenden Evaluationsdatensatz genauso gut wie im Kontrolldatensatz der Scoreautoren. Diese Hypothese wird dann abgelehnt, wenn das AUC-Konfidenzintervall der ROC-Kurve für PE den AUC-Wert aus der Publikation von Eberhart (AUC=0,72) nicht mit einschließt.
- **Kalibration:** Auf Grund des POVOC-Scores vorhergesagte Inzidenzen stimmen gut mit den tatsächlich beobachteten Häufigkeiten überein. Dies ist dann der Fall, wenn die Steigung der Regressionsgerade nahezu 1 beträgt und der Versatz auf der y-Achse möglichst nahe dem Nullpunkt liegt.

3. Ergebnisse

Von September 2004 bis März 2005 wurden in der Kinderchirurgischen Klinik 673 Kinder in Allgemeinanästhesie operiert. 524 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (Tab. 1), 149 Patienten wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen (Ausschlusskriterien s. Tab. 4).

Tabelle 4: Ausschlussgründe für die Validierungsstudie

	Anzahl
Gesamtzahl Eingriffe in Allgemeinanästhesie vom 1.9.04-31.3.2005	673
Größere abdominelle Eingriffe, Magensonde, Nachbeatmung	66
Präoperative Übelkeit, Erbrechen	26
Antiemetisch wirksame Medikamente präoperativ	15
Unvollständige Unterlagen	42
Verbleibende Patienten	524

3.1 Präoperativ erhobene Daten

Die Ergebnisse der präoperativen Befragung hinsichtlich vorausgegangener positiver Anamnese von PONV und Reisekrankheit sind in Tab. 5 aufgeführt. Bei 21,2% aller Patienten war PONV bei mindestens einem Familienmitglied angegeben worden, 46 Patienten (8,8%) hatten nach vorausgegangenen Anästhesien PONV erlitten. Die Erhebung dieser Daten war zeitlich nicht aufwändig und nahm nicht mehr als ein bis zwei Minuten in Anspruch. Jedoch waren bei ca. 5 % der Patienten die Informationen nur unvollständig, wenn z. B. PONV beim nicht anwesenden Elternteil nicht bekannt war oder überhaupt keine Angaben gemacht werden konnten (wie bei Adoptiv- oder Pflegekindern). In diesen Fällen wurde dann für die Berechnung des POVOC-Scores davon ausgegangen, dass hinsichtlich dieses Risikofaktors kein erhöhtes Risiko für das Kind vorlag.

Tabelle 5: Positive Anamnese für PONV bzw. Reisekrankheit [Anzahl (%)]

Positive Anamnese / Reisekrankheit	160 (30,5)
Reisekrankheit	37 (7,1)
Frühere PONV beim Patienten	46 (8,8)
PONV beim Vater	16 (3,1)
PONV bei der Mutter	92 (17,6)
PONV bei Geschwistern	29 (5,5)
PONV bei mindestens einem Familienmitglied	111 (21,2)
PONV in der Anamnese <i>und</i> Reisekrankheit	14 (2,7)

3.2 Patientendaten

Die Art der durchgeführten operativen Eingriffe zeigt Tab. 6. Die biometrischen Daten sowie Angaben anästhesiologischer Vorgehen sind in Tab. 7 aufgeführt.

Die Zahl der erfassten Patienten (bezogen auf den Validierungsdatensatz), Alter, Geschlecht, OP- und Anästhesiedauer sind in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar.

Zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika gab es jedoch hinsichtlich Narkoseverfahren und Art der Operation. So entsprechen nur etwa 40% der in der POVOC-Studie erfassten Eingriffe dem OP-Profil an unserem Haus (Tab. 6). Notfalleingriffe machen mit 49 Patienten 9,4% der Fälle aus, die Eberhart-Studie beschränkt sich dagegen auf elektive Eingriffe.

Große Unterschiede gab es auch in der Anwendung von Propofol. Während im Evaluationsdatensatz bei 13,7% der Patienten Propofol angewendet wurde, erhielten 379 Patienten (72,3%) in unserer Untersuchung Propofol intra- oder postoperativ (zur Einleitung, Narkosevertiefung, gegen postoperative Agitationszustände).

Tabelle 6: Art der durchgeführten Eingriffe bei 524 untersuchten Patienten

Eingriffsart	Anzahl (%)
Herniotomien (Leiste/Nabel)	106 (20,2)
Endoskopische abdominale Eingriffe	45 (8,6)
Kleine oberflächliche Eingriffe (Laser, Exzision, Inzision)	105 (20,0)
Kleine urologische Eingriffe, Hypospadie	86 (16,4)
Endoskopie gastrointestinal, anale Eingriffe	79 (15,1)
Traumatologie, kleine orthopädische Eingriffe	78 (14,9)
Versorgung thermischer Verletzungen	15 (2,9)
Sonstiges (Otopexie, orale Eingriffe, Bronchoskopie)	10 (1,9)

Tabelle 7: Patientendaten von 524 ausgewerteten Kindern der Validierungsstudie im Vergleich mit den entsprechenden Daten der POVOC-Studie (Evaluations- und Validierungsdatensatz)

	Vorliegender Validierungsdatensatz	POVOC-Studie (Eberhart 2004)
Gesamtzahl der Patienten [n]	524	1257
Jungen [n (%)]	376 (71,8)	796 (63,3)
Mädchen [n (%)]	148 (28,2)	461 (36,7)
Alter in Jahren [MW (SD; Median)]	4,8 (4,5;3,5)	6 J. (4;9)
Gewicht in kg [MW (SD; Median)]	21,9 (18;16)	20 kg (16;31)
Ambulant [n (%)]	206 (39,3)	-- (nur stationär)
Notfall [n (%)]	49 (9,4)	-- (nur elektiv)
Präop. Nüchternzeit in Std. (Median)	4	--
OP-Dauer in Min. [MW (SD; Median)]	43 (36; 30)	40 (20; 70)
Narkosedauer in Min.[MW (SD; Median)]	75 (41; 65)	60 (45; 90)
Atemwege [n (%)]		
Intubation	441 (84,1)	655 (52,1)
Larynxmaske	76 (14,5)	424 (33,7)
Sonstiges (Maske)	7 (1,3)	178 (14,2)
Einleitung [n (%)]		
Maskeneinleitung	386 (73,6)	289 (23)
i.v.-Gesamt	138 (26,3)	968 (77)
i.v.-Einleitung Propofol	133 (25,4)	519 (53,6 von 968)
Methohexital/Thiopental	3 (0,6)	446 (46,1 von 968)
i.v.-Einleitung Ketamin „rapid sequence induction“	2 (0,4) 49 (9,4; 35,5% aller i.v.-Einleitungen)	3 (0,3 von 968) -- (nur elektiv)
Aufrechterhaltung der Narkose [n (%)]		
Sevofluran intraop.	434 (83,0)	165 (13,1)
Desfluran intraop.	85 (16,2)	263 (20,9)
Halothan / Isofluran / Enfluran	--	724 (57,7)
Propofol gesamt	379 (72,3)	172 (13,7)
Propofol intraop.	204 (38,9)	--
Propofol postop.	77 (14,7)	--
Opiatgabe [n (%)]		
Keine intraoperative Opiatgabe	7 (1,3)	399 (31,7)
Opiat (Fentanyl, Alfentanil, Piritramid)	296 (56,5)	
Opiat und/oder Kodein	434 (82,8)	
Kodein (in Komb. mit Paracetamol)	264 (50,4)	
Remifentanyl	476 (90,8)	68 (5,4)
Fentanyl	85 (16,2)	287 (22,8)
Alfentanil	23 (4,4)	503 (40,9)
Piritramid gesamt	260 (49,6)	
Piritramid intraop.	247 (47,1)	
Piritramid postop.	42 (8,0)	
Piritramid und/oder Kodein	408 (77,9)	
Nichtopioidanalgetika intraop. [n (%)]		
Paracetamol ohne Kodein	9 (1,7)	
Paracetamol mit Kodein	264 (50,4)	
Metamizol	24 (4,6)	
Diclofenac/Ibuprofen	26 (5,0)	
Ketamin	10 (1,9)	
Regionalanästhesie [n (%)]	171 (32,6)	238 (18,9)
Ilioinguinalblock, Peniswurzelblock, sonst. peripheren Blockaden	145 (27,7)	189 (15)
Kaudalanästhesie	26 (5,0)	49 (3,9)
Postop. Nüchternheit (flüssig/fest) in Min. [Median]	75 / 240	

Abkürzungen: Std. = Stunden; Min. = Minuten; intraop. = intraoperativ; postop. = postoperativ

Von den 524 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, trat bei 106 Patienten (20,2%) innerhalb von 24 Stunden nach Narkoseende ein- oder mehrmaliges Erbrechen auf (gegenüber 31,1% in der Evaluationsstudie).

Abb. 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve, in der für die ersten 24 Stunden der Anteil der Kinder aufgetragen ist, die zu einem gegebenen Zeitpunkt nicht erbrochen haben. Die Kurve zeigt, dass erstmaliges Erbrechen zu einem hohen Prozentsatz in den ersten 4 Stunden auftritt, während im späteren Verlauf das Risiko, erstmals PE zu erleiden, deutlich niedriger ist. Lediglich bei 26 von 106 Kindern (24,5%) tritt PE erstmals nach diesem Zeitpunkt auf. Diese Ergebnisse decken sich gut mit denen bei erwachsenen Patienten (Apfel et al. 2002).

Anteil der Kinder mit Erbrechen

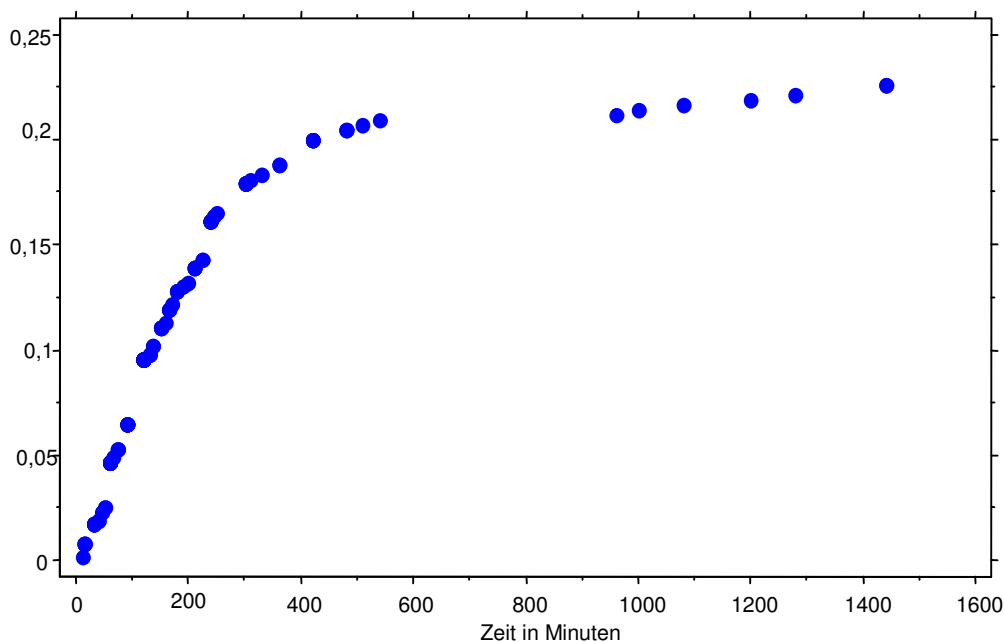


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve. Anteil der Kinder, die zu einem gegebenen Zeitpunkt erbrochen haben

Von denjenigen Kindern, die einmal erbrochen haben, trat erneutes Erbrechen innerhalb des Beobachtungszeitraums bei 47 Patienten (44,3% der Kinder mit PE) auf.

