

Aus der

Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH, Standort Marburg

**"Anwendung von Prophylaxealgorithmen zur Prävention  
postoperativer Übelkeit und Erbrechens -  
eine Computersimulation"**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Markus Schönberger  
aus Ransbach-Baumbach

Marburg, 2009

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am  
25. Juni 2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. L. Eberhart

Koreferent: PD Dr. med. S. Knake

Meinen Eltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 PONV und seine Bedeutung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Risikofaktoren für PONV</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Risiko-Scores zur PONV-Inzidenz</b> .....	<b>4</b>
1.3.1 Risiko-Score von Palazzo & Evans (1993).....	4
1.3.2 Risiko-Score von Koivuranta (1997).....	5
1.3.3 Risiko-Score von Apfel (1998).....	5
1.3.4 Vereinfachter Risiko-Score von Apfel (1999) .....	6
1.3.5 Risiko-Score von Sinclair (1999) .....	7
1.3.6 Risiko-Score von Junger (2001).....	7
1.3.7 Künstliche neuronale Netzwerke (KNN).....	8
1.3.8 Vergleich der einzelnen Risiko-Scores.....	9
<b>1.4 PONV-Prophylaxe</b> .....	<b>11</b>
1.4.1 Dexamethason .....	12
1.4.2 Droperidol.....	13
1.4.3 Serotonin- (5-HT <sub>3</sub> -) Antagonisten .....	14
1.4.4 TIVA mit Propofol .....	14
1.4.5 Dimenhydrinat .....	14
1.4.6 Kombination mehrerer Prophylaxemaßnahmen.....	15
1.4.7 Algorithmen zur PONV-Prophylaxe .....	16
<b>1.5 Ziel der Arbeit</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Datenerhebung</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1 Grundlagen</b> .....	<b>20</b>
<b>3.2 Wahl des Risiko-Scores</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3 Patientenpopulationen</b> .....	<b>22</b>
<b>3.4 Prophylaxealgorithmen</b> .....	<b>23</b>
<b>3.5 Effektivität und Effizienz</b> .....	<b>24</b>
<b>3.6 Bewertungsmaßstäbe</b> .....	<b>25</b>
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>

<b>4.1 Ergebnisse der in Marburg erhobenen Daten .....</b>	<b>26</b>
4.1.1 <i>Demographische Daten</i> .....	26
4.1.2 <i>Daten zu Operationen</i> .....	26
4.1.3 <i>Gesamtpopulation Marburg</i> .....	27
4.1.4 <i>Teilpopulation Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe („Gyn“)</i> ....	30
4.1.5 <i>Teilpopulation Klinik für Urologie („Uro“)</i> .....	32
<b>4.2 Anwendung der einzelnen Prophylaxe-Algorithmen .....</b>	<b>35</b>
4.2.1 <i>Population Marburg</i> .....	35
4.2.2 <i>Population Gynäkologie („Gyn“)</i> .....	36
4.2.3 <i>Population Urologie („Uro“)</i> .....	37
4.2.4 <i>Population Biedler</i> .....	39
4.2.5 <i>Population Pierre</i> .....	40
4.2.6 <i>Population mit vorwiegend mittlerem Risiko („Mittel“)</i> .....	42
4.2.7 <i>Population mit ausgeglichener Risikoverteilung („Ausgeglichen“)</i> 44	
<b>4.3 Effizienz .....</b>	<b>46</b>
<b>4.4 Inzidenz.....</b>	<b>48</b>
<b>4.5 Einfluss der RRR pro angewandter Prophylaxemaßnahme auf die     einzelnen Prophylaxealgorithmen.....</b>	<b>50</b>
4.5.1 <i>Population Marburg</i> .....	50
4.5.2 <i>Population Gynäkologie</i> .....	52
4.5.3 <i>Population Urologie</i> .....	53
4.5.4 <i>Population Biedler</i> .....	55
4.5.5 <i>Population Pierre</i> .....	56
4.5.6 <i>Population Mittel</i> .....	58
4.5.7 <i>Population Ausgeglichen</i> .....	60
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>5.1 Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>62</b>
<b>5.2 Effizienz und Effektivität .....</b>	<b>66</b>
<b>5.3 Auswirkungen der relativen Risikoreduktion pro angewandter         prophylaktischer Maßnahme .....</b>	<b>67</b>
<b>5.4 Einschränkungen der durchgeführten Analyse .....</b>	<b>68</b>
<b>5.5 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis .....</b>	<b>72</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>75</b>

<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>87</b>
<b>8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....</b>	<b>87</b>
<b>8.2 Danksagung .....</b>	<b>88</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 PONV und seine Bedeutung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen ist definiert als Auftreten von Übelkeit, Würgen oder Erbrechen innerhalb eines mindestens 12-stündigen Beobachtungszeitraumes. Es wird sehr häufig auch als PONV (postoperative nausea and vomiting) bezeichnet. PONV stellt nach wie vor eine der häufigsten postoperativen Komplikationen dar. Zwar hat die Inzidenz - verglichen mit der Zeit der „Äther-Narkose“, in der sie bei 75 – 80% lag (Watcha et al. 1992) – drastisch abgenommen, jedoch sind nach wie vor etwa 20 – 30% der Patienten von PONV betroffen (Lerman 1992; Cohen et al. 1994). Daher wird PONV auch häufig als „big little problem“ (Kapur 1991) bezeichnet.

Groß ist dieses Problem zum einen aufgrund seiner bloßen Häufigkeit, zum anderen durch die starke Belastung für die betroffenen Patienten. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten einen größeren Wert auf die Vermeidung postoperativen Erbrechens legen als auf die Vermeidung postoperativer Schmerzen (Macario et al. 1999). Eine andere Studie (Gan et al. 2001) ergab, dass Patienten im Durchschnitt bereit wären 56 US \$ extra zu zahlen, wenn damit PONV vermieden werden könnte. Bei Patienten, die tatsächlich unter PONV gelitten hatten, lag diese Bereitschaft mit 73 US \$ bei von Übelkeit Betroffenen und 100 US \$ bei von Erbrechen Betroffenen noch deutlich höher. In einer weiteren Untersuchung (Hill et al. 2000) konnte gezeigt werden, dass bei Hochrisikopatienten die Patientenzufriedenheit durch Einsatz einer PONV-Prophylaxe, bei gleichzeitiger Kostenreduktion, gesteigert werden konnte.

Klein hingegen erscheint das Problem, da es verglichen mit anderen postoperativen Komplikationen recht „harmlos“ ist. Zwar konnte gezeigt werden, dass PONV ein erhöhtes Risiko für postoperative Nahtdehiszenz darstellt (Col et al. 1998). Ebenso waren auch Ösophagusrupturen in Einzelfällen beobachtbar (Temes et al. 1999). Darüber hinaus ist auch eine Fallbeschreibung publiziert, bei der es im Rahmen von starkem Erbrechen zu einer Trachearuptur und damit einhergehendem Pneumothorax und

Pneumomediastinum gekommen war (Irefin et al. 2000). In der größten Zahl der Fälle verläuft PONV jedoch ohne ernsthafte Folgen für die Patienten. Allerdings geht es bei der PONV-Problematik nicht nur um Patientenkomfort. Ebenso wichtig erscheint eine wirtschaftliche Betrachtungsweise. So ist PONV die häufigste postoperative Komplikation, die zur stationären Aufnahme bei ambulant geplanten Operationen (Fortier et al. 1998) führt. Somit liegt sie noch vor Komplikationen wie starken Schmerzen oder einer verstärkten postoperativen Nachblutung. Carroll et al., sowie Frighetto et al. konnten in zwei Studien die durch PONV verlängerte Verweildauer im Aufwachraum, den pflegerischen Mehraufwand und einen erhöhten Verbrauch an Medikamenten nachweisen. Da es sich hierbei um Studien aus Kanada und den USA handelt, können die konkret berechneten Beträge für die entstandenen Mehrkosten sicher nicht für Deutschland übernommen werden. Dass PONV jedoch auch hier zusätzliche Kosten verursacht, kann als sicher angenommen werden.

## **1.2 Risikofaktoren für PONV**

Die Literatur zu Risikofaktoren für PONV ist äußerst vielfältig, verwirrend und auch teils widersprüchlich. Ein Hauptproblem scheint hier zu sein, dass die pathophysiologischen Mechanismen weitgehend unbekannt sind (Apfel et al. 2000). In einer Übersichtsarbeit von Apfel et al. wurde die Literatur zu einzelnen Risikofaktoren überprüft und bewertet. Aufgrund dieser Bewertung wurden die Risikofaktoren in fünf Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1).