3.3 Diskrimination

Da an unserem Hause keine Strabismus-Eingriffe durchgeführt werden, konnten nur 3 POVOC-Kriterien zur Risikoklassifizierung verwendet werden: Alter ≥ 3 Jahre, OP-Dauer ≥ 30 Minuten und Reisekrankheit/vorausgegangene PONV in der Anamnese. 52,7% aller Kinder hatten keinen oder nur einen Risikofaktor, 47,3% wiesen zwei oder drei Risikofaktoren auf. Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Risikogruppen sowie die Erbrechenshäufigkeit in jeder Score-Gruppe zeigt Tab. 8.

Tabelle 8: Inzidenz von postoperativem Erbrechen (PE) bei Vorhandensein von 1 – 3 POVOC-Kriterien bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie.

POVOC-Score	n	%	n PE	% PE
0	87	16,6	3	3,4
1	189	36,1	22	11,6
2	170	32,4	48	28,2
3	78	14,9	33	42,3
Summe	524	100	106	20,2

Abb. 3 zeigt die ROC-Kurve für den modifizierten POVOC-Score mit nur drei Vorhersageparametern (ohne Strabismus-Operation). Die Fläche unter dieser Kurve (AUC) beträgt 0,72 und ist damit gleich hoch wie im Evaluationsdatensatz.

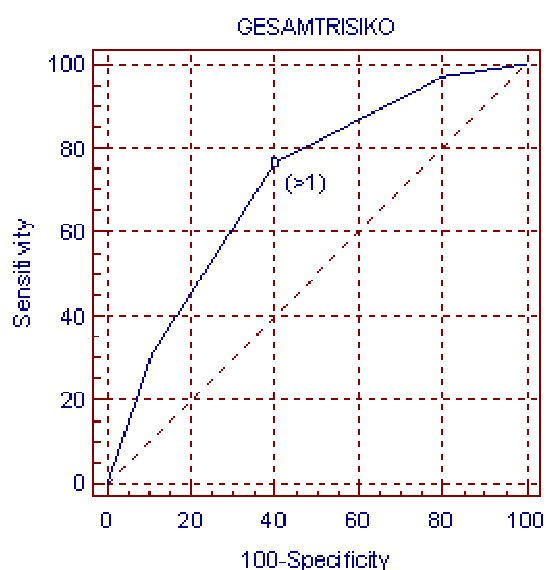


Abbildung 3: ROC-Kurve für den modifizierten POVOC-Score mit den Parametern Alter ≥ 3 Jahre, OP-Dauer ≥ 30 Minuten und PONV/Reisekrankheit in der Anamnese bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie (Validierungsdatensatz)

Zum Vergleich sind in Tab. 9 die beiden Kurveneigenschaften einander gegenüber gestellt.

Tabelle 9: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie (Validierungsdatensatz) im Vergleich zum POVOC-Evaluationsdatensatz.

	Vorliegender Validierungsdatensatz	Evaluationsdatensatz aus der Studie von Eberhart et al.
AUC	0,72	0,72
SD	0,03	0,03
95%-KI	0,68 – 0,76	0,68 – 0,77

Das 95%-Konfidenzintervall der AUC der ROC-Kurve für PE schließt den Wert von 0,5 nicht mit ein. Somit ist der Vorhersagewert des POVOC-Scores besser als der Zufall.

Die Fläche unter der ROC-Kurve für PE in unserer Untersuchung beträgt wie im Evaluationsdatensatz 0,72. Das bedeutet, dass der Score das Auftreten von PE trotz des Fehlens des vierten Risikofaktors im Validationsdatensatz (Strabismus-Operationen) in beiden Untersuchungen gleich gut voraussagt.

3.4 Kalibration

Die Erbrechenshäufigkeit für das Vorhandensein von 0 – 3 in unserem Hause erhobene POVOC-Kriterien gibt Tab. 10 wieder. Sie beträgt 3,4%, 11,6%, 28,2% und 42,3% für 0, 1, 2 und 3 Risikofaktoren. Die entsprechenden Inzidenzen der POVOC-Studie liegen im 95%-Konfidenzintervall des Validierungsdatensatzes, lediglich die PE-Inzidenz für 3 Risikofaktoren überschreitet im Evaluationsdatensatz mit 55% gerade die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.

Tabelle 10: Vergleich der Erbrechensinzidenzen der Validierungsstudie mit denen der Evaluationsstudie von Eberhart bei Vorliegen von 0 – 3 Risikofaktoren.

POVOC-Score	% PE	95%-KI	%PE Eval.
0	3,4	0,7-9,7	9
1	11,6	7,4-17,1	10
2	28,2	21,6-35,6	30
3	42,3	31,2-54,0	55

Abkürzungen: PE = Postoperatives Erbrechen; KI = Konfidenzintervall

Werden die aufgrund des POVOC-Scores erwarteten Inzidenzen für postoperatives Erbrechen (PE) gegen die tatsächlich gefundenen Inzidenzen in unserer Studie aufgetragen, ergibt sich folgende Kalibrationskurve (Abb. 4). Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt 0,78, die Regressionsgerade schneidet die y-Achse bei 2,37. Zwischen den erwarteten Wahrscheinlichkeiten und den tatsächlichen Erbrechensinzidenzen gibt es eine sehr deutliche Korrelation ($r^2=0,94$).

Eine Steigung der Regressionsgeraden unter 1 bedeutet, dass der POVOC-Score das Risiko für die Kinder der vorliegenden Untersuchung etwas unterschätzt. Der geringe Versatz zur y-Achse bedeutet, dass zumindest bei kleinem vorhergesagten Risiko eine gute Deckung der vorhergesagten und tatsächlichen PE-Inzidenzen besteht. Damit gilt die 3. Hypothese als bestätigt, d.h. die Wahrscheinlichkeit eines Patienten, PE zu entwickeln, kann in beiden Untersuchungsgruppen als vergleichbar genau beurteilt werden.

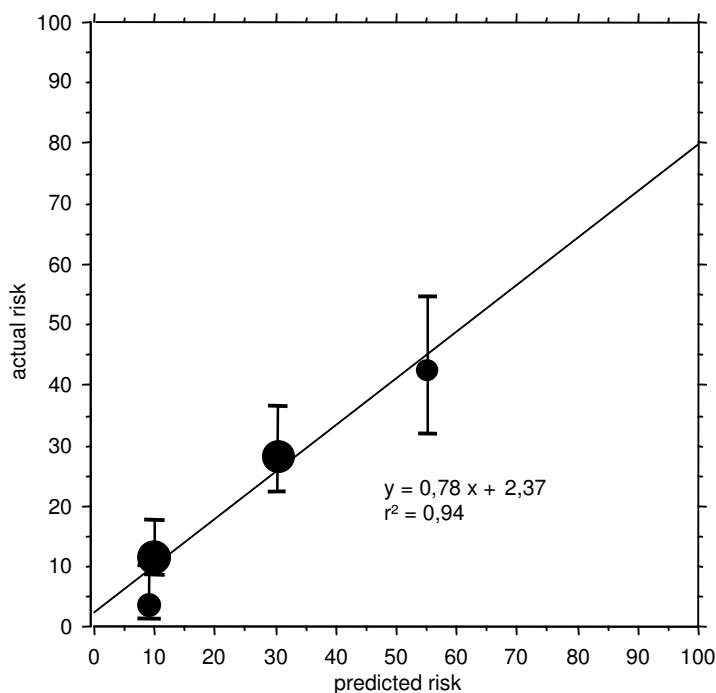


Abbildung 4: Kalibrationskurve der erwarteten und tatsächlichen Inzidenzen für postoperatives Erbrechen mit 95% Konfidenzintervall. Das vorhergesagte Risiko basiert auf der POVOC-Studie von Eberhart 2004

3.5 Risikofaktoren

Da nur drei POVOC-Kriterien zur Risikoklassifizierung verwendet werden konnten, wurde in einer weiteren explorativen Datenevaluation untersucht, ob eventuell andere Risikofaktoren, die in der Publikation von Eberhart et al. als wichtig erkannt wurden, eine ausreichende Vorhersagekraft in der untersuchten Patientengruppe besäßen. Die beiden Faktoren, die so als Ersatz für die OP-Diagnose „Strabismus-Operation“ alternativ untersucht wurden, waren einmal die intra- und postoperative Opiattherapie mit Piritramid und die Anwendung von Regionalanästhesieverfahren. Im Rahmen der in der POVOC-Studie durchgeführten logistischen Regressionsanalyse waren sie nicht mehr in den finalen Score aufgenommen worden, da sie das 5%-Niveau gerade eben verfehlt hatten.

Die Erbrechensinzidenz steigt bei Eingriffen über 30 Minuten Dauer von 8,9% auf 28,1%. 50,4% der Kinder mit einem Eingriff unter 30 Minuten Dauer waren jünger als 3 Jahre, während die länger dauernden Eingriffe überwiegend bei älteren Kindern durchgeführt worden waren (60%).

Bei 171 Patienten (32,7%) wurde eine Regionalanästhesie zusätzlich zur Allgemeinanästhesie durchgeführt, entweder als Kaudalanästhesie oder als Ilioinguinal- bzw. Peniswurzelblock. Von diesen Patienten erbrachen postoperativ 19,9%, die Erbrechensinzidenz der Patienten ohne Regionalanästhesie betrug 20,4%.

Von den 293 Kindern über 3 Jahre erbrachen 85 (29%), die Erbrechensinzidenzen für PONV in der Anamnese bzw. Reisekrankheit (28,1%), intra- oder postoperative Schmerztherapie mit Piritramid (31,9%), Alter über 3 Jahre (29,0%) und Operationsdauer über 30 Minuten (28,1%) unterscheiden sich kaum voneinander.

Die Anzahl der Patienten, die die jeweiligen Risikofaktoren aufweisen, sind in Tab. 11 den jeweiligen Inzidenzen für PE gegenübergestellt.

Tabelle 11: Inzidenzen für Postoperatives Erbrechen bei Vorliegen der im vereinfachten Risikoscore verwendeten Risikofaktoren

	gesamt	PE	PE%	kein PE	kein PE%
Alter ≥ 3 J.	293	85	29,0	208	71,0
OP-Dauer ≥ 30 Min.	310	87	28,1	223	71,9
PONV/Reisekrankheit in der Anamnese	160	45	28,1	115	71,9
Opiat intra-/postoperativ	296	89	30,1	207	69,9
Piritramid intra-/postoperativ	260	83	31,9	177	68,1
keine Regionalanästhesie	353	72	20,4	281	79,6

Abkürzungen: PE = Postoperatives Erbrechen; PONV = Postoperative Übelkeit/Erbrechen

Die jeweilige Inzidenz von PE, das relative Risiko, die odds-ratio und die prädiktiven Eigenschaften bei Vorhandensein der untersuchten Risikofaktoren zeigt Tab. 12.

In dieser univariaten Analyse stellen sich Opiatgabe, OP-Dauer ≥ 30 Minuten und Alter ≥ 3 Jahre als stärkste Prädiktoren heraus (odds ratio ≥ 4). Die odds ratio von PONV-Anamnese/Reisekrankheit liegt bei fast 2, während der Faktor „keine Regionalanästhesie“ mit 1,0 den niedrigsten Wert aufweist.