Tab. 1: Risikofaktoren für PONV (Apfel et al. 2000)

<b>Durch Daten eindeutig belegte Risikofaktoren</b>	<b>Risikofaktoren mit kontroverser Datenlage</b>	<b>Durch Daten nicht ausreichend belegte Risikofaktoren</b>	<b>Durch Daten nicht belegte vermutete Risikofaktoren</b>	<b>Durch Daten widerlegte Risikofaktoren</b>
Weibliches Geschlecht	Menstruationszyklus	Operationsort bzw. -art	Postoperative Bewegungsreize	Adipositas
Übelkeit & Erbrechen in der Anamnese	Maskenbeatmung	Einleitungshypnotika	Hämodynamische Stabilität	
Nichtraucherstatus	Erfahrung des Anästhesisten	Psychologische Faktoren	Hyperkapnie	
Junges Lebensalter	Magensonde	Präoperative Angst	Entgleisungen des Säure-Basen-Haushalts	
Volatile Anästhetika	Muskelrelaxantien und deren Antagonisierung	Schmerz		
Lachgas	Laparoskopische Eingriffe			
Narkosedauer				
Postoperative Opioidgabe				

In später erschienenen Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie postoperativer Übelkeit und Erbrechen (Apfel et al. 2007) wurden die in Tabelle 1 als eindeutig belegten Risikofaktoren ebenfalls angeführt. Lediglich ein junges Lebensalter der Patienten wurde hier als fraglicher Risikofaktor angesehen. Die Art der Operation, welche in einigen Publikationen, wie zum Beispiel den 2003 erschienen „Consensus Guidelines“ (Gan et al.) als eigenständiger Risikofaktor angesehen wurde, erschien hier nicht mehr.

### **1.3 Risiko-Scores zur PONV-Inzidenz**

Mit zunehmendem Wissen über die Risikofaktoren für PONV mehrten sich auch die Versuche PONV bzw. dessen Auftretenswahrscheinlichkeit für einzelne Patienten vorherzusagen. Dazu wurden in den letzten 15 Jahren verschiedene Prognose-Scores entwickelt. Diese variieren sehr stark in ihrer Komplexität und reichen von vereinfachten Scores, wie z.B. dem vereinfachten Risiko-Score nach Apfel, bei dem vier Risikofaktoren in die Berechnung mit einbezogen werden, bis hin zu sehr komplexen Scores, wie dem von Sinclair, welcher 13 Faktoren zur Berechnung heranzieht und diese auch noch unterschiedlich gewichtet. Im Folgenden sollen einige dieser Vorhersage-Scores kurz vorgestellt werden.

#### *1.3.1 Risiko-Score von Palazzo & Evans (1993)*

Das Risikomodell von Palazzo & Evans (1993) bezieht fünf Risikofaktoren in die Berechnung mit ein. Dies sind: postoperative Opioidgabe, PONV-Anamnese, weibliches Geschlecht, Kinetose-Anamnese und die Kombination aus weiblichem Geschlecht und Kinetose. Diese fünf Risikofaktoren werden bei der Berechnung des PONV-Risikos unterschiedlich gewichtet, so dass sich folgende Gleichung für die Wahrscheinlichkeit (p) eines Eintretens von PONV ergibt:

$$p(\text{PONV}) = e^z / (1 - e^z) \text{ mit } z = -5,03 + 2,24 * (\text{postoperative Opioidgabe}) + 3,97 * (\text{PONV-Anamnese}) + 2,4 * (\text{weibliches Geschlecht}) + 0,78 * (\text{Kinetose}) - 3,2 * (\text{weibliches Geschlecht UND Kinetose})$$

Ist ein Risikofaktor vorhanden, wird er =1 gesetzt, fehlt er, wird er =0 gesetzt.

### 1.3.2 Risiko-Score von Koivuranta (1997)

Das Risikomodell von Koivuranta (1997) betrachtet postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen getrennt. Es wurden 10 Risikofaktoren erhoben. Die Autoren gelangten jedoch zu dem Schluss, dass die Qualität der Vorhersage nicht wesentlich leide, wenn man nur die fünf stärksten Risikofaktoren (weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, OP-Dauer >60 Minuten, Kinetose und Nichtraucherstatus) heranzöge. Die veröffentlichte Gleichung für Score I,  $p(\text{PONV}) = e^z / (1 - e^z)$  mit  $z = 0,93 * (\text{weibliches Geschlecht}) + 0,82 * (\text{PONV-Anamnese}) + 0,75 * (\text{OP-Dauer} >60 \text{ Minuten}) + 0,59 * (\text{Kinetose}) + 0,61 * (\text{Nichtraucherstatus})$ , war leider nicht komplett, da hier eine Konstante fehlte.

Darüber hinaus entwickelte Koivuranta einen vereinfachten Score II, bei dem die einzelnen Risikofaktoren gleich gewichtet werden. Dabei ergeben sich die Wahrscheinlichkeiten für postoperative Übelkeit bzw. postoperatives Erbrechen in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von PON und POV in Abhängigkeit von der Anzahl an Risikofaktoren nach dem vereinfachten Score von Koivuranta

Anzahl Risikofaktoren	p(Übelkeit) %	p(Erbrechen) %
0	17	7
1	18	7
2	42	17
3	54	25
4	74	38
5	87	61

### 1.3.3 Risiko-Score von Apfel (1998)

Bei diesem Risikomodell werden fünf verschiedene Risikofaktoren in die Berechnung der zu erwartenden PONV-Wahrscheinlichkeit mit einbezogen. Diese Risikofaktoren sind: Alter, weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Reisekrankheit oder PONV in der Eigenanamnese und die OP-Dauer.

Daraus ergibt sich folgende Gleichung für die Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV:

$$p(\text{PONV}) = e^z / (1 + e^z) \text{ mit } z = 1,28 * (\text{weibliches Geschlecht}) - 0,029 * (\text{Alter in Jahren}) - 0,74 * (\text{Raucher}) + 0,63 * (\text{Kinetose oder PONV-Anamnese}) + 0,26 * (\text{OP-Dauer in Stunden}) - 0,92$$

Trifft ein Merkmal zu, wird es =1 gesetzt, trifft es nicht zu, wird es =0 gesetzt

#### 1.3.4 Vereinfachter Risiko-Score von Apfel (1999)

Zur Entwicklung dieses Risikomodells wurden die beiden Modelle von Koivuranta und Apfel an zwei unterschiedlichen Zentren (Würzburg / Deutschland und Oulu / Finnland) kreuzvalidiert. Es zeigte sich, dass die beiden Risikomodelle auch bei dem Patientenkollektiv der jeweils anderen Klinik die PONV-Wahrscheinlichkeit vorhersagen konnten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Vereinfachung des Risiko-Scores auf vier Risikofaktoren nicht zu einem Verlust der Diskriminationsfähigkeit führte.

Der vereinfachte Risiko-Score beinhaltet folgende gleichwertige Risikofaktoren: Kinetose oder PONV in der Eigenanamnese, weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus und zu erwartende postoperative Gabe von Opioiden. Das zu erwartende Risiko beim Vorhandensein von null, eins, zwei, drei oder vier Risikofaktoren ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von PONV in Abhängigkeit von der Anzahl an Risikofaktoren nach dem vereinfachten Score von Apfel

Anzahl Risikofaktoren	PONV-Risiko (%)
0	10
1	21
2	39
3	61
4	79

### 1.3.5 Risiko-Score von Sinclair (1999)

Zur Erstellung dieses Risiko-Scores wurden 17638 ambulant operierte Patienten im Aufwachraum beobachtet und 24 Stunden postoperativ telefonisch befragt. Als Variablen wurden Alter des Patienten, Geschlecht, Nichtraucherstatus, PONV in der Eigenanamnese, OP-Dauer, gewähltes Anästhesieverfahren und Art der Operation definiert. Daraus ergibt sich folgende Gleichung für die Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV:

$$p(\text{PONV}) = e^z / (1 - e^z) \text{ mit } z = - 5,97 - 0,14 * (\text{Alter in Jahren} / 10) - 1,03 * (\text{männliches Geschlecht}) - 0,42 * (\text{Raucher}) + 1,14 * (\text{PONV-Anamnese}) + 0,46 * (\text{OP-Dauer}) + 2,36 * (\text{Allgemeinanästhesie}) + 1,48 * (\text{HNO OP}) + 1,77 * (\text{Ophthalmologische OP}) + 1,9 * (\text{Plastische OP}) + 1,2 * (\text{gynäkologische OP}) + 1,04 * (\text{Knie OP}) + 1,78 * (\text{Schulter OP}) + 0,94 * (\text{sonstige})$$

Trifft ein Merkmal zu, wird es =1 gesetzt, trifft es nicht zu, wird es =0 gesetzt. Besonderheiten: Dauer der OP wird in 30-Minuten-Schritten bestimmt (< 30 min = 1, 30 – 60 min = 2, ...). Kürettagen werden nicht zu den gynäkologischen OPs gezählt.

### 1.3.6 Risiko-Score von Junger (2001)

Zur Erstellung dieses Risiko-Scores wurden von Januar 1997 bis Dezember 1999 die Daten von 27626 Patienten mittels automatischem Anästhesie-Dokumentations-Systems erfasst. Dabei wurden zehn patientenabhängige, fünf auf die Operation bezogene, 15 anästhesieabhängige und vier postoperative Variablen erfasst und ausgewertet. Hierbei ergab sich bei sieben Faktoren ein signifikanter Zusammenhang mit PONV. Dies waren Geschlecht, Raucherstatus, intravenöse Anästhesie mit Propofol, Verabreichung von Lachgas (N<sub>2</sub>O), intraoperative Opiatgabe, Operationsdauer und Alter des Patienten.

Daraus entwickelten die Autoren folgende Formel zur Berechnung der Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV:

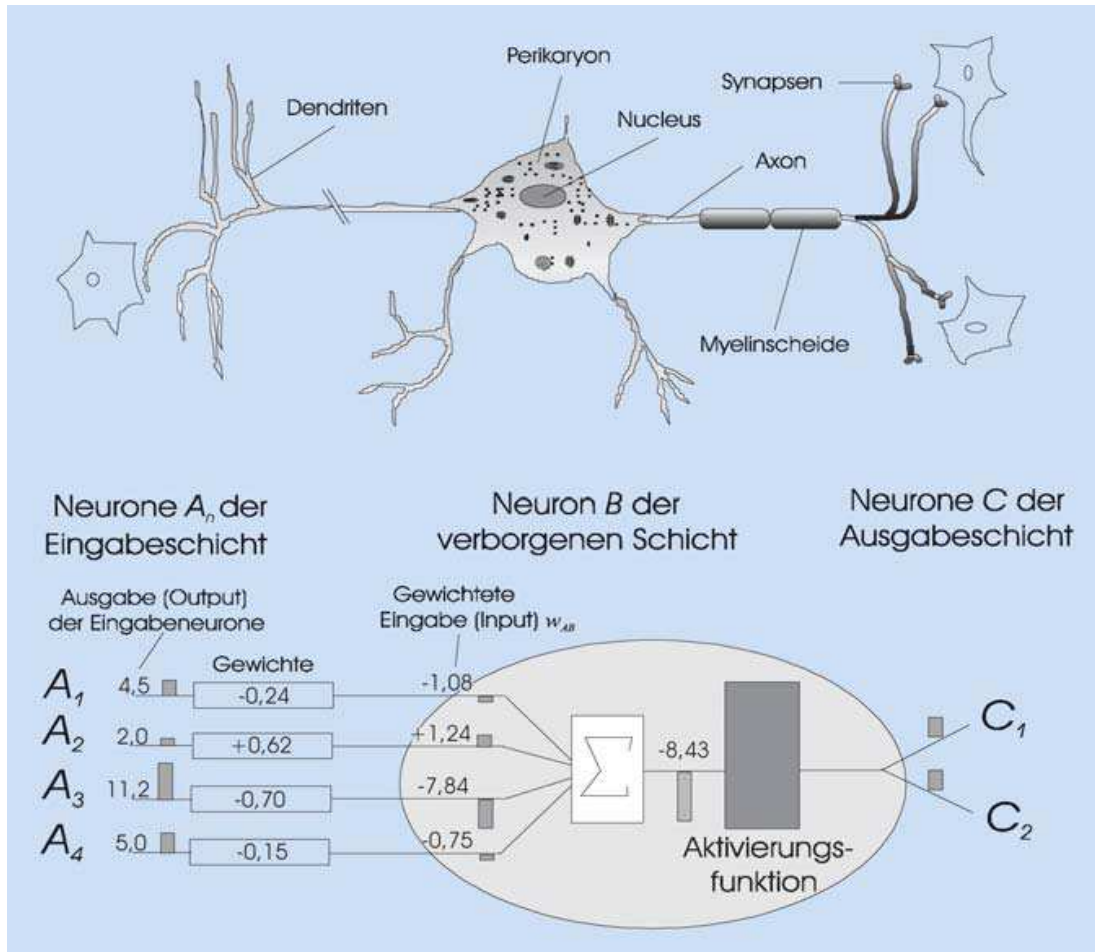
$$p(\text{PONV}) = 1 / (1 + e^{-z}) \text{ mit } z = 0,8949 * (\text{weibliches Geschlecht}) - 0,6294 * (\text{Raucher}) - 0,9170 * (\text{TIVA}) + 0,8078 * (\text{N}_2\text{O}) + 1,4301 * (\text{intraoperative Opiatgabe}) - 0,0050 * (\text{Alter (Jahre)}) + 0,0051 * (\text{OP-Dauer (Minuten)}) - 4,9682$$

### 1.3.7 Künstliche neuronale Netzwerke (KNN)

Künstliche neuronale Netzwerke weichen von den „klassischen“ Vorhersage-Scores ab, da hier die Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV nicht durch logistische Regressionsanalyse berechnet wird. Vielmehr stellen KNN den Versuch dar das zentrale Nervensystem (ZNS) des Menschen nachzubilden. Somit sind Neurone die Grundbausteine eines KNN. Diese werden in drei verschiedene Arten (Eingabe-, Ausgabe- und versteckte Neurone) unterteilt. Die erste Ebene stellen die Eingabeneurone dar, welche in aller Regel in ihrer Anzahl den einzubeziehenden Einflussfaktoren entsprechen. Über Synapsen sind diese mit den versteckten Neuronen der zweiten Schicht verbunden, an die sie analog zu Aktionspotenzialen Informationen weiterleiten. Von dort werden abhängig von einem Schwellenwert nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip Informationen zur nächsten Schicht weitergegeben. Zwischen den unterschiedlichen Schichten ist in der Regel jedes Neuron der einen mit jedem Neuron der folgenden Schicht verknüpft. Wie viel eine Verbindung zum Erreichen eines Schwellenwertes in der nächsten Schicht beiträgt, hängt von dem Gewicht ab, das jeder einzelnen Verbindung zugeteilt wird. Zwischen der Eingabe- und Ausgabeschicht kann sich theoretisch eine beliebig große Anzahl von Schichten versteckter Neurone befinden. Deren letzte Schicht wiederum ist synaptisch mit den Ausgabeneuronen verbunden, welche dann ein Ergebnis liefern (Tu et al. 1996, Träger et al. 2003). Eine schematische Darstellung eines KNN verglichen mit einem Neuron des ZNS ist in Abbildung 1 dargestellt.

Durch diesen Aufbau der KNN ergeben sich im Vergleich mit den „klassischen“ Risiko-Scores einige Vorteile. Besonders zu erwähnen ist hier, dass KNN lern- und anpassungsfähig sind. Darüber hinaus sind keine Kenntnisse über bestehende Zusammenhänge notwendig. Und auch die Robustheit gegenüber verzerrter oder unvollständiger Daten (Eingabeschicht) ist deutlich größer. Als Nachteile sind zu nennen, dass zunächst ein Training des KNN's durchgeführt werden muss, wobei sich die Daten der Test- und Anwendungsphase ähneln müssen. Darüber hinaus stellen die verborgenen Schichten eine Art „black box“ dar, sodass der Weg von der Eingabe zum Ergebnis nicht logisch nachvollziehbar ist (Träger et al. 2003).

Abb. 1: Schematischer Aufbau eines Neurons im KNN analog zum ZNS des Menschen. Die eingehende Informationsweiterleitung aus der Eingabeschicht entspricht der Informationsweiterleitung im Dendriten, die Weiterleitung zur Ausgabeschicht entspricht dem Axon. Die Aufsummierung der ankommenden Impulse findet im Neuron statt. Die Aktivierungsfunktion legt den Schwellenwert fest ab dem es zu einer Ausgabe kommt. (aus: Träger et al. (2003). „Künstliche neuronale Netze“ Anaesthesist 2003 52: 1056)



### 1.3.8 Vergleich der einzelnen Risiko-Scores

Bei dieser doch recht großen Zahl an Risiko-Scores ist ein Vergleich, sowohl hinsichtlich ihrer Genauigkeit als auch in Bezug auf ihre Praktikabilität unumgänglich. In der Literatur finden sich hierzu einige Arbeiten. Bei einem direkten Vergleich des vereinfachten Apfel-Scores und dem von Sinclair (Pierre et al. 2002) wurden 428 Patienten, die sich unterschiedlichen Operationen unterziehen mussten, nach Risikofaktoren für PONV befragt und postoperativ das Eintreten von PONV dokumentiert. Dabei zeigte der Apfel-Score sowohl bei der Diskrimination durch die AUC (area under the

curve) als auch bei der Korrelation von vorhergesagter und beobachteter PONV-Inzidenz signifikant bessere Ergebnisse.

In einer Arbeit von Engel und Kollegen (2006) wurde bei 748 Patienten das PONV-Risiko mittels der Risiko-Scores von Apfel, Koivuranta, Junger und Sinclair berechnet. Bei dieser Arbeitsgruppe zeigte sich eine Überlegenheit der Scores von Sinclair und Junger gegenüber den vereinfachten Risiko-Scores von Koivuranta und Apfel bezüglich der Vorhersagegenauigkeit für PONV.

Eberhart et al. (2000) verglichen die Risiko-Scores von Apfel, Koivuranta und Palazzo & Evans. Dabei stellte sich heraus, dass der Koivuranta-Score PONV signifikant besser vorhersagte als der von Palazzo & Evans. Bei der Vorhersage postoperativen Erbrechens war der Apfel-Score dem Palazzo-Score signifikant überlegen. Jedoch waren alle drei Risiko-Scores in der Lage, sowohl postoperatives Erbrechen (PV) als auch PONV mit nur mäßiger aber dennoch akzeptabler Genauigkeit vorherzusagen.