Tabelle 12: Inzidenz von postoperativem Erbrechen, relatives Risiko, odds-ratio und prädiktive Eigenschaften der untersuchten Risikofaktoren bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie. Werte als Anzahl oder Prozentangabe.

	OP-Dauer (≥ 30 Min.)	PONV / Reisekrankheit-Anamnese	Opiat: (Piritramid)	Opiat (Fentanyl, Alfentanil, Piritramid)	keine RA	Alter (≥ 3 J.)
Patienten mit RF (RF+)	310	160	260	296	353	293
Patienten mit RF, die erbrachen (=a)	87	45	83	89	72	85
Patienten mit RF, die nicht erbrachen (=b)	223	115	177	207	281	208
Patienten ohne RF, die erbrachen (=c)	19	61	23	17	34	21
Patienten ohne RF, die nicht erbrachen (=d)	195	303	241	211	137	210
PE-Inzidenz bei Patienten mit RF	28,1	28,1	31,9	30,1	20,4	29,0
PE-Inzidenz bei Patienten ohne RF	7,9	34,7	11,5	7,6	10,8	9,2
Relatives Risiko	3,6	0,8	2,8	4,0	1,9	3,2
Odds ratio (unadj.) [(a/b)/(c/d)]	4,0	1,9	4,9	5,3	1,0	4,1
Sensitivität a/(a+c)	82,1	42,5	78,3	84,0	67,9	80,2
Spezifität d/(b+d)	46,7	72,5	57,7	50,5	32,8	50,2
Positiver prädiktiver Wert a/(a+b)	28,1	28,1	31,9	30,1	20,4	29,0
Negativer prädiktiver Wert d/(c+d)	91,1	83,2	91,3	92,5	80,1	90,9
Gesamt-prädiktiver Wert (a+d)/(a+b+c+d)	53,8	66,4	61,8	57,3	39,9	56,3

Abkürzungen: PE = Postoperatives Erbrechen; RF = Risikofaktor

3.6 Modifizierte Scores

Durch Hinzunahme jeweils eines weiteren Parameters wurden zwei modifizierte Vorhersagescores gebildet. Neben den drei bei uns erhobenen Risikofaktoren untersuchten wir die perioperative Opiattherapie (POVOC-Opiat) bzw. das Fehlen von Regionalanästhesie (POVOC-RA) als viertem Risikofaktor. Diese Risikofaktoren waren, wie weiter oben ausgeführt, in der POVOC-Studie als starke Prädiktoren identifiziert. Sie waren aber als eben nicht mehr statistisch auf dem 5%-Niveau signifikant aus dem endgültigen Score herausgenommen worden.

476 Patienten (90,8%) erhielten intraoperativ Remifentanil, von denen 255 Patienten zusätzlich intra- und/oder postoperativ Opiate (Fentanyl, Alfentanil, Piritramid) erhielten.

Insgesamt 10 Patienten (1,9%) erhielten keinerlei Opiate (zum Vergleich: im Evaluationsdatensatz erhielten 31% der Patienten keine Opiate). Daher kann von vorneherein ausgeschlossen werden, dass sich die generelle Verwendung eines Opioids als Risikofaktor eignet. So wurden nur diejenigen Opiode berücksichtigt, bei deren Applikation man eine Wirkung in der unmittelbaren postoperativen Phase erwarten kann. Dementsprechend wurde die Verwendung von Remifentanil außer Acht gelassen, da die Substanz mit einer Plasmahalbwertszeit von lediglich 6 Minuten keinen bleibende Wirkung in der postoperativen Phase besitzt. Legt man also diese Definition zugrunde, erhielten lediglich 296 Patienten (56,5%) perioperativ länger wirksame Opiode.

POVOC-Score + „Opioidgabe allgemein“

Fügt man in den Vorhersagescore von Eberhart die Gabe von Opioiden (Fentanyl, Alfentanil, Piritramid) als 4. Größe ein, ergibt sich eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,760 (Abb. 6a und Tab. 15) und somit ein etwas höherer Wert als mit dem vereinfachten POVOC-Score mit drei Risikofaktoren.

POVOC-Score + “Postoperative Opiatanalgesie (Piritramid)”

In einer weiteren Analyse werden nur die Patienten als „Opioid-positiv“ bezeichnet und damit als mit einem weiteren Risikofaktor behaftet, die gegen Ende der Operation oder postoperativ Piritramid zur Schmerztherapie erhielten. Kürzer wirkende Opiode (z.B. Fentanyl, Alfentanil) und insbesondere das ultrakurz wirkende Remifentanyl werden hier nicht berücksichtigt. Somit entspricht diese Definition der perioperativen Opioidtherapie am ehesten der bei PONV-Scores für Erwachsene verwendete Definition (Apfel et al. 2002). Die Hinzunahme dieses Risikofaktors zum originalen POVOC-Score erhöht die Diskrimination auf 0,764. Die Kalibrationsanalyse (Tab. 13) liefert folgende vorhergesagte bzw. tatsächliche Inzidenzen.

Tabelle 13: Inzidenz von Postoperativem Erbrechen (PE) bei Vorhandensein von 0 – 3 POVOC-Kriterien (ohne Strabismus-OP) mit Piritramid-Schmerztherapie als zusätzlichem Kriterium bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie. Werte als Anzahl oder Prozentangabe. Zum Vergleich die PE-Inzidenzen der POVOC-Studie von Eberhart et al. 2004

POVOC-Score (Piritramidgabe)	n	%	n PE	% PE (95%-Konfidenzintervall)	% PE bei Eberhart et al.
0	64	12,2	2	3,1 (0,4-10,8)	9
1	123	23,5	9	7,3 (3,4-13,4)	10
2	166	31,7	23	13,9 (9,0-20,1)	30
3	116	22,1	43	37,1 (28,3-46,5)	55
4	55	10,5	29	52,7 (38,8-66,3)	70
Summe	524	100,0	106	20,2	31,1

Die Steigung der Kalibrationskurve beträgt 0,8, der Versatz auf der y-Achse – 4,52 (Abb. 5). Diese Werte unterscheiden sich ebenso wie der Korrelationskoeffizient mit 0,98 wenig von denen der Kalibrationskurve mit nur drei Risikofaktoren (siehe Abb. 4)

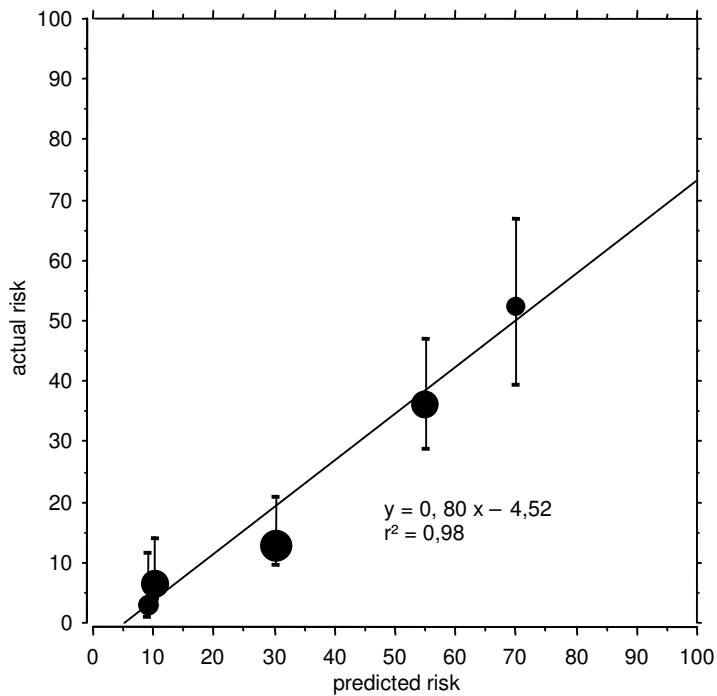


Abbildung 5: Kalibrationskurve der erwarteten und tatsächlichen Inzidenzen für postoperatives Erbrechen (PE) mit 95% Konfidenzintervall. Das vorhergesagte Risiko basiert auf der POVOC-Studie von Eberhart 2004, die tatsächlichen Inzidenzen beziehen sich auf den modifizierten POVOC-Score „Piritramidgabe“

POVOC-Score + “Postoperative Opiatanalgesie (Piritramid/Kodein)”

Paracetamol wird in der Kombination mit Kodein als Standardanalgetikum sowohl intraoperativ als auch postoperativ auf der Station verwendet. In der vorliegenden Untersuchung erhielten 264 Patienten (50,4%) intraoperativ Paracetamol mit Kodein als Kombinationspräparat. Die rektale Kodeindosis betrug hierbei 0,2 – 0,5 mg/kg KG. Da Kodein zu einem geringen Anteil zu Morphin verstoffwechselt wird, handelt es sich bei dieser Kombination um eine Opioidanalgesie. Daher wurde in einem weiteren Schritt untersucht, wie sich die Berücksichtigung von Kodein im erweiterten POVOC-Score auf die Diskriminationsfähigkeit auswirkt.

Der Anteil der Patienten, die Kodein und/oder Piritramid zur postoperativen Schmerztherapie erhielten, beträgt 77,9% (n = 408). Die Inzidenzen der einzelnen Score-Gruppen zeigt Tab. 14.

Tabelle 14 Inzidenz von postoperativem Erbrechen (PE) bei Vorhandensein von 0 – 3 POVOC-Kriterien (ohne Strabismus-OP) mit Piritramid- und/oder Kodein-Schmerztherapie als zusätzlichem Kriterium bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie. Werte als Anzahl oder Prozentangabe.

POVOC-Score (Piritramid/Kodein)	n	n PE	% PE
0	25	0	0,0
1	108	5	4,6
2	176	25	14,2
3	149	46	30,9
4	66	30	45,5
Summe bzw. Mittelwert	524	106	20,2

Abb. 6 zeigt die ROC-Kurven für die drei um den Risikofaktor Opiattherapie erweiterten POVOC-Scores. Die Kurvencharakteristiken sind in Tab. 15 einander gegenüber gestellt.

Tabelle 15: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie bei Verwendung eines 4. Risikofaktors für einen vereinfachten Risikoscore: Opiat allgemein, Opiatanalgesie mit Piritramid mit und ohne Berücksichtigung von Kodein als Opiat

	POVOC-Opiat allgemein	POVOC-Opiat (Piritramid)	POVOC-Opiat-Kodein
AUC	0,760	0,764	0,74
SD	0,029	0,029	0,030
95%-KI	0,72-0,80	0,73-0,80	0,70-0,78

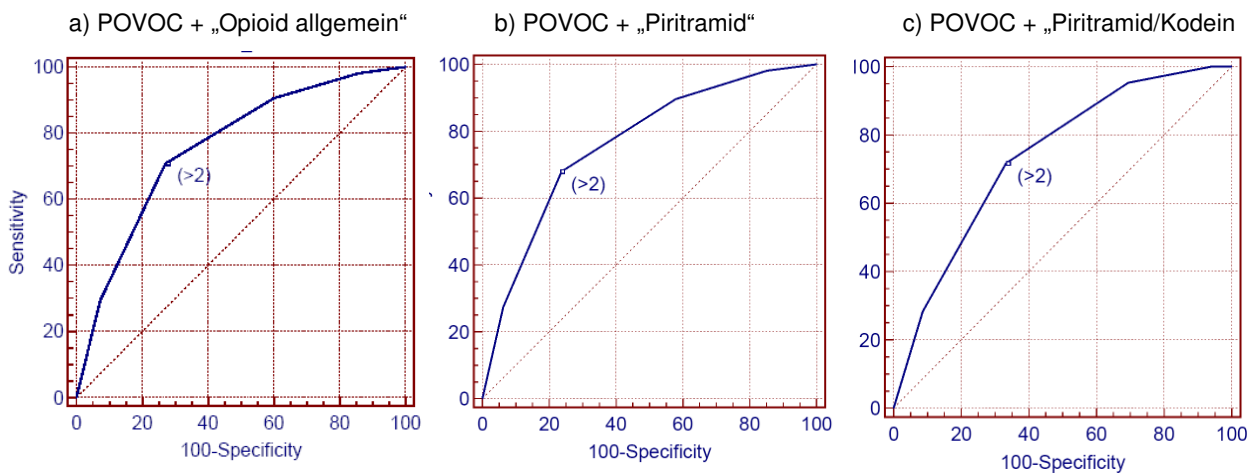


Abbildung 6: ROC-Kurve für den modifizierten POVOC-Score mit den Parametern Alter ≥ 3 Jahre, OP-Dauer ≥ 30 Minuten und PONV/Reisekrankheit in der Anamnese sowie „postoperative Opiattherapie mit Piritramid“ bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie (Validierungsdatensatz)

Alle drei um den Risikofaktor „Opiattherapie“ erweiterten modifizierten POVOC-Scores haben vergleichbar gute Diskriminationseigenschaften. Das Hinzufügen des Risikofaktors „postoperative Opiattherapie mit Piritramid“ zeigt mit 0,764 die größte AUC unter der ROC-Kurve. Berücksichtigt man auch Kodein als

postoperative Schmerztherapie, ergibt sich eine ROC-Kurve mit einer etwas kleineren AUC. Zum Vergleich sind in Abb. 7 die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Score-Klassen, deren Anteil an der Gesamtpopulation sowie der Anteil von PE für alle drei Modifikationen aufgetragen.

Hierbei zeigt sich anschaulich, dass die Wahrscheinlichkeit, PE zu erleiden, in allen drei Scores mit zunehmender Anzahl von Risikofaktoren steil zunimmt. Betrachtet man sowohl die absolute Zahl der Patienten einer Risikogruppe als auch den jeweiligen Anteil mit PE (schwarze Kurven), so gibt es zwischen den Scores mit „Opiat Allgemein“ und „Piritramid“ kaum Unterschiede. Im „Piritramid/Kodein“- Score fällt hingegen die niedrige Zahl an Patienten mit Null Risikofaktoren auf, womit praktisch eine Risikoklasse entfällt.

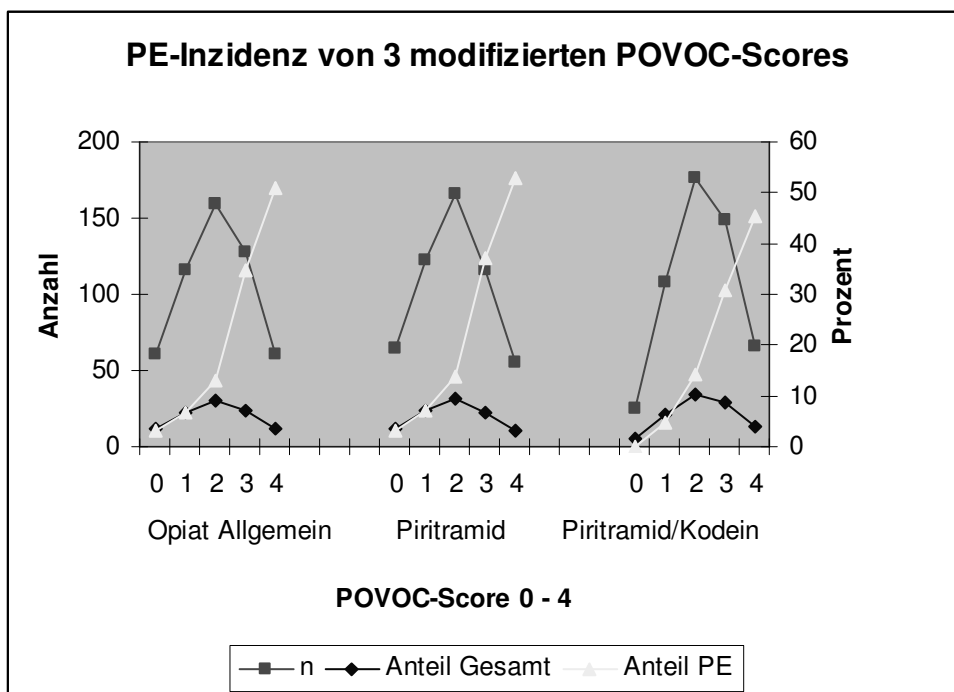


Abbildung 7: Anzahl der Patienten der jeweiligen POVOC-Score-Klassen (0 – 4), ihr Anteil an der Gesamtpopulation sowie der Anteil von Postoperativem Erbrechen für 3 modifizierte POVOC-Scores

POVOC-Score + „Keine Regionalanästhesie“

Bei 171 Patienten (32,6%) wurde zusätzlich zur Allgemeinanästhesie eine Regionalanästhesie durchgeführt. 26 Kinder (5,0%) erhielten eine Kaudalanästhesie. Die Rate an Regionalanästhesien liegt deutlich höher als im Evaluationsdatensatz (15% bzw. 3,9%). Von den 353 Kindern, die keine

Regionalanästhesie erhielten, erbrachen postoperativ 72 (20,4%). Fügt man zu den 3 POVOC-Kriterien „keine Regionalanästhesie“ als vierten Vorhersageparameter ein, ergeben sich folgende in Tabelle 16 aufgelistete PE-Inzidenzen.

Tabelle 16: Inzidenz von Postoperativem Erbrechen (PE) bei Vorhandensein von 0 – 3 POVOC-Kriterien mit Allgemeinanästhesie ohne Regionalanästhesie als zusätzlichem Kriterium bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie. Werte als Anzahl oder Prozentangabe.

POVOC-Score (RA)	n	n PE	% PE
0	83	2	2,4
1	110	11	10,0
2	187	45	24,1
3	126	42	33,3
4	18	6	33,3
Summe	524	106	20,2

Abkürzung: RA = Keine Regionalanästhesie

Die ROC-Kurve für den modifizierten POVOC-Score (POVOC-RA) zeigt Abb. 8. Die Werte für die AUC, Standardabweichung und das 95%-Konfidenzintervall der Kurve ist in Tab. 17 denen der „Opiat Piritramid“ - Kurve gegenüber gestellt. Mit 0,701 liegt die AUC unter der ROC für den Score „POVOC-RA“ niedriger als der Originalscore (AUC = 0,72). Noch deutlicher fällt der Unterschied zum „POVOC-Opiat-Piritramid“ - Score der vorliegenden Untersuchung aus (AUC = 0,764).

Tabelle 17: Fläche unter der ROC-Kurve (AUC), Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie bei Verwendung eines 4. Risikofaktors für einen vereinfachten Risikoscore

	POVOC-Opiat Piritramid	POVOC-RA
AUC	0,764	0,701
SD	0,029	0,031
95%-KI	0,73-0,80	0,66-0,74

Abkürzung: RA = Keine Regionalanästhesie

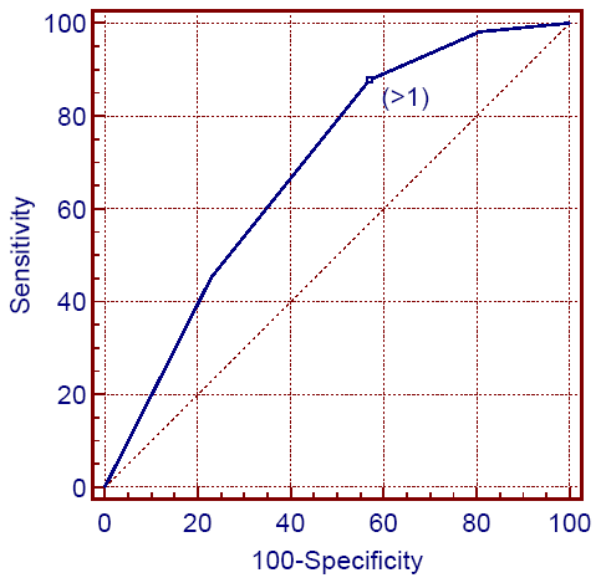


Abbildung 8: ROC-Kurve für den modifizierten POVOC-Score mit den Parametern Alter ≥ 3 Jahre, OP-Dauer ≥ 30 Minuten und PONV/Reisekrankheit in der Anamnese sowie „keine Regionalanästhesie“ bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie (Validierungsdatensatz)

Sensitivität – Spezifität der Scores

In Tab. 18 sind Sensitivität und Spezifität für die jeweilige Anzahl von zutreffenden Risikokriterien sowohl für den vereinfachten POVOC-Score (mit drei Kriterien) als auch für den modifizierten POVOC-Score (mit Piritramidgabe als viertem Kriterium) aufgeführt. Bei Vorliegen von mindestens zwei Kriterien werden mit dem POVOC-Score 76,4% aller Kinder vorhergesagt, die nach der Operation erbrechen werden (Sensitivität), jedoch würden 40% der als Hochrisikopatienten eingestuft Patienten gar nicht erbrechen (Spezifität von 60%). Bei Anwendung des modifizierten POVOC-Scores findet sich bei mehr als 2 Kriterien eine Spezifität von 76,3%, während wegen der Sensitivität von 67,9% knapp ein Drittel der Kinder fälschlich als wenig gefährdet eingestuft würden.

Tabelle 18: Gegenüberstellung von Sensitivität und Spezifität für die jeweiligen Scorekriterien (POVOC-Score und modifizierter POVOC-Score mit Opiattherapie-Piritramid als 4. Kriterium)

Kriterien	POVOC-Score (3 Kriterien)		POVOC + Opiat (Piritramid)	
	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
≥ 0	100,0	0,0	100,0	0,0
> 0	97,2	20,1	98,1	14,8
> 1	76,4	60,0	89,6	42,1
> 2	31,1	89,2	67,9	76,3
> 3	0,0	100,0	27,4	93,8
> 4	--	--	0,0	100,0

3.7 Zuverlässigkeit der präoperativen Risikoabschätzung

Um orientierend die Zuverlässigkeit einer präoperativen Risikoabschätzung mittels modifiziertem POVOC-Score zu bewerten, wurde nach Abschluss der Studie retrospektiv für jeden Patienten eine erneute Risikoklassifizierung durchgeführt. Hierfür wurde zusätzlich zu den anamnestischen Angaben zum Patienten, dessen Alter, und der vermuteten OP-Dauer als vierter Parameter die voraussichtlich notwendige Piritramidgabe abgeschätzt und daraus ein Scorewert ermittelt. Tab. 19 zeigt die Anzahl der Patienten in den einzelnen Risikogruppen.

Tabelle 19: Anzahl der Patienten mit Risikofaktoren für PE (Alter \geq 3 J., positive Anamnese für PONV / Reisekrankheit, voraussichtliche OP-Dauer \geq 30 Min., voraussichtliche postoperative Piritramidgabe) bei 524 Patienten in Allgemeinanästhesie

Anzahl der Risikofaktoren	Anzahl der Patienten (%)
0	64 (12,2)
1	133 (25,4)
2	202 (38,5)
3	109 (20,8)
4	16 (3,1)
Summe	524 (100)

Bei 283 Patienten (54%) stimmte die Vorhersage von OP-Dauer und voraussichtlicher Piritramidgabe mit den postoperativ erhobenen Befunden überein. Die postoperative Opiatgabe wurde in einem Drittel der Fälle als Risikofaktor angesetzt, obwohl im weiteren Verlauf keine Opiatgabe erforderlich war (Tab. 20).