Eine weitere Arbeit (Apfel et al. 2002) konnte aufzeigen, dass die vereinfachten Risiko-Scores mit vier (vereinfachter Apfel-Score) oder fünf (Koivuranta-Score) einbezogenen Risikofaktoren eine bessere Diskrimination aufweisen als die komplexeren Scores.

In einer Arbeit von Peng et al. (2007) wurde die Vorhersagekraft eines künstlichen neuronalen Netzwerkes mit den Risiko-Scores von Apfel und Koivuranta verglichen. Hier zeigte sich das KNN den beiden anderen Scores in allen untersuchten Punkten überlegen. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen Träger et al. (2003). Hier zeigte sich das KNN sowohl bei der Diskriminationsfähigkeit als auch der Übereinstimmung zwischen vorhergesagter und beobachteter PONV-Inzidenz den beiden oben genannten Scores überlegen. Hier wurde jedoch aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit bei nur mäßiger Überlegenheit hinsichtlich der Vorhersagekraft weiterhin die Verwendung der vereinfachten Scores für die klinische Praxis empfohlen.

Dies macht deutlich, dass die vereinfachten Scores, bei besserer klinischer Anwendbarkeit, den ursprünglichen Scores in ihrer Vorhersagekraft nicht unterlegen sind. Es muss jedoch auch gesagt werden, dass diese Vorhersagegenauigkeit bei keinem der existierenden Scores sehr hoch ist.



Ferner beinhalten alle Scores Faktoren, die präoperativ, also zu dem Zeitpunkt, an dem über eine Prophylaxe entschieden werden muss, noch nicht mit letzter Sicherheit abgesehen werden können. So gilt bei dem vereinfachten Score von Koivuranta eine Operationsdauer von mehr als 60 Minuten als Risikofaktor. In den vereinfachten Apfel-Score fließt der zu erwartende postoperative Opioideneinsatz in die präoperative Risikoabschätzung mit ein.

Trotz dieser aufgezeigten Schwächen wird in aktuell gültigen Empfehlungen (Apfel et al. 2007) die Verwendung der vereinfachten Scores empfohlen. Künstliche neuronale Netzwerke scheinen den vereinfachten Scores in ihrer Vorhersagekraft überlegen zu sein, finden aber aufgrund ihrer deutlich komplizierteren Handhabung noch keinen Einzug in die aktuellen Empfehlungen.

#### **1.4 PONV-Prophylaxe**

Aufgrund der oben beschriebenen Häufigkeit von PONV, des dadurch entstehenden Dyskomforts für die betroffenen Patienten und nicht zuletzt wegen der zusätzlich entstehenden Kosten, ist es unerlässlich sich mit der Prophylaxe dieser Problematik zu beschäftigen. Dass diese Thematik in der Literatur weit verbreitet ist, zeigte eine Medline-Suche nach dem Suchbegriff „prevention postoperative vomiting“, die 2420 Treffer lieferte. Heute ist eine Reihe von Maßnahmen zur PONV-Prophylaxe bekannt und gut untersucht. Einige der am häufigsten angewandten Prophylaxemaßnahmen werden im Folgenden kurz erörtert.

Um die in der Literatur gefundenen Daten besser vergleichen zu können sollen zuvor noch zwei Maßzahlen für die Effektivität medizinischer Maßnahmen erläutert werden.

Eine weit verbreitete Größe zur Bestimmung der Wirksamkeit einer medizinischen (hier: prophylaktischen) Maßnahme ist die „number needed to treat“ (NNT) (Tramer et al. 2005). Diese besagt, wie viele Patienten behandelt werden müssen, damit genau ein Patient von der Behandlung profitiert.

Eine ebenfalls häufig verwendete Größe ist die „relative Risikoreduktion“

(RRR), die beschreibt, um wie viel Prozent das Risiko durch eine Behandlung verringert wird.

Da in der Literatur mit beiden Werten gearbeitet wird, soll im Folgenden kurz der Zusammenhang dieser beiden Größen dargestellt werden.

Um NNT und RRR miteinander vergleichen zu können, ist es nötig das Ausgangsrisiko zu kennen, welches ohne Behandlung bestünde. Jenes wird durch die „control event rate“ (CER) ausgedrückt. Legt man eine CER von 40% zugrunde, entspricht eine NNT von 5 einer RRR von 50%. Bei einer CER von 60% bzw. 80%, welche der PONV-Inzidenz von Patienten mit 3 bzw. 4 Risikofaktoren nach dem vereinfachten Apfel-Score entspricht, bedeutet eine NNT von 5 somit eine RRR um 33% bzw. 25%. Tabelle 4 zeigt konkrete Beispiele der NNT in Abhängigkeit von CER und RRR.

Tab. 4: NNT in Abhängigkeit von CER und RRR

CER \ RRR	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,20	33,3	25,0	20,0	16,7	14,3	12,5	11,1	10,0
0,25	26,7	20,0	16,0	13,3	11,4	10,0	8,9	8,0
0,30	22,2	16,7	13,3	11,1	9,5	8,3	7,4	6,7
0,35	19,0	14,3	11,4	9,5	8,2	7,1	6,3	5,7
0,40	16,7	12,5	10,0	8,3	7,1	6,3	5,6	5,0
0,45	14,8	11,1	8,9	7,4	6,3	5,6	4,9	4,4
0,50	13,3	10,0	8,0	6,7	5,7	5,0	4,4	4,0
0,55	12,1	9,1	7,3	6,1	5,2	4,5	4,0	3,6
0,60	11,1	8,3	6,7	5,6	4,8	4,2	3,7	3,3
0,65	10,3	7,7	6,2	5,1	4,4	3,8	3,4	3,1
0,70	9,5	7,1	5,7	4,8	4,1	3,6	3,2	2,9
0,75	8,9	6,7	5,3	4,4	3,8	3,3	3,0	2,7
0,80	8,3	6,3	5,0	4,2	3,6	3,1	2,8	2,5
0,85	7,8	5,9	4,7	3,9	3,4	2,9	2,6	2,4
0,90	7,4	5,6	4,4	3,7	3,2	2,8	2,5	2,2

#### 1.4.1 Dexamethason

Ein guter Effekt von Dexamethason in der PONV-Prophylaxe ist durch mehrere Studien belegt. Empfohlen wird hier die Verabreichung von 5-10 mg

i.v. (Gan et al. 2003) bei Erwachsenen. Zwar zeigen auch einzelne Studien bereits bei der Applikation von 2,5 mg eine vergleichbare Reduktion der PONV-Inzidenz (Liu et al. 1999), jedoch ist die Datenlage hier nicht so umfassend. Die Verabreichung von Dexamethason sollte unmittelbar nach Einleitung der Narkose stattfinden (Wang et al. 2000), da hier die besten Ergebnisse zu erzielen sind. Hierdurch kann eine Reduktion des relativen Risikos um 26,4% (95%-KI 20,4% - 31,9%) erreicht werden (Apfel et al. 2004). Eine große Metaanalyse (Eberhart et al. 2000) zeigte sogar eine Risikoreduktion um 47%. Corticosteroid typische Nebenwirkungen, wie Störung der Wundheilung und der Blutzuckerregulation, konnten bisher nicht nachgewiesen werden und scheinen für die einmalige Applikation in der angegebenen Dosierung kaum eine klinische Relevanz zu haben.

#### *1.4.2 Droperidol*

Das hochpotente Neuroleptikum Droperidol ist, in deutlich geringeren Dosen als in der Psychiatrie eingesetzt, auch ein wirksames Mittel in der Prophylaxe von PONV. Metaanalysen (Henzi et al. 2000; Domino et al. 1999) zeigten, dass bereits Dosen zwischen 0,625 mg und 1 mg gute Wirksamkeit erzielen. Eine relevante Steigerung der Wirkung durch eine Dosiserhöhung konnte nicht gezeigt werden. Die Gabe zum Ende der Narkose hin scheint hier die besseren Ergebnisse zu bringen (Henzi et al. 2000). Durch die prophylaktische Gabe von Droperidol konnte eine relative Risikoreduktion von 24,5% (Apfel et al. 2004) erreicht werden. Eine große Metaanalyse (Henzi et al. 2001) zeigte eine Risikoreduktion um 30%. Hier wurde außerdem deutlich, dass Droperidol postoperative Übelkeit stärker beeinflussen kann als postoperatives Erbrechen. An Nebenwirkungen zeigten sich ein dosisabhängiger sedativer Effekt und seltene extrapyramidale Nebenwirkungen. Darüber hinaus scheint Droperidol einen protektiven Effekt zur Verhinderung postoperativer Kopfschmerzen zu besitzen. Das aus der gleichen Wirkstoffgruppe stammende Haloperidol stellt bei einer Dosierung von 1 – 2 mg eine adäquate Alternative dar (Büttner et al. 2004).