Tabelle 20: Vorhergesagtes und tatsächliches Auftreten der Risikofaktoren OP-Dauer \geq 30 Min. und Piritramidgabe

	Richtig	Zu hoch	Zu niedrig
Zeitprognose	421 (80,3%)	64	39
Piritramid-Prognose	338 (64,5%)	126	60

Die Anzahl der Patienten, die aufgrund geschätzter Operationsdauer und Piritramidgabe fälschlich höhere Scorezahlen erhielten, zeigt Tab. 21.

Tabelle 21: Anzahl der Patienten, die auf Grund der präoperativen Prognose von OP-Dauer \geq 30 Min. und postoperativer Piritramidgabe falsch erhöhte Scorezahlen erhielten.

Änderung des Risikoscores	Anzahl Patienten
Von 0 auf 1	23
Von 0 oder 1 auf 2	79
Von 1 oder 2 auf 3	47
Von 3 auf 4	16
Von 2 auf 4	0

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Die Erhebung der präoperativen Patientendaten (Alter, Anamnese für Reisekrankheit / frühere PONV) ist mit keinem höheren Zeitaufwand verbunden. Die anamnestischen Angaben sind nicht immer vollständig. Eine präoperative Risikoeinschätzung stimmt bezüglich der Risikofaktoren Operationsdauer und Opiatgabe nicht immer mit den postoperativ erhobenen Befunden überein.
- Das 95%-Konfidenzintervall der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) in der vorliegenden Untersuchung schließt den Wert von 0,5 nicht mit ein. Die Hypothese, dass der Risikoscore von Eberhart das Auftreten von postoperativem Erbrechen bei Kindern nicht besser voraussagt als der Zufall, kann somit verworfen werden. Die AUC beträgt sowohl im Validierungs- wie im Evaluationsdatensatz 0,72. Die Hypothese, dass der POVOC-Score auch unter leicht unterschiedlichen Ausgangsbedingungen eine gleich gute Vorhersagekraft in beiden Untersuchungen besitzt und damit robust ist, wird damit bestätigt.
- Zwischen den erwarteten Wahrscheinlichkeiten und den tatsächlichen Erbrechensinzidenzen gibt es eine sehr deutliche Korrelation ($r^2=0,94$). Die Steigung der Regressionsgeraden beträgt 0,78, der Schnittpunkt mit der y-Achse liegt bei 2,37. Somit stimmen die mit dem POVOC-Score vorhergesagten PE-Inzidenzen gut mit den tatsächlich beobachteten Häufigkeiten überein.
- Die Modifizierung des POVOC-Scores durch Hinzunahme des Risikofaktors „Postoperative Schmerztherapie mit Piritramid“ ergibt im Vergleich zum ursprünglichen POVOC-Score mit 0,764 einen etwas höheren AUC-Wert und hat somit eine gute Diskriminationseigenschaft.

4. Diskussion

Risikofaktoren, die das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen begünstigen sollen, sind patientenspezifisch (Alter, Geschlecht, frühere PONV/PE) oder von der OP- bzw. Narkoseart abhängig. Zahlreiche weitere Risikofaktoren wurden bisher identifiziert. Wegen der multifaktoriellen Genese des postoperativen Erbrechens erweist sich die Vorhersage anhand eines einzelnen Risikofaktors als wenig sensitiv (Apfel und Roewer 2004). Der relative Einfluss eines Risikofaktors kann jedoch mittels multivariater Analyse quantifiziert werden. Daher wurden seit 1993 mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen aus einem Teil dieser emetogenen Faktoren Risikoscores entwickelt (Palazzo und Evans 1993; Apfel et al. 1998 a; Sinclair et al. 1999).

Da die errechneten Formeln für die tägliche Praxis jedoch zu kompliziert sind, wurden darauf basierende Tabellen aufgestellt, auf der die Erbrechenswahrscheinlichkeit eines Patienten direkt in Prozent abgelesen werden kann. Schließlich konnten Koivuranta et al. (1997) und später Apfel et al. (1999) mittels eines vereinfachten Risikoscores zeigen, dass durch einfaches Abzählen geeigneter Risikofaktoren eine ähnlich gute Vorhersagequalität zu erzielen war. In der Folgezeit erwiesen sich die vereinfachten Scores zudem als „robuster“ und erzielten eine bessere externe Validität als die komplizierteren Modelle (Apfel et al. 2002 a; Pierre et al. 2002).

Die für erwachsene Patienten entwickelten Scores sind jedoch nicht ohne weiteres auf pädiatrische Patienten übertragbar. So entfällt der Risikofaktor Rauchen, während Auswirkungen des Geschlechts hinsichtlich PE erst mit Beginn der Pubertät zu erwarten sind (Eberhart, Morin et al. 2004).

Der von Eberhart, Geldner et al. 2004 vorgestellte POVOC-Score (Prediction of postoperative vomiting in children) ist ein vereinfachter Risikoscore für das Auftreten von postoperativem Erbrechen nach Inhalationsanästhesien im Kindesalter. Die im POVOC-Score verwendeten Risikofaktoren sind: Alter ≥ 3 Jahre, OP-Dauer ≥ 30 Minuten und eine Reisekrankheit oder positive Anamnese für PONV beim Patienten oder Eltern/Geschwistern, sowie Strabismus-Operation. An unserem Haus wird dieser Score bei Kindern in

modifizierter Form (Strabismusoperationen werden nicht durchgeführt) routinemäßig erhoben.

Eberhart hat für den Risikofaktor „Strabismus-Operation“ eine ausreichende Vorhersagequalität errechnet. Im Gegensatz zu Erwachsenen erleiden Kinder nach Strabismus-Operationen häufiger PE, die Zahlen schwanken zwischen 15% und 76%, abhängig von Anästhesie- und OP-Verfahren (Rowley und Brown 1982; Schlager et al. 2000). In einer Übersichtsarbeit bewertet Apfel Strabismus-Operationen als möglichen Risikofaktor, weist aber darauf hin, dass die Datenlage bisher nicht ausreichend ist (Apfel und Roewer 2003).

Abgesehen davon ist dieser Risikofaktor nicht in allen Kliniken einsetzbar, da nur in vergleichsweise wenigen Zentren Augenoperationen bei Kindern in einer nennenswerten Anzahl durchgeführt werden. Dadurch erniedrigt sich die Anzahl der zu erhebenden Faktoren und man könnte erwarten, dass die Diskriminierungsfähigkeit eines solchen Scores geringer sein wird. Somit ergab sich bei uns die Überlegung, ob nicht ein alternativer Risikofaktor die Prädiktion verfeinern könnte.

Überraschenderweise wurde bereits bei Anwendung des POVOC-Scores mit nur drei Prädiktoren in unserem Hause die gleiche Vorhersagequalität erzielt wie im Evaluationsdatensatz (AUC unter der ROC-Kurve 0,72). Es konnte somit gezeigt werden, dass der POVOC-Score das Auftreten von postoperativem Erbrechen (PE) bei Kindern mit hinreichender Genauigkeit vorhersagen kann und somit mit großer Wahrscheinlichkeit die nötige Robustheit besitzt, um auch in anderen Institutionen eingesetzt werden zu können.

Dies erscheint umso mehr plausibel, als der Evaluations- und Validierungsdatensatz sich sowohl in anästhesiologischer als auch operativer Hinsicht zum Teil erheblich voneinander unterscheiden. Eine ähnliche prädiktive Qualität des POVOC-Scores in beiden Zentren lässt aber darauf schließen, dass die Vorhersageparameter zentrumsunabhängige Variablen darstellen und der POVOC-Score für ein breites Spektrum pädiatrischer Patienten das Auftreten von PE nach Allgemeinanästhesien voraussagen kann.

Mittels linearer Regressionsanalyse konnte im Rahmen der Kalibrationsanalyse weiterhin gezeigt werden, dass die nach dem POVOC-Score erwartete Erbrechenshäufigkeit gut mit der tatsächlichen Erbrechensinzidenz korrelierte.

Die Handhabung im klinischen Alltag erwies sich als gut durchführbar, da das Zusammenzählen einfach zu erhebender Risikofaktoren keine Probleme bereitete. Die in einigen Risikoscores erforderlichen komplizierten Berechnungen ließen sich so vermeiden.

4.1 Wahl des Zielkriteriums

Als Zielkriterium der POVOC-Studie wie auch unserer Validierungsuntersuchung wurde bewusst PE statt PONV gewählt. Bei Nausea handelt es sich um ein subjektives Empfinden, für das es keine verlässlichen Messverfahren gibt und das auch deutliche Schwankungen im zeitlichen Verlauf sowie der Intensität aufweisen kann. Bei kleinen Kindern lässt sich Nausea überhaupt nicht erfassen. Cohen et al. (1990) konnten zeigen, dass die Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und PE sehr ähnlich sind, so dass es gerechtfertigt erscheint, PE als Zielkriterium zu wählen. Dieser Risikofaktor stellt einen objektiven und leicht reproduzierbaren Parameter dar.

4.2 Risikofaktoren für postoperatives Erbrechen bei Kindern

4.2.1 Positive Anamnese für PONV / Reisekrankheit

Reisekrankheit und/oder vorangegangene Operationen mit Übelkeit/Erbrechen sind seit längerem als Risikofaktor bekannt. Dies wird auch für das Kindesalter bestätigt (Busoni et al. 2002). Diskutiert wird ein Zusammenhang mit Ängsten vor dem Eingriff (Van den Bosch et al. 2005), wahrscheinlicher ist jedoch eine genetische Disposition für PONV (Apfel und Roewer 2000). Dafür sprechen auch die Ergebnisse einer Zwillingsstudie (Reavley et al. 1999).

Entsprechend fand dieser Risikofaktor Eingang in die Risikoscores von Palazzo und Evans, Koivuranta et al., Apfel et al. und Sinclair et al. Thomas et al. (2000) kritisieren, dass Patienten, die noch keine Anästhesie

erhalten haben, auch bei einer möglicherweise vorliegenden entsprechenden Prädisposition nicht erfasst werden. Gleiches gilt auch für Kinder, zu deren Geschwistern oder Eltern keine verlässlichen Angaben erhalten werden können.

Apfel et al. konnten 1997 zeigen, dass Reisekrankheit und PONV-Anamnese unabhängige Faktoren sind. In einer weiteren Untersuchung fanden Apfel et al. eine sehr geringe Koinzidenz dieser Faktoren (1%). Da sie das Auftreten von PONV aber etwa gleich gut vorhersagen konnten, halten sie es für vertretbar, sie zur Vereinfachung zu einem Risikofaktor zusammenzufassen (Apfel et al. 1998).

In unserem Patientengut hatten von 160 Patienten, die Reisekrankheit und/oder PONV in der Anamnese angaben, nur 14 beide Risikofaktoren gleichzeitig, jedoch war auch die Zahl von Kindern mit Kinetosen mit 37 recht niedrig, d.h. ca. jedes 2. Kind mit Reisekrankheit hatte auch eine positive PONV-Anamnese. Von diesen 160 Kindern entwickelten 28,1% postoperatives Erbrechen.

Von 106 Kindern mit postoperativem Erbrechen wiesen 14 Kinetosen auf (13,2%), während für nur 5,5% (n=23) von 416 Kindern ohne PE eine Kinetose angegeben wurde.