### *1.4.3 Serotonin- (5-HT<sub>3</sub>-) Antagonisten*

Hierbei handelt es sich um eine komplette Wirkstoffgruppe, deren am besten untersuchter Wirkstoff das Ondansetron ist. Mittlerweile sind in Deutschland auch eine Reihe anderer Substanzen aus dieser Stoffgruppe, wie Tropisetron, Granisetron, Palonosetron und Dolasetron auf dem Markt. Diese scheinen, bei entsprechend angepasster Dosierung, untereinander austauschbar zu sein (Kranke et al. 2005). Eine Gabe zum Ende der Narkose zeigt bei dieser Substanzgruppe bessere Ergebnisse als die Applikation zu Narkosebeginn (Sun et al. 1997). Für Ondansetron, worüber die meiste Literatur vorliegt, konnte eine Reduktion des relativen Risikos um 26% belegt werden (Apfel et al. 2004). In einer aktuellen Multicenterstudie konnte für die prophylaktische Gabe von 0,075 mg Palonosetron eine RRR von 29,9% gegenüber Placebo gezeigt werden (Kovac et al. 2008). Die Serotonin-Antagonisten zeichnen sich durch ihre durchweg sehr gute Verträglichkeit aus. Als häufigste Nebenwirkungen werden postoperative Kopfschmerzen, erhöhte Leberenzyme und Obstipation beschrieben (Tramer et al. 1997).

### *1.4.4 TIVA mit Propofol*

Eine weitere Möglichkeit der PONV-Prophylaxe stellt die Durchführung einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol anstelle der herkömmlichen Inhalationsnarkose dar. Eine große Metaanalyse (Tramer et al. 1997) konnte zeigen, dass die Narkoseaufrechterhaltung mit Propofol einen deutlichen protektiven Effekt besitzt. Die hier errechnete NNT (number needed to treat) von 5 entspricht bei Hochrisikopatienten, für die das PONV-Risiko 60% bzw. 80% beträgt, einer RRR von 33% bzw. 25%. Eine weitere Metaanalyse prospektiver Studien (Sneyd et al. 1998) belegte die oben genannten Ergebnisse. Diese klinisch relevanten Daten gelten jedoch nur für die frühe postoperative Phase. Später auftretendes PONV scheint durch eine Propofolnarkose nicht wesentlich beeinflusst zu werden.

### *1.4.5 Dimenhydrinat*

Ein weiteres, recht altes Antiemetikum ist Dimenhydrinat. Obwohl seit

Jahrzehnten auf dem Markt, sind aussagekräftige Studien zu diesem Wirkstoff bezüglich der PONV-Prophylaxe rar. In einer Metaanalyse (Kranke et al. 2002), bei der auch historische Studien mit eingeschlossen werden mussten, zeigte sich für Dimenhydrinat eine ähnliche Wirksamkeit wie für andere Antiemetika (NNT 5). Eine weitere Studie (Turner et al. 2004) bestätigte diese Ergebnisse bei Frauen, die sich einer Laparoskopie unterziehen mussten.

#### *1.4.6 Kombination mehrerer Prophylaxemaßnahmen*

Die Möglichkeit der Kombination einzelner antiemetischer Prophylaxemaßnahmen stellt gerade bei Risikopatienten ein probates Mittel zur PONV-Prophylaxe dar. Geht man, in Anlehnung an den vereinfachten Apfel Score, von einem Patienten mit drei vorhandenen Risikofaktoren aus, besteht hier eine PONV-Wahrscheinlichkeit von 60%. Nimmt man weiterhin eine relative Risikoreduktion (RRR) von 30% durch eine eingesetzte Prophylaxemaßnahme an, verringert sich das absolute Risiko (ARR) für diesen Patienten um 18%. Es bleibt folglich ein Risiko von 42% für das Auftreten von PONV. Dieses liegt aber weiterhin deutlich über der durchschnittlichen PONV-Inzidenz von 20 – 30% (Lerman et al. 1992; Cohen et al. 1994). Erst wenn man eine zusätzliche Prophylaxemaßnahme einsetzt, bei der wieder von einer RRR um 30% ausgegangen wird, erreicht man mit einer PONV-Wahrscheinlichkeit von 29% einen Wert, der dem eines Patienten mit mittlerem PONV-Risiko entspricht.

Dass für die Kombination einzelner Prophylaxemaßnahmen ein additiver Effekt angenommen werden kann, wurde in mehreren Metaanalysen gezeigt. Beispielsweise gelang dies für die Kombination aus Droperidol und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor Antagonisten (Eberhart et al. 2000; Habib et al. 2004), für Ondansetron und Dexamethason (Paech et al. 2007), sowie für Dexamethason und Droperidol (Wu et al. 2007). Auch für eine Dreifach-Prophylaxe aus Ondansetron, Droperidol und TIVA, verglichen mit einer Zweifach-Prophylaxe aus Ondansetron und Droperidol bei Inhalationsanästhesie, konnte dieser additive Effekt gezeigt werden (Habib et al. 2004).

Sehr eindrücklich konnte ein additiver Effekt verabreichter

Prophylaxemaßnahmen durch eine Arbeit von Apfel et al. (2004) gezeigt werden. Mittels eines faktoriellen Studiendesigns konnte der präventive Effekt von sechs prophylaktischen Maßnahmen, sowie aller möglichen Kombinationen belegt werden. Die einzelnen untersuchten prophylaktisch eingesetzten Medikamente waren Ondansetron, Dexamethason, Droperidol, Narkoseaufrechterhaltung mit Propofol, Luft vs. Lachgas, sowie der Ersatz von Fentanyl durch Remifentanil zur Narkoseeinleitung. Durch den Austausch des Opioids zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die PONV-Inzidenz. Bei allen anderen Interventionen zeigten sich relative Risikoreduktionen in den schon oben beschriebenen Ausmaßen, sowie ein additiver Effekt aller durchgeführten Maßnahmen.

Diese Ergebnisse belegen außerdem, dass der oben postulierte additive Effekt nicht nur für einzelne Kombinationen Gültigkeit besitzt, sondern einzelne Prophylaxe-Bausteine nahezu beliebig miteinander kombiniert werden können. Dies gilt darüber hinaus nicht nur für die Kombination zweier Maßnahmen, sondern auch für eine Dreifach- und wahrscheinlich Vierfach-Prophylaxe.

#### *1.4.7 Algorithmen zur PONV-Prophylaxe*

In der Literatur finden sich unterschiedlichste Algorithmen zur PONV-Prophylaxe. Hier muss grundlegend zwischen dichotomen und stufenweisen Ansätzen unterschieden werden. Bei den dichotomen Ansätzen wird versucht Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Ausgangsrisiko zu identifizieren. Diese erhalten dann prophylaktische Maßnahmen. Patienten, die nicht als Hochrisikopatienten anzusehen sind, erhalten keine Prophylaxe. Ein solches, in der Literatur beschriebenes, Propylaxeregime stellt die kombinierte Gabe eines Corticosteroids, eines 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor Antagonisten und Droperidol dar (Tramer et al. 2004).

Bei stufenweisen Modellen hingegen wird versucht Patienten mit unterschiedlichen Ausgangsrisiken zu identifizieren. Diese erhalten dann, dem Ausgangsrisiko entsprechend, unterschiedlich abgestimmte Prophylaxemaßnahmen (Apfel et al. 2003).

Neben diesen beiden Ansätzen gibt es noch die Möglichkeit feste Regimes zu verwenden, was bedeutet, dass jeder Patient, unabhängig vom jeweiligen

PONV-Risiko, die gleichen Prophylaxemaßnahmen erhält.

## 1.5 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist mittels Computersimulation die Anwendungen verschiedener Prophylaxealgorithmen an unterschiedlichen Patientenkollektiven zu untersuchen und so die Eignung der einzelnen Algorithmen für bestimmte Patientenpopulationen zu bestimmen.

Die verwendeten Algorithmen stammen teils aus publizierten Studien, teils sind es hypothetische Algorithmen. Bei den untersuchten Patientenpopulationen handelt es sich zum einen um Daten, die am Universitätsklinikum Marburg erhoben wurden, zum anderen um in der Literatur publizierte Populationen, sowie zwei hypothetische Patientenpopulationen.

Neben der allgemeinen Beurteilung der einzelnen Algorithmen soll drei weiteren Gesichtspunkten erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden:

- Die hier verwendete RRR von 30% pro eingesetzter antiemetischer Maßnahme ist, wie weiter oben gezeigt, ein häufig in der Literatur beschriebener Wert. Allerdings gibt es auch Studien (Apfel et al. 2005), in denen nur RRR von 20% bzw. 25% für einzelne Prophylaxemaßnahmen gezeigt werden können. Daher soll untersucht werden, ob die zugrunde gelegte RRR einen Einfluss auf die Güte eines Prophylaxealgorithmus hat.
- Hauptziel der PONV-Prophylaxe ist eine möglichst starke Reduktion der PONV-Inzidenz. Als Zielwert wurde in der vorliegenden Arbeit eine PONV-Inzidenz kleiner 25% in der jeweils untersuchten Population angestrebt. Neben diesem Maßstab für die Effektivität soll ebenfalls die Effizienz (Erreichung eines Zielwertes mit möglichst minimalen Mitteln) der einzelnen Prophylaxealgorithmen untersucht werden. Dazu wurde für jede Kombination aus Patientenpopulation und Prophylaxealgorithmus ein Effizienzindex errechnet. Eine genaue Erläuterung dieses Indexes findet sich in Kapitel 3.5 „Effektivität und Effizienz“.

- Anhand der Berechnungen von 15 Prophylaxealgorithmen an sieben Patientenpopulationen soll untersucht werden, ob die Eignung eines Prophylaxealgorithmus abhängig von der Patientenpopulation ist, bei der er angewendet wird.



## 2. Datenerhebung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden von Oktober 2005 bis Dezember 2005 707 Patienten des Universitätsklinikums Marburg postoperativ zu Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) befragt. Dabei wurden folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Reisekrankheit in der Eigenanamnese, Raucherstatus und PONV in der Eigenanamnese. Bei der Frage nach PONV in der Eigenanamnese wurden Patienten, die bisher noch keine Operation in Allgemeinanästhesie erhalten hatten, in die Gruppe „kein PONV in der Eigenanamnese“ eingruppiert. Darüber hinaus wurden, nach vorheriger Einverständniserklärung durch die jeweiligen Patienten, die durchgeführte Operation, Dauer der OP, postoperativer Opiatverbrauch und angewandtes Narkoseverfahren aus dem Narkoseprotokoll und der Patientenkurve dokumentiert.

Zur Befragung wurden Patienten aus neun operativen Kliniken herangezogen. In der Reihenfolge der Häufigkeit waren dies folgende Kliniken: Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie, Klinik für Orthopädie, Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Klinik für Gynäkologie, Klinik für Urologie, Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie, Klinik für Neurochirurgie, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Klinik für Augenheilkunde.

### **3. Methoden**

#### **3.1 Grundlagen**

Alle Berechnungen dieser Arbeit wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel<sup>®</sup> durchgeführt. Zur Berechnung der zu erwartenden PONV-Inzidenz wurde der vereinfachte Apfel-Score herangezogen.

Die Berechnungen beziehen sich immer auf Kohorten von 100 Patienten. Weiterhin wurde aufgrund der bestehenden Studienlage eine relative Risikoreduktion (RRR) der PONV-Inzidenz pro eingesetzter Prophylaxemaßnahme von 30% angenommen. Bei Prophylaxeregimes, in denen eine Kombination mehrerer prophylaktischer Maßnahmen erfolgte, wurde – entsprechend der aktuellen Studienlage – ein additiver Effekt der einzelnen Maßnahmen angenommen. Da die Angaben der Literatur zur RRR der einzelnen Maßnahmen schwanken, wurden alle Berechnungen auch mit einer angenommenen RRR von 20%, 25% und 35% durchgeführt. Hierdurch soll geprüft werden, ob Unterschiede in der RRR Einfluss auf die Eignung einzelner Prophylaxeregimes für bestimmte Patientengruppen haben.

#### **3.2 Wahl des Risiko-Scores**

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, wird in den aktuell gültigen Empfehlungen für den deutschsprachigen Raum (Apfel et al. 2007) die Verwendung der vereinfachten Risiko-Scores von Koivuranta und Apfel zur präoperativen Abschätzung der zu erwartenden PONV-Inzidenz empfohlen, da diese, wie bereits in früheren Arbeiten (Apfel et al. 2002; Eberhart et al. 2000) gezeigt, in ihrer Vorhersagefähigkeit gegenüber den komplexen Scores nichts einbüßen.

Nach ihrer Entwicklung wurden die beiden Scores an den Populationen kreuzvalidiert anhand derer sie entwickelt wurden. Hier zeigte sich, dass sich beide Scores auch für das jeweils andere Patientenkollektiv anwenden ließen (Apfel et al. 1999). Diese Ergebnisse wurden durch eine Arbeit von Pierre et al. (2002) bestätigt. Die beobachtete PONV-Inzidenz betrug, nach Einstufung

der Patienten entsprechend dem vereinfachten Apfel Score, 0% bei Patienten ohne, 23,8% bei Patienten mit einem, 34% bei Patienten mit zwei, 57,3% bei Patienten mit drei und 85% bei Patienten mit vier Risikofaktoren. Die mit Hilfe des vereinfachten Apfel-Scores vorausgesagten Werte von 10%, 21%, 39%, 61% und 79% lagen alle, mit Ausnahme des Wertes für Patienten ohne Risikofaktoren, im Bereich des 95%-Konfidenzintervalles der tatsächlichen Inzidenz.

In einer Studie aus Deutschland (Biedler et al. 2004) wurden 162 Patienten nach den Kriterien des vereinfachten Apfel Scores in „Niedrig-Risiko“ und „Hoch-Risiko“ Gruppen eingeteilt und erhielten keine oder eine prophylaktische Maßnahme (Ondansetron 4 mg). Bei einem Vergleich der erwarteten und der tatsächlichen PONV-Inzidenz zeigte sich folgendes: Bei Patienten mit null und einem Risikofaktor lag die zu erwartende PONV-Inzidenz bei 20,5%. Dies war exakt der Wert der tatsächlich beobachteten Inzidenz. In der Hochrisikogruppe (zwei, drei und vier Risikofaktoren) lag die nach dem Apfel-Score berechnete Inzidenz ohne Verabreichung einer Prophylaxe bei 57,4%. Die beobachtete Inzidenz unter Durchführung einer prophylaktischen Maßnahme lag bei 42,6%. Wie bereits in der Einleitung belegt, kann durch prophylaktische Gabe eines Serotonin-Antagonisten eine relative Risikoreduktion von 25% – 30% erzielt werden. Damit stimmten die durch den vereinfachten Apfel-Score vorhergesagten Werte mit der Realität in dieser Population weitestgehend überein. Die dort untersuchte Population floss auch in die Berechnungen der vorliegenden Arbeit ein.

In einer weiteren prospektiven Studie von Weilbach et al. (2006) wurden Hochrisikopatienten mit drei und vier Risikofaktoren untersucht. Auch hier zeigte sich der vereinfachte Apfel-Score geeignet die Inzidenz postoperativer Übelkeit und Erbrechens hinreichend genau abzuschätzen. Eine weitere Arbeit (White et al. 2008) bescheinigte dem vereinfachten Apfel-Score bei Hochrisikopatienten mit zwei und mehr Risikofaktoren auch bei Vorhandensein einer multimodalen PONV-Prophylaxe einen guten prädiktiven Wert zu erzielen. Dies konnte jedoch nur für die ersten 24 Stunden postoperativ, nicht aber für einen längeren Zeitraum gezeigt werden.

Aufgrund der oben dargelegten Studienlage und den aktuell geltenden

Empfehlungen entsprechend, wurde bei der vorliegenden Arbeit der vereinfachte Apfel-Score zur Berechnung aller Inzidenzen verwendet.

### **3.3 Patientenpopulationen**

Die durchgeführten Berechnungen wurden sowohl für die oben dargestellte Marburger Gesamtpopulation als auch für zwei Untergruppen durchgeführt. Zum einen wurden die Daten der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe separat ausgewertet, um durch den fast ausschließlichen Frauenanteil die Ergebnisse für eine Hochrisikopopulation abzubilden. Zum anderen wurden die Daten der Klinik für Urologie zusätzlich getrennt ausgewertet, da es sich hier um eine Population mit unterdurchschnittlich niedrigem Ausgangsrisiko handelt.

Neben den in Marburg erhobenen Daten wurden die gleichen Berechnungen auch für vier andere Populationen durchgeführt. Dies ist zum einen eine Population von 159 Patienten, die sich elektiven, hauptsächlich orthopädischen, gynäkologischen und abdominalen Eingriffen in Allgemeinanästhesie unterzogen. Das Ausgangsrisiko für PONV in dieser Population lag bei 47% (Biedler et al. 2004).

Zum anderen handelt es sich um eine Population von 428 Patienten, die sich elektiven Hals-, Schilddrüsen-, Brust- und anderen gynäkologischen Operationen in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten. Hier lag das Ausgangsrisiko bei 50,7% (Pierre et al. 2004).

Die beiden übrigen Populationen sind fiktive Populationen. Dies hat zum Ziel, neben den bereits durch die Marburger Unterpopulationen abgebildeten Hoch- beziehungsweise Niedrigrisiko Kollektiven, noch zwei weitere, bisher unberücksichtigte, Risikoverteilungen zu untersuchen. Hier handelt es sich zum einen um eine Population, bei der Patienten mit mittlerem Risiko vorherrschten. Die zu erwartende PONV-Inzidenz läge hier bei 40,9%.

Zum anderen wurde eine fiktive Population untersucht, bei der eine ausgeglichene Risikoverteilung vorlag. Die theoretische PONV-Inzidenz läge in dieser Population bei 42,0%. Eine Zusammenfassung der einzelnen Populationen gibt Tabelle 5.

Tab. 5: Risikoverteilung der untersuchten Patientenpopulationen

Population Anzahl RF	Marburg	Gynäkologie	Urologie	Biedler	Pierre	Mittel	Ausgeglichen
0	3%	0%	7%	3%	1%	10%	20%
1	19%	8%	30%	25%	9%	20%	20%
2	38%	34%	48%	26%	38%	40%	20%
3	30%	51%	14%	28%	40%	20%	20%
4	10%	7%	1%	18%	12%	10%	20%
Theoretische PONV- Inzidenz	45,4%	51,6%	35,1%	47,0%	50,7%	40,9%	42,0%

### 3.4 Prophylaxealgorithmen

Es wurden Berechnungen für 15 verschiedene Prophylaxealgorithmen vorgenommen.