4.2.2 Alter und Geschlecht

PE tritt im Säuglingsalter selten auf (5%) (Cohen 1990), aber auch Kinder unter 3 Jahren leiden nicht sehr häufig unter postoperativem Erbrechen (Kretz 1997). Kinder im Vorschulalter mit 20% und Schulkinder mit 34 - 50% sind dagegen deutlich stärker betroffen. Diese Zahlen werden in unserer Untersuchung bestätigt (6,4%, 13,3%, 22,9%, 32,6%). Fasst man die Altersgruppen in unter und über 3-jährige Kinder zusammen, ergibt sich ein deutlicher Unterschied von 9,1% vs. 29,0% zugunsten der jüngeren Kinder.

Während im Erwachsenenalter für Frauen ein mehrfach erhöhtes Risiko PONV zu erleiden besteht, kann bei Kindern vor der Pubertät ein solcher Unterschied nicht festgestellt werden (Rose und Watcha 1999). So wiesen in unserer Untersuchung 25 von 148 Mädchen (16,9%) gegenüber 81 von 376 Jungen

(21,5%) PE auf, bei den Kindern unter 12 Jahren waren es 70 von 332 Jungen (21,1%) bzw. 17 von 122 Mädchen (13,9%).

4.2.3 Operationsdauer

Mit zunehmender Operations- und somit Anästhesiedauer steigt das Risiko für PE, möglicherweise auf Grund der Akkumulation emetogener Anästhetika (Rose und Watcha 1999; Apfel et al. 2002 b). Für erwachsenen Patienten konnten Sinclair et al. (1999) zeigen, dass für jede 30 Minuten OP-Dauer das PONV-Risiko um 59% steigt. Koivuranta et al. (1997) und Junger et al. (2001) führten die OP-Dauer in ihre Scores ein.

Rowley und Brown (1982) berichten über einen PE-Anstieg bei pädiatrischen Patienten von 34% auf 48%, wenn die OP-Dauer 30 Minuten überschreitet. In unserer Untersuchung stieg die PE-Häufigkeit in der univariaten Analyse von 8,9% auf 28,1% bei OP-Zeiten ab 30 Minuten. Dabei muss beachtet werden, dass in der Gruppe der Kurzeingriffe die weniger zu PE neigende Gruppe der Kinder unter 3 Jahren überwog (50,4% vs. 40,0%). Der genaue pathophysiologische Hintergrund ist noch unklar, wenngleich es evident ist, dass ein Trigger umso eher zu PE führt, je länger er im Organismus wirken kann. So konnte gezeigt werden, dass volatile Anästhetika ein starker Risikofaktor für das frühe Auftreten einer PONV darstellen, und dies umso mehr, je länger die OP-Dauer und somit die Exposition war (Apfel et al. 2002 b).

Allerdings kann die OP-Dauer nicht immer korrekt im Voraus abgeschätzt werden, wie auch der Vergleich der präoperativ und postoperativ durchgeführten Risikoklassifizierung zeigt (Tab. 20). Daher kann es vorkommen, dass eine Entscheidung zur TIVA bzw. Dexamethasongabe unterbleibt, obwohl im Nachhinein dieser Form der Prophylaxe sinnvoll erschienen wäre. Aus diesem Grunde stellen u.a. Maleck und Piper (2002) den prädiktiven Wert dieses Risikofaktors in Frage. Andererseits besteht bei unerwartet längeren Eingriffen immer noch die Möglichkeit, bereits intraoperativ eine antiemetische Prophylaxe zu beginnen, so dass die Verwendung dieses starken Prädiktors durchaus gerechtfertigt ist.

4.2.4 Opiatgabe

Die emetogene Wirkung von Opiaten ist bereits lange bekannt. So berichtet Riding 1960, dass eine Prämedikation mit 10 mg Morphin zu vermehrtem Erbrechen führte (Rowley und Brown 1982). Kranke et al. (1998) konnten zeigen, dass niedrig dosierte Opioide (Fentanyl bzw. Alfentanil zur Einleitung), keinen signifikanten Einfluss auf das postoperative Erbrechen haben. Apfel et al. (2002) begründen dies damit, dass intraoperativ gegebene Opiate die notwendige Dosis an Inhalationsanästhetika reduzieren. Hingegen steigt das Risiko deutlich, wenn Opiate postoperativ zur Schmerztherapie gegeben werden (Apfel et al. 1999).

Unterschiede in der emetogenen Eigenschaft verschiedener Opiate werden kontrovers beurteilt. Eltzschig et al. (2002) fanden bei Kindern nach Strabismus-Operationen gleich hohe PE-Inzidenzen nach Remifentanil- bzw. Fentanylanalgesie, wobei die Häufigkeit der Erbrechensepisoden nach Remifentanil signifikant erniedrigt war. Breiffeld et al. (2003) verglichen in einer groß angelegten Untersuchung die Erbrechenshäufigkeit nach Piritramid- bzw. Morphinanalgesie nach Operationen und konnten keine Unterschiede feststellen.

Semple et al. (1999) konnten keine erhöhte PE-Rate nach Kodeingabe im Vergleich zu Morphin beobachten. Allerdings ist die Aussagekraft bei geringer Gruppengröße eingeschränkt. Dem steht die Untersuchung von Chang et al. (2001) entgegen, die eine erhöhte PE-Rate nach intramuskulärer Kodeingabe (1,5 mg/kg KG) im Vergleich zu Rofecoxib feststellte.

Williams et al. (2002) untersuchten 96 Kinder, die entweder Morphin (0,15 mg/kg) oder Kodein (1,5 mg/kg) i.m. (!) als Analgetikum nach Adenotonsillektomien erhielten. Die PONV-Inzidenz nach Kodein lag signifikant niedriger als nach Morphin.

98,7% der Kinder in der vorliegenden Untersuchung erhielten intra- bzw. postoperativ ein Opiat (Remifentanil, Fentanyl, Alfentanil, Piritramid, Kodein).

Von den 42 Patienten, die postoperativ Piritramid erhielten, zeigten 15 (35,7%) PE. Hingegen erbrachen 91 von 482 Patienten, die kein Opiat postoperativ erhalten hatten (18,9%). Berücksichtigt man jedoch auch die Patienten, die

gegen Ende der Operation Piritramid zur postoperativen Schmerztherapie erhalten haben, liegt die PE-Rate bei 31,9% (83 von 260 Pat.) gegenüber einer Rate von 8,7% (23 von 264 Pat.) bei Kindern, die keine Opiate für die postoperative Schmerztherapie erhalten haben.

90,8% der Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten intraoperativ eine Infusion mit Remifentanil. Daher dürften Unterschiede bezüglich der emetogenen Potenz von Remifentanil gegenüber anderen Opiaten in unserem Patientenkollektiv nicht zu detektieren sein. Andererseits führte die Gabe von Remifentanil zu deutlich niedrigeren Sevoflurankonzentrationen (max. 2,0 Vol%) als in der Studie von Eltzschig et al., die 1 MAC Sevofluran verwendet haben (bis 3 Jahre: 2,8 Vol.-%, 3-12 Jahre: 2,5 Vol.-% endexpiratorisch). Durch die Einsparung von volatilen Anästhetika ist eine Reduktion von PE denkbar.

50,4% der Kinder (n = 264) erhielten intraoperativ Paracetamol mit Kodein als Suppositorium. Die dabei rektal applizierte Kodein-Dosis betrug 0,2 - 0,5 mg/kg. Kodein wird enteral zu etwa 50% resorbiert und unterliegt einem schwach ausgeprägten First-pass-Effekt. 10% der aufgenommenen Menge wird zu Morphin umgewandelt, die übrigen Metabolite sowie das Kodein selbst haben eine sehr niedrige Affinität zu Opiatrezeptoren (Zernikow 2001).

Die Datenlage bezüglich der Emetogenität von Kodein ist widersprüchlich. In den oben zitierten Studien wurden jedoch um ein mehrfaches höhere Dosierungen verwendet. Selbst nach parenteraler Kodeingabe fanden Williams et al. (2002) 1 Stunde nach i.m.-Injektion von 1,5 mg/kg Kodein nur sehr niedrige Morphinspiegel im Blut. Eine wesentliche Beeinflussung der Erbrechenhäufigkeit durch niedrig dosiertes Kodein erscheint daher für die vorliegende Studie wenig wahrscheinlich,

Da nur 7 Kinder (1,3%) in der vorliegenden Arbeit kein Opiat erhalten haben, ist mit dem Risikofaktor "Opiatgabe allgemein" keine Diskrimination möglich. Der Risikofaktor "postoperative Piritramidanalgesie" hingegen stellt sich als stark prädiktiv heraus: die AUC unter der ROC-Kurve ist mit 0,760 sogar größer als die AUC im Evaluationsdatensatz.

4.2.5 Regionalanästhesieverfahren

Regionalanästhesie-Verfahren werden häufig bei Kindern eingesetzt, um Allgemeinanästhesien zu supplementieren. Man erhofft sich eine Reduktion der Menge an Allgemeinanästhetika und Opioiden intraoperativ, sowie eine verlängerte analgetische Wirkung über das Operationsende hinaus. Das ermöglicht ebenfalls eine Einsparung von Opiaten, zumindest in der frühen postoperativen Phase, und eine Reduktion des Auftretens von opiatbedingten Nebenwirkungen (Rose und Watcha 1999). So scheinen Kinder nach Herniotomien weniger häufig zu erbrechen, wenn die Allgemeinanästhesie mit einem Kaudal- oder Inguinalblock supplementiert worden war (Khalil et al. 2005).

In der vorliegenden Studie kommt es zu keiner Reduktion der PE-Rate, wenn zusätzlich zur Allgemeinanästhesie ein Regionalanästhesieverfahren durchgeführt wird. In der Evaluationsstudie von Eberhart konnte zwar eine Reduktion der PE-Rate festgestellt werden, diese war jedoch nicht signifikant.

Führt man den Faktor „keine Regionalanästhesie“ als viertes Scorekriterium ein, ergibt sich eine AUC von 0,701 unter der ROC-Kurve und somit eine sogar tendenziell schlechtere Diskriminierungsqualität.

4.2.6 Antiemetische Wirkung von Propofol

Eines der Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie ist die perioperative Gabe von Antiemetika. In unserem Patientenkollektiv haben insgesamt 72% der Kinder Propofol zur Einleitung, Narkosevertiefung oder unmittelbar postoperativ bei Unruhezuständen erhalten.

Einer zunächst behaupteten antiemetischen Wirksamkeit von Propofol, die die niedrigeren Raten von PONV erklären sollte (Gan et al. 1997) wurde in der Folgezeit von verschiedenen Autoren widersprochen. So konnte kein antiemetischer Effekt bei subhypnotischen Dosen von Propofol bei Kindern nach Tonsillektomien nachgewiesen werden (Zestos et al. 1997).

Die niedrigere Erbrechensrate wird heute eher durch Vermeidung von emetogenen Inhalationsanästhetika erklärt. So fanden Apfel et al. (2002 b) bei

1180 Kindern und Erwachsenen deutlich niedrigere Erbrechensraten nach Propofolnarkosen im Vergleich zu Inhalationsanästhesien, die zudem unabhängig von der OP-Dauer konstant blieben. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nur für die frühe postoperative Phase (0 bis 2 Std.). Für das späte Auftreten von PE (> 2 Std. postoperativ) prädisponierte am stärksten das Kindesalter, während die Unterschiede zwischen Propofol und Inhalationsanästhetika abnahmen.

Da in unserem Patientenkollektiv die Propofolgabe in den meisten Fällen nicht zu einer Reduktion der Exposition gegenüber inhalativen Anästhetika führte, überrascht es nicht, dass die Erbrechenshäufigkeit der Kinder mit und ohne Propofolgabe gleich war. Eine Beeinflussung des Scores durch die Narkoseinduktion mit Propofol ist daher nicht anzunehmen.