Die gewählte Darstellungsweise (x/x/x/x/x) bezeichnet die Anzahl der prophylaktischen Maßnahmen, die Patienten mit null, eins, zwei, drei und vier Risikofaktoren erhalten. Der Algorithmus (0/0/1/2/3) bedeutet folglich, dass Patienten ohne Risikofaktoren keine, Patienten mit einem Risikofaktor ebenfalls keine, Patienten mit zwei Risikofaktoren eine, Patienten mit drei Risikofaktoren zwei und Patienten mit vier Risikofaktoren drei prophylaktische Maßnahmen erhalten.

Bei den gewählten Algorithmen war bei dreien die Verabreichung der Prophylaxe unabhängig vom Risikoprofil der Patienten. So erhielten alle Patienten eine (1/1/1/1/1) (Alg. 1), zwei (2/2/2/2/2) (Alg. 2) oder drei (3/3/3/3/3) (Alg. 3) Prophylaxemaßnahmen.

Bei vier Prophylaxeregimes erhielten nur Hochrisikopatienten – als solche wurden Patienten mit drei und vier Risikofaktoren gewertet – jeweils eine (0/0/0/1/1) (Alg. 4), zwei (0/0/0/2/2) (Alg. 5), drei (0/0/0/3/3) (Alg. 6) oder vier (0/0/0/4/4) (Alg. 7) Prophylaxemaßnahmen.

Bei zwei Strategien erhielten nur Patienten mit mittlerem und hohem Risiko – als solche wurden Patienten mit zwei und mehr Risikofaktoren angenommen – jeweils eine (0/0/1/1/1) (Alg. 8) oder zwei (0/0/2/2/2) (Alg. 9)

Prophylaxemaßnahmen.

Bei drei weiteren Regimes wurde eine Abstufung in Abhängigkeit des zu erwartenden PONV-Risikos vorgenommen. So erhielten Patienten mit mittlerem Risiko eine und Patienten mit hohem Risiko zwei Prophylaxemaßnahmen (0/0/1/2/2) (Alg. 10). In zwei weiteren Strategien wurde eine Prophylaxemaßnahme pro Risikofaktor (0/1/2/3/4) (Alg. 11), beziehungsweise eine Maßnahme pro Risikofaktor minus eins (0/0/1/2/3) (Alg. 12) verabreicht.

Bei drei weiteren Algorithmen erhielten lediglich Patienten ohne Risikofaktoren keine Prophylaxe. Alle anderen erhielten, abgestuft nach Risiko, mehrere prophylaktische Maßnahmen. Dies teilte sich wie folgt auf: (0/2/2/4/4) (Alg. 13), (0/3/3/4/4) (Alg. 14) und (0/4/4/4/4) (Alg. 15).

### **3.5 Effektivität und Effizienz**

Der Begriff Effektivität bezeichnet die Fähigkeit einzelner Prophylaxemaßnahmen die Inzidenz von PONV auf ein gewisses Maß zu senken. Die Effektivität wird daher sehr gut durch die ARR (absolute Risikoreduktion) und dadurch bedingt, die zu erwartende PONV-Inzidenz widergespiegelt. Effizienz hingegen betrachtet nicht nur die reine Senkung der Inzidenz, sondern beschreibt allgemein das Erreichen eines Zielwertes mit möglichst minimalem Einsatz von Mitteln. Im konkreten Fall bedeutet dies, dass ein Prophylaxeregime, bei dem jeder Patient die maximale Anzahl an Prophylaxemaßnahmen erhält, zwar sehr effektiv ist, da hier die PONV-Inzidenz am stärksten gesenkt wird, ein solches Regime aber aufgrund des maximalen Einsatzes prophylaktischer Maßnahmen nicht zwangsläufig auch effizient sein muss.

Um die Effizienz der verschiedenen Prophylaxeregimes nicht zu vernachlässigen wurden für jedes Regime in jeder Population die Anzahl der antiemetischen Interventionen berechnet. Als antiemetische Intervention wurde jede durchgeführte Prophylaxemaßnahme gewertet.

Konkret bedeutet dies am Beispiel der Anwendung des Prophylaxealgorithmus 12 (0/0/1/2/3) in der Population mit ausgeglichener Risikoverteilung (jeweils 20% haben 0, 1, 2, 3 oder 4 Risikofaktoren), dass

die Anzahl der antiemetischen Interventionen  $20 * 0 + 20 * 0 + 20 * 1 + 20 * 2 + 20 * 3 = 120$  betrage. Diese Zahlen beziehen sich, wie bereits erwähnt, auf fiktive Kohorten von 100 Personen.

Zur Darstellung der Effizienz der einzelnen Regimes durch eine konkrete Zahl wurde ein Effizienzindex (EI) berechnet. Im konkreten Fall berechnet sich dieser als Quotient aus der Anzahl der verbrauchten Antiemetika pro 100 Patienten und der dadurch erzielten, mit 100 multiplizierten, absoluten Risikoreduktion gemessen am Ausgangsrisiko ohne Prophylaxe ( $EI = \sum \text{Prophylaxemaßnahmen} / (\text{ARR} * 100)$ ). Für das oben angeführte Beispiel beträgt der  $EI = 120 / (0,1784 * 100) = 6,7$ . Je kleiner der Wert dieses Indexes ist, desto größer ist die Effizienz des angewandten Regimes.

### **3.6 Bewertungsmaßstäbe**

Um die einzelnen Prophylaxeregimes in den unterschiedlichen Patientenpopulationen besser miteinander vergleichen zu können und eine Aussage über deren klinische Eignung treffen zu können, wurden folgende drei Anforderungen an die jeweiligen Algorithmen gestellt :

- Die Gesamtzahl der verabreichten prophylaktischen Maßnahmen darf maximal 200 (bezogen auf eine Patientenpopulation von 100 Patienten) betragen
- Die zu erwartende PONV-Inzidenz muss niedriger als 25% sein
- Der berechnete Effizienzindex soll kleiner als 10 sein

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der in Marburg erhobenen Daten

Nach Auswertung der am Universitätsklinikum Marburg erhobenen Datensätze kam es zu folgenden Ergebnissen:

#### 4.1.1 Demographische Daten

Bei dichotomen Daten sind die absolute und relative Häufigkeit dargestellt, bei normalverteilten Daten das arithmetische Mittel, sowie Median mit 25ster und 75ster Perzentile.

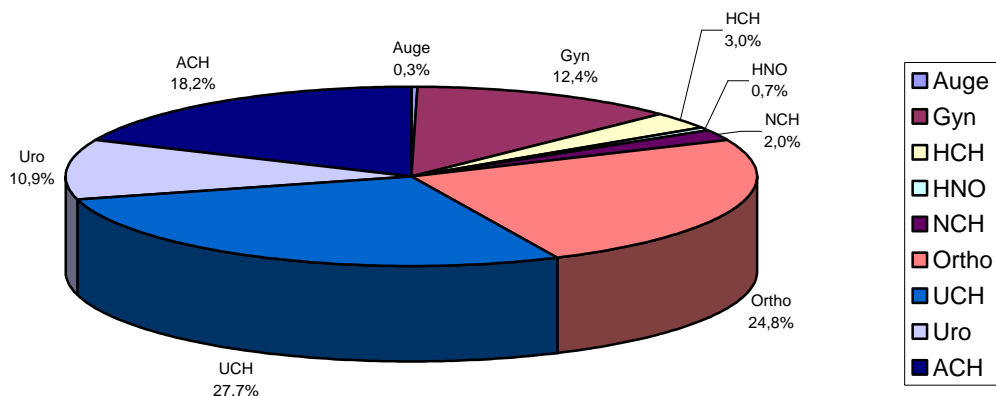
Bei den insgesamt 707 befragten Patienten zeigte sich mit 366 (51,8%) weiblichen und 341 (48,2%) männlichen Patienten ein weitgehend ausgeglichenes Geschlechterverhältnis.

Das Alter der befragten Patienten lag zwischen 16 und 95 Jahren (Median: 62 Jahre; 25/75 Perzentile: 44/71 Jahre).

#### 4.1.2 Daten zu Operationen

Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen operativen Kliniken zeigt Abbildung 2.