4.2.7 Anzahl der Risikofaktoren im Vorhersagemodell

Die einzelnen Risikofaktoren für postoperatives Erbrechen weisen eine odds ratio zwischen 2 und 3 auf und haben so jeder für sich gesehen eine niedrige Vorhersagekraft. Anhand eines Risikofaktors lässt sich daher für ein Individuum nicht vorhersagen, ob postoperatives Erbrechen auftreten wird oder nicht.

Durch Zusammenfassen geeigneter Risikofaktoren zu einem Risikoscore ist dagegen eine gute Vorhersagequalität für PE zu erzielen. Dabei wird die Diskriminierungsfähigkeit bei den ersten eingeführten Prädiktoren deutlich gebessert, nimmt aber stark ab, wenn mehr als 4 oder 5 Prädiktoren einbezogen werden (Apfel et al. 2002 a). Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass nur wenige Faktoren (z.B. Geschlecht) in jeder Population vorkommen, während andere (z.B. OP-Art) nicht allgemein übertragbar sind.

Letztlich wird eine weitere Steigerung der Vorhersagekraft von prädiktiven Modellen nur möglich, wenn stärkere Prädiktoren identifiziert werden können. Anhand einer Computersimulation konnte gezeigt werden, dass mit den bisher bekannten Prädiktoren Werte für den AUC unter der ROC-Kurve von ca. 0,7 bis 0,8 nicht überschritten werden können (Apfel und Roewer 2003).

Die drei von Eberhart im POVOC-Score verwendeten operationsunabhängigen Risikofaktoren für PE waren auch in unserer Untersuchung mit erhöhten PE-Inzidenzen verbunden. Darüber hinaus erwies sich die postoperative Opiattherapie als signifikanter Risikofaktor. Diese Variable war in der Arbeit von Eberhart als eine der letzten Variablen im Rahmen der schrittweisen logistischen Regressionsanalyse aus dem Modell entfernt worden. Somit war die Variable zwar in diesem Patientenkollektiv statistisch „nicht signifikant“, aber ein potenzieller Kandidat für eine alternative Analyse. Als weiterer untersuchter Faktor zeigte „keine Regionalanästhesie“ jedoch keine stärkere PE-Inzidenz.

Die in unserem Haus erhobenen Daten legen nahe, die Diskriminationsfähigkeit des POVOC-Scores durch Hinzunahme eines weiteren Faktors zu steigern. Für den um den Risikofaktor postoperative Opiattherapie ergänzten Score liegt die AUC unter der ROC-Kurve mit 0,764 höher als im ursprünglichen Modell (0,72) und entspricht damit genau dem initialen Risikomodell der POVOC-Studie mit 7 Faktoren.

Die Anwendung von Regionalanästhesie, die in unserer Untersuchung nicht und bei Eberhart nicht signifikant mit PE korrelierte, ergab als Vorhersageparameter mit einer AUC von 7,01 hingegen keine Verbesserung der Diskrimination.

4.3 Einschränkungen

Eberhart gibt als Limitierung der POVOC-Studie an, dass die untersuchte Population nur einen Ausschnitt der in der Praxis vorkommenden Anästhesieverfahren repräsentiert. Intravenöse Anästhesieverfahren sind sowohl in der Evaluationsstudie als auch in unserer Studie nicht repräsentiert. Die Studie repräsentiert auch nur einen Ausschnitt der operativen Fächer und Techniken. In unserer Validierungsstudie fehlte gar ein signifikanter Risikofaktor (Strabismus-Operationen) völlig. Zudem unterschieden sich auch die Patientencharakteristiken der POVOC-Studie und unserer Untersuchung zum Teil erheblich. Dass der Risikoscore in beiden Zentren ähnliche Diskriminierungsqualitäten aufweist, zeigt die Übertragbarkeit des POVOC-Scores eindrücklich zumindest für die erfassten Anästhesieverfahren und Patientengruppen. Inwieweit der POVOC-Score darüber hinaus für andere Verfahren und Eingriffe anwendbar ist, müssen künftige Validierungsstudien an anderen Zentren zeigen.

Bei der Erhebung der Angaben zu vorangegangenen Episoden von postoperativem Erbrechen und Reisekrankheit ist zu berücksichtigen, dass nicht immer vollständige Informationen zu den Familienangehörigen verfügbar waren und Kinder ohne vorausgegangene Narkosen dennoch eine PONV-Neigung haben können.

Wie oben ausgeführt, sind die voraussichtliche Operationsdauer sowie die geplante Gabe von länger wirksamen Opiaten nicht sicher voraussagbare Parameter. Dies hätte bei einem Teil der Patienten in unserer Untersuchung zu einer fälschlich höheren Risikoklassifizierung geführt. Würde eine antiemetische Prophylaxe ab einem Scorewert > 2 durchgeführt werden, so hätten beispielsweise 47 Patienten aufgrund der präoperativen Einschätzung diese erhalten, obwohl sie nach dem tatsächlichen Verlauf nicht gegeben worden wäre (Tab. 21). Im umgekehrten Fall, d.h. zu niedriger Risikoklassifizierung, besteht intraoperativ immer noch die Möglichkeit, eine Prophylaxe durchzuführen, zumal Tramèr (2001 b) empfiehlt, diese eher zum Ende einer Anästhesie zu applizieren. Die Entscheidung zur Vermeidung inhalativer Anästhetika ist dann allerdings nicht mehr möglich ist.

Wie in der Eberhart-Studie wurden auch in dieser Untersuchung bestimmte Daten in Gruppen zusammengefasst, was das Ergebnis beeinflusst haben könnte. So wurden beispielsweise die unterschiedlichen Verfahren der Regionalanästhesie zu einer Variablen zusammengefasst. Das Problem der Zusammenfassung von Reisekrankheit und PONV-Anamnese, wurde weiter oben diskutiert. Andererseits ist es nur so möglich, Variablen zu konstruieren, die eine ausreichende statistische „power“ haben.

Für die Variable „postoperative Opiattherapie“ wurde in der vorliegenden Untersuchung die intra- und postoperative Piritramidgabe zusammengefasst, da durch die lange Wirkdauer des Piritramid eine Trennung in zwei Variablen nicht gerechtfertigt erscheint. Die Gabe von Remifentanyl, von niedrigdosiertem Alfentanil oder Fentanyl zur Narkoseeinleitung sowie Kodein (in Kombination mit Paracetamol als Suppositorium) wurden in dieser Variablen nicht berücksichtigt. Darüber hinaus verglichen wir diesen modifizierten POVOC-Score mit „Gabe von Fentanyl, Alfentanil und Piritramid“ als vierten Risikofaktor. Nicht überraschend ergaben sich hierbei wie auch bei Berücksichtigung von Kodein als Opiatanalgetikum keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 15).

Für den Faktor „keine Regionalanästhesie“ fand sich keine erhöhte PE-Inzidenz, in der multivariaten Analyse verbesserte er auch nicht die Diskriminationsqualität. Der Wert dieses Risikofaktors muss aber auch deshalb kritisch gesehen werden, da keine Kontrolle der Anästhesiequalität durchgeführt worden ist, während insbesondere bei Ilioinguinalblockaden eine relevante Anzahl von Therapieversagern erwartet werden müssen (Van Schoor et al. 2005).

49 Patienten (9,5%) wurden notfallmäßig operiert. In der POVOC-Studie wurden jedoch nur elektive Eingriffe berücksichtigt. Da Patienten, die aufgrund des Krankheitsgeschehens eine erhöhte Erbrechenrate erwarten ließen (wie Subileus, Ileus, abdominelle Traumata) bzw. postoperativ eine Magensonde erhielten, die Einschlusskriterien nicht erfüllten, ist eine Beeinflussung des Risikoscores nicht anzunehmen.

4.4 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis

Die durchschnittliche Erbrechenhäufigkeit nach Allgemeinanästhesien liegt auch heute sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern im Bereich von 20-30%. Die Effektivität einer medikamentösen antiemetischen Prophylaxe ist limitiert. Wie Tramèr et al. 1997 in einer Metaanalyse zeigen konnten, ist eine medikamentöse antiemetische Prophylaxe erst bei Patienten mit einem hohen Risiko für PE effizient. So beträgt die Zahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um bei einem Patienten das Auftreten von PE in der frühen postoperativen Phase zu vermeiden, im günstigsten Fall 5 (numbers needed to treat = NNT). Dies ist dann der Fall, wenn es sich um Patienten handelt, die ein hohes Risiko (20 – 60%) haben, PE zu erleiden. Zudem ist die Datenlage bezüglich pädiatrischer Patienten unzureichend.

Eine gute Sensitivität (76,4%) ergibt sich beim vereinfachten Risikoscore, wenn Patienten mit einem oder mehr Risikofaktoren als „high risk“ eingestuft werden, allerdings beträgt die Spezifität nur 60%. D.h., viele Kinder werden als Risikopatienten eingestuft, obwohl bei ihnen kein Erbrechen auftreten wird. Nimmt man zwei Risikofaktoren als Grenzwert, verbessert sich die Spezifität (89,2%), aber die Sensitivität nimmt ab (31,1%), d.h., 2/3 der Kinder, die von einer Prophylaxe profitieren könnten, werden nicht als Risikopatienten eingestuft (siehe Tab. 18). Mit einer Spezifität von 76,3% und einer Sensitivität von 67,9 erscheint es sinnvoll, Patienten mit mehr als zwei modifizierten POVOC-Kriterien (mit postoperativer Piritramidanalgesie als viertem Kriterium) als „high risk“ zu klassifizieren.

Wenn kein oder ein Risikofaktor des POVOC-Scores vorliegen, so liegt die Erbrechensinzidenz bei unseren Patienten bei 3,4% bis 9,1%, bei Vorliegen von 2 bis 3 Faktoren liegt sie im Bereich von 28 bis 42%. Modifiziert man den POVOC-Score von Eberhart, indem als zusätzlicher Risikofaktor die Gabe von Opiaten zur postoperativen Schmerztherapie berücksichtigt wird, liegen die Inzidenzen bei 0 und 1 Risikofaktor bei 3,1% bzw. 6,9%, bei Vorliegen von zwei Risikofaktoren steigt die Inzidenz auf 13,2% und liegt bei drei und vier vorhandenen Risikofaktoren bei 34,6 bzw. 50,8%.

Sinnvoll ist es sicherlich, in dem niedrigen Risikobereich (maximal ein Risikofaktor) auf modifizierende Maßnahmen oder gar eine Antiemetikaprophylaxe zu verzichten, zumal PONV und PE postoperativ gut behandelt werden können (die NNT liegt hierbei deutlich günstiger als bei der Prophylaxe) (Apfel und Roewer 2004). Liegen mehrere Risikofaktoren vor, sind modifizierende Maßnahmen bezüglich des anästhesiologischen Vorgehens in Betracht zu ziehen. So könnte der Verzicht auf ein Inhalationsanästhetikum oder der Ersatz einer postoperativen Opiatanalgesie durch geeignete Regionalanästhesieverfahren oder Nichtopioide dazu beitragen, das Erbrechensrisiko zu senken. Bei 32,6% der Patienten liegen drei oder vier Risikofaktoren vor. Hier wird man neben diesen Maßnahmen zusätzlich eine Antiemetikaprophylaxe in Betracht ziehen. Bei ambulanten Kindern mit einem POVOC-Score über 1 wird den Eltern bei Entlassung Dimenhydrat zur eventuellen PONV-Therapie mitgegeben.

Die Prophylaxe sollte nach neueren Erkenntnissen in dieser Patientengruppe als Kombinationsprophylaxe durchgeführt werden. Für Ondansetron wird eine NNT von 2 (frühes PE) bzw. 3 (spätes PE) angegeben (Tramèr et al. 1997). Dexamethason und Droperidol sind ebenfalls als PE-Prophylaxe im Kindesalter gut untersucht (NNT von 4 bzw. 5) (Gan et al. 2003). Dennoch wird eine mehr als 30%-ige Reduktion der PE-Inzidenz nicht zu erreichen sein.

Ein weiterer wichtiger Anwendungsbereich für die Risikoklassifizierung von Patienten hinsichtlich PE liegt in der Möglichkeit, Populationen unterschiedlicher Studien bezüglich Wirksamkeit von Prophylaxe und Therapie von PE miteinander vergleichen zu können.

Abschließend sei aber darauf hingewiesen, dass die Möglichkeiten einer durch einen Risikoscore gesteuerten prophylaktischen antiemetischen Intervention nicht überbewertet werden dürfen. Vergleicht man eine differenzierte multimodale Prophylaxe bei Risikopatienten mit einer undifferenzierten Monoprophylaxe für alle Patienten, so wird zwar die Zahl der unnötig behandelten Patienten deutlich gesenkt. Die globale PE-Inzidenz wird dadurch jedoch nicht gesenkt. Der Therapie von bereits eingetretenem postoperativem Erbrechen kommt damit eine tragende Bedeutung zu.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Validierung des 2004 von Eberhart et al. eingeführten vereinfachten Risikoscores für postoperatives Erbrechen für pädiatrische Patienten (POVOC-Score) an einem weiteren Zentrum. Es konnte gezeigt werden, dass anhand von drei der in unserem Hause zu erhebenden POVOC-Risikofaktoren (Alter \geq 3 Jahre, Operationsdauer \geq 30 Minuten, Reisekrankheit und / oder postoperatives Erbrechen in der Anamnese) das Risiko für Kinder, nach einer Allgemeinanästhesie postoperatives Erbrechen (PE) zu erleiden, ebenso gut vorausgesagt werden konnte wie in der Originalarbeit. Die „area under the curve“ (AUC) der receiver operating characteristic (ROC) als Maß für die Diskriminationsfähigkeit des Scores hinsichtlich PE war mit 0,72 identisch mit der der Originalarbeit. Es konnte weiterhin anhand der Kalibrationseigenschaften gezeigt werden, dass für den einzelnen Patienten die vorausgesagte Erbrechenswahrscheinlichkeit gut mit der tatsächlichen PE-Inzidenz korrelierte und mit dem POVOC-Score zentrumsunabhängig ein gutes Vorhersageinstrument vorliegt.

Der vierte Risikofaktor („Strabismus-Operation“) konnte am vorliegenden Datensatz nicht evaluiert werden, da an unserem Haus keine derartigen Operationen durchgeführt werden. Daher wurden zwei alternative Risikofaktoren hinsichtlich ihrer Eignung zur PE-Vorhersage untersucht. Ein modifizierter POVOC-Score (Ersetzen des Risikofaktors „Strabismus-Operation“ durch „postoperative Opiatanalgesie“) ergab sogar eine leicht verbesserte Diskriminationsfähigkeit (AUC = 0,764).

Diese Ergebnisse sollten an weiteren Zentren validiert werden. Es erscheint allerdings jetzt schon gerechtfertigt, den POVOC-Score routinemäßig zu erheben, um bei Kindern mit mäßigem bis hohem Risiko, PE zu erleiden, eine sinnvolle medikamentöse Prophylaxe durchzuführen. Bei Kindern mit mehr als einem Risikofaktor wird ein Verzicht auf Inhalationsanästhetika sowie ein zurückhaltender Einsatz von Opiaten erwogen. Bei einem POVOC-Score von 3 wird eine Dexamethason-Prophylaxe durchgeführt, bei einem POVOC-Score von 4 wird zusätzlich ein 5-HT₃-Antagonist gegen Ende der Anästhesie verabreicht.

6. Literatur

- Apfel CC, Goepfert C, Sefrin P, Roewer N (1997). A risk score for the prediction of postoperative vomiting. *Br J Anaesth*, 78 (Suppl 1): 1-2.
- Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. (1998 a). A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 42, 495–501.
- Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, et al. (1998 b). The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 42: 502–509.
- Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al. (1999). A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*, 91: 693–700.
- Apfel CC, Roewer N (2000). Einflussfaktoren von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Anästhesist*, 49: 629–642.
- Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos IA, Roewer N (2002 a). A comparison of predicting models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 88: 234–240.
- Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, et al. (2002 b). Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*, 88 (5): 659-68.
- Apfel CC, Roewer N (2003). Risk assessment of postoperative nausea and vomiting. *Int Anesthesiol Clin*, 41 (4): 13-32. Review.
- Apfel CC, Roewer N (2004). Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist*, 53: 377–391.
- Brandt L (1996). Eine Entdeckung in der Chirurgie: die ersten Monate der modernen Anästhesie im Spiegel der deutschsprachigen Tagespresse; Wiesbaden: *Wiss. Verl.-Abt. Abbott GmbH*, S. 56.
- Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C Eikermann M (2003). Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth*, 91 (2): 218-23.

- Busoni P, Sarti A, Crescioli M, Agostino MR, Sestini G, Banti S (2002). Motion sickness and postoperative vomiting in children. *Paediatr Anaesth*, 12(1): 65-8.
- Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW, Geba GP (2001). Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther*, 23(9): 1446-55.
- Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG (1990). Pediatric Anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesthesia and Analgesia*, 70: 160-167.
- Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schäuffelen A, Treiber H, Wulf H (2004). The Development and Validation of a Risk Score to Predict the Probability of Postoperative Vomiting in Pediatric Patients. *Anesth Analg*, 99: 1630–7.
- Eberhart LHJ, Morin AM, Guber D, Schäuffelen A, Treiber H, Wulf H, Geldner G (2004). Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting for adults in paediatric patients. *Br J Anaesth*, 93: 386-392.
- Eltzschig HK, Schroeder TH, Eissler BJ, Felbinger TW, Vonthein R, Ehlers R, Guggenberger H (2002). The effect of remifentanil or fentanyl on postoperative vomiting and pain in children undergoing strabismus surgery. *Anesth Analg*, 94(5): 1173-7.
- Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B (1997). Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology*, 87: 779 – 784.
- Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al. (2003). Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 97: 62–71.
- Hanley JA, McNeil BJ (1982). The meaning and the use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143: 29–36.
- Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, et al. (2000). Costeffectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*, 92: 958-967.

- Junger A, Hartmann B, Benson M, Schindler E, Dietrich G, Jost A, Beye-Basse A, Hempelmann G (2001). The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*, 92(5): 1203-9.
- Khalil SN, Farag A, Hanna E, Govindaraj R, Chuang AZ (2005). Regional analgesia combined with avoidance of narcotics may reduce the incidence of postoperative vomiting in children. *Middle East J Anesthesiol*, 18(1): 123-32.
- Koivuranta M, Laara E, Snare L, et al. (1997). A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 52: 443–449.
- Kovac AL (2000). Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*, 59: 213-243.
- Kranke P, Apfel CC, Papenfuß T, Lengler R, Rauch S, Löbmann U, Schömig P, Sefrin P, Roewer N (1998). Niedrig dosierte Opiode zur Narkoseeinleitung haben keinen signifikanten Einfluß auf Übelkeit und Erbrechen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, Suppl. 3, A600.29.
- Kretz FJ (1997). Postoperatives Erbrechen: Medikamentöse Prophylaxe und Therapie mit etablierten Substanzen beim Kind. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 32: 620–622.
- Maleck WH, Piper SN (2002). Predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 89(2): 339-40.
- Mayr A, Kerger H (1999). Anatomische und pathophysiologische Grundlagen der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, 40: 202-206.
- Palazzo M, Evans R (1993). Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth*, 70:135–140.
- Pierre S, Benais H, Pouymayou J (2002). Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anesth*, 49: 237–242.

- Reavley CM, Cherkas L, Spector TD, MacGregor AJ (1999). Genetic factors contribute to the risk of postoperative nausea and vomiting, results of a twin study. *Br J Anaesth*, 82 (suppl. 1): 1–2.
- Roewer N, Apfel CC (2001). Welche Bedeutung haben Originalarbeiten zu Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen für unsere klinische Praxis (Ed.). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 36: 403-405.
- Rose JB, Watcha MF (1999). Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth*, 83:104-117.
- Rowley MP, Brown TC (1982) Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care*, 10:309–313.
- Schlager A, Mitterschiffthaler G, Puhlinger F (2000). Rectally administered dimenhydrinate reduces postoperative vomiting in children after strabismus surgery. *Br J Anaesth*, 84 (3): 405 – 406.
- Semple D, Russell S, Doyle E, Aldridge LM (1999). Comparison of morphine sulphate and codeine phosphate in children undergoing adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*, 9(2):135-8.
- Sinclair DR, Chung F, Mezei G (1999). Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*, 91:109–118.
- Thomas R, Jones NA, Strike, P (2002). The value of risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting when used to compare patient groups in a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 57: 1102–1133.
- Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, Mcquay HJ (1997). 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: 1277-89.
- Tramèr MR (2001 a). A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systemic reviews. I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45:4–13.
- Tramèr MR (2001 b). A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systemic reviews. II. Recommendations for

- prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45:14–19.
- Tramèr MR (2004). Rational control of PONV – the rule of three (ed.). *Can J Anesth*, 51(4): 283–285.
- Van den Bosch JE, Moons KG, Bonsel GJ, Kalkmann CJ (2005). Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*, 100 (5): 1525-32.
- Van Schoor AN, Boon JM, Bosenberg AT, Abrahams PH, Meiring JH (2005). Anatomical considerations of the pediatric ilioinguinal/iliohypogastric nerve block. *Paediatr Anaesth*, 15(5): 371-7.
- Williams DG, Patel A, Howard RF (2002). Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth*, 89: 839-45.
- Zernikow B (Hrsg.) (2001). Schmerztherapie bei Kindern. *Berlin, Heidelberg: Springer*, S. 60 ff.
- Zestos MM, Carr AS, McAuliffe G, Smith HS, Sikich N, Lerman J (1997). Subhypnotic propofol does not treat postoperative vomiting in children after adenotonsillectomy. *Can J Anaesth*, 44(4): 401-4.

7. Anhang

7.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Düsseldorf waren die Damen und Herren:

Beck, Birkofer, Biskup, Boege, Dettmar, Freund, Goslar, Greeff, Greither, v. Harnack, Helmich, Hoffmann, Hort, Jahnke, Jesdinsky, Kleinhanß, Krüskemper, Lochner, Mühlenbrock, Müller, Naumann, Pau, Schadewaldt, Schlipkötter, Schulitz, Staib, Steingrüber, Strohmeyer, Vieten, Vosteen, Zindler

7.3 Danksagung

Herrn PD Dr. Eberhart danke ich für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und prompte Korrektur dieser Arbeit.

Herrn PD Dr. Kiefer danke ich für die aufmunternde Kritik und Unterstützung.

Den Schwestern und Pflegern der kinderchirurgischen Abteilung am Evangelischen Krankenhaus Oberhausen und insbesondere Frau Ute Gulich danke ich für die unschätzbare Hilfe bei der Erfassung der erforderlichen Daten.

Meiner Familie schließlich danke ich für ihre Geduld, die moralische Unterstützung und die Zeit, die sie mir geschenkt hat.