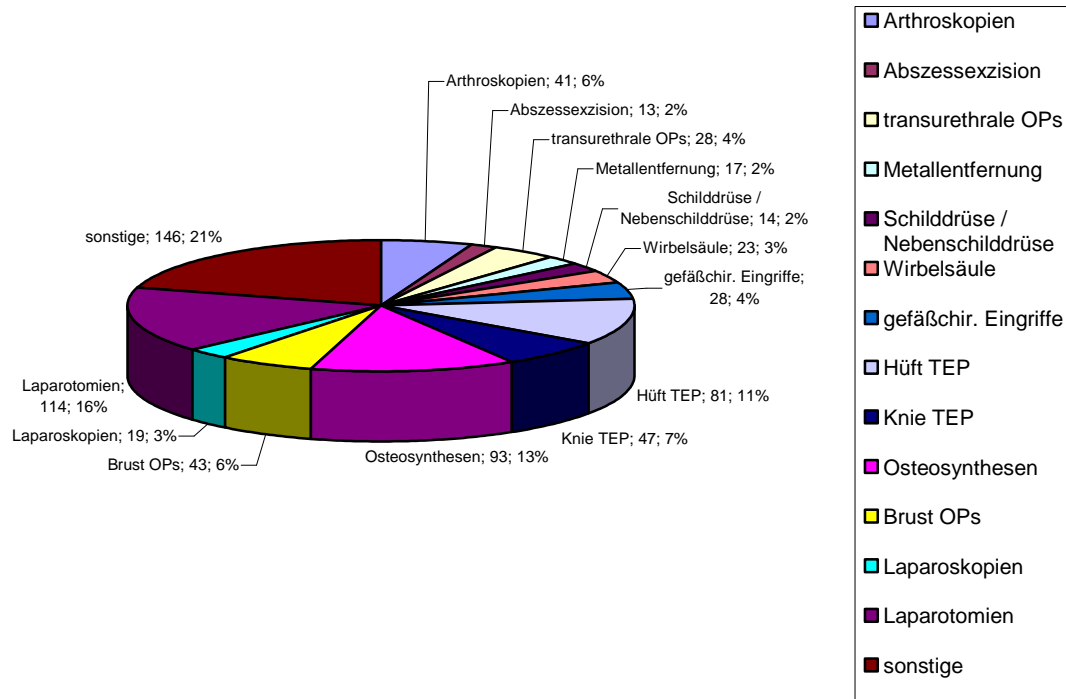
Abb. 2: Verteilung der Patienten der Population „Marburg“ auf die operativen Abteilungen





Entsprechend der Verteilung der Patienten auf die einzelnen Kliniken waren Hüft- und Knieendoprothesen, Laparotomien und verschiedene Osteosynthese-Operationen die am häufigsten vorkommenden Operationen. Zur genauen Verteilung der einzelnen Operationen siehe Abbildung 3.

Abb. 3: Verteilung der operativen Interventionen in der Population Marburg (Bezeichnung der Operation; Anzahl; prozentualer Anteil bezogen auf die Gesamtzahl)



#### 4.1.3 Gesamtpopulation Marburg

Bei insgesamt 707 befragten und ausgewerteten Patientendatensätzen ergaben sich hinsichtlich der Risikofaktoren nach dem vereinfachten Apfel-Score für PONV folgende Ergebnisse: Es flossen die Daten von 366 Frauen (51,8%) und 341 Männern (48,2%) in die Berechnungen ein. 103 Personen (14,6%) berichteten über Reisekrankheit in der Eigenanamnese. Frühere Fälle von PONV wurden von 146 Personen (20,7%) berichtet. Durch das Zusammenführen der beiden letztgenannten Ergebnisse ergab sich, dass bei 196 der Befragten (27,7%) PONV oder Reisekrankheit in der Anamnese bestand. 552 (78,1%) der Befragten gaben an, Nichtraucher zu sein. Bei 495 Patienten (70%) wurden postoperativ Opioide verabreicht. Die Verteilung der einzelnen Risikofaktoren, sowie alle sich daraus ergebenden Kombinationen

von Risikofaktoren zeigt Abbildung 4.

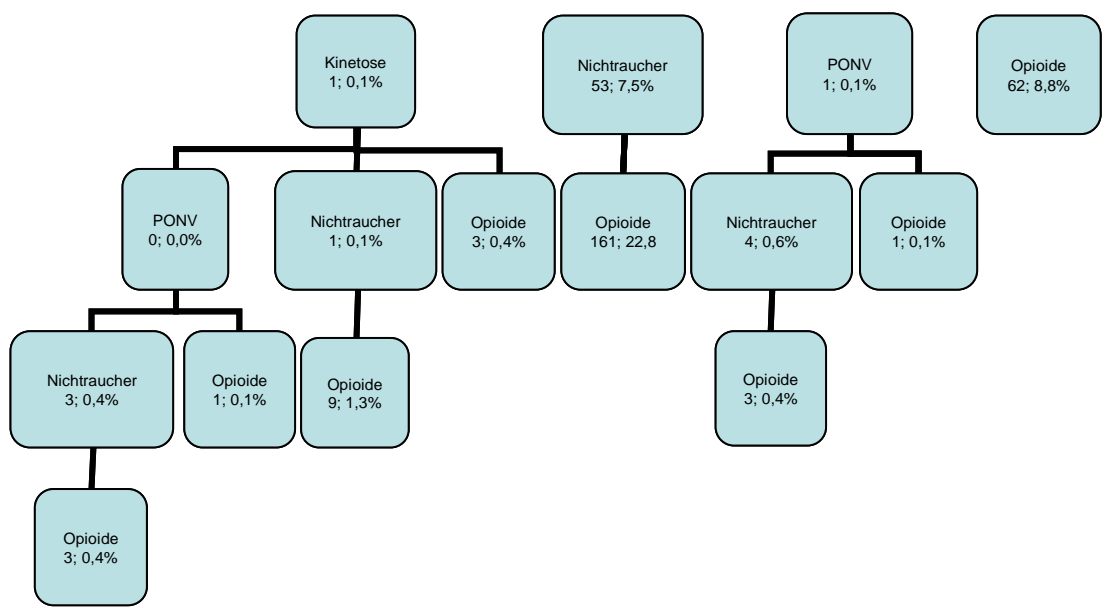
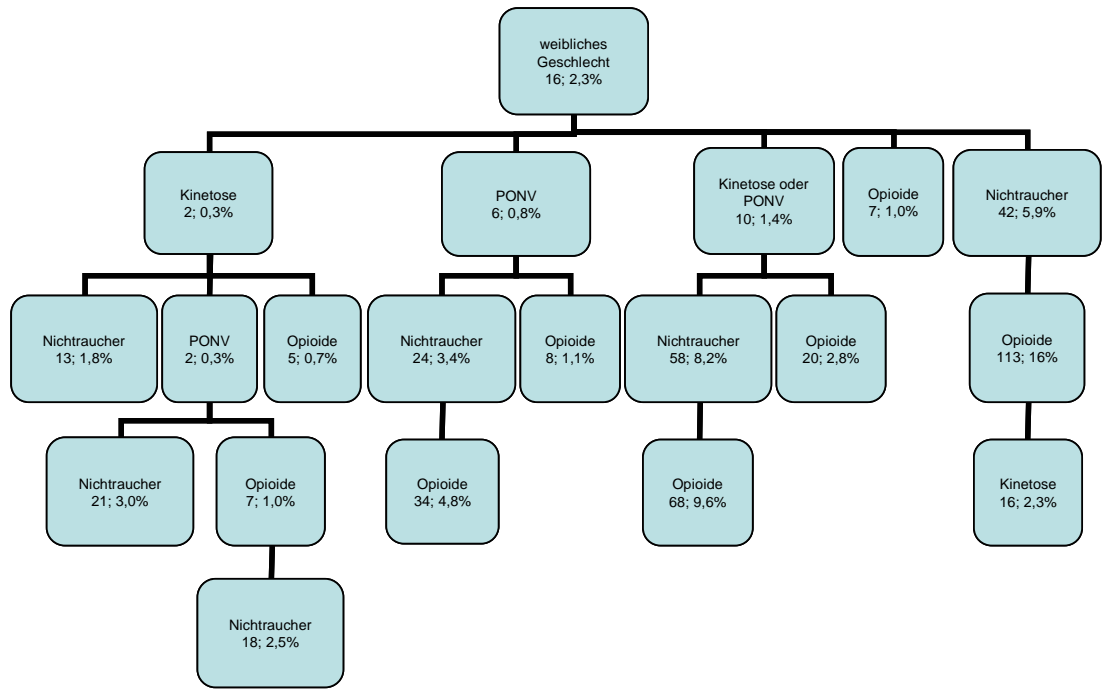
Daraus ergibt sich die in Tabelle 6 dargestellte Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren.

Tab. 6: Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren Population „Marburg“

<b>Anzahl RF</b>	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Prozent</b>
0	25	3,6%
1	133	18,8%
2	266	37,6%
3	215	30,4%
4	68	9,6%
$\Sigma$	707	100,0%

Nach dem vereinfachten Apfel-Score ergab sich hieraus eine zu erwartende PONV-Inzidenz von 45,4% ohne Durchführung irgendwelcher prophylaktischer Maßnahmen.

Abb. 4: Verteilung der Risikofaktoren und deren Kombinationen in der Population „Marburg“. Dargestellt sind die absolute Zahl, sowie der prozentuale Anteil an Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren in der angegebenen Population. Patienten in der ersten Reihe des Diagramms weisen ausschließlich den genannten Risikofaktor auf, Patienten in der zweiten Reihe ausschließlich den genannten plus den zugeordneten aus der ersten Reihe, usw.



#### 4.1.4 Teilpopulation Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe („Gyn“)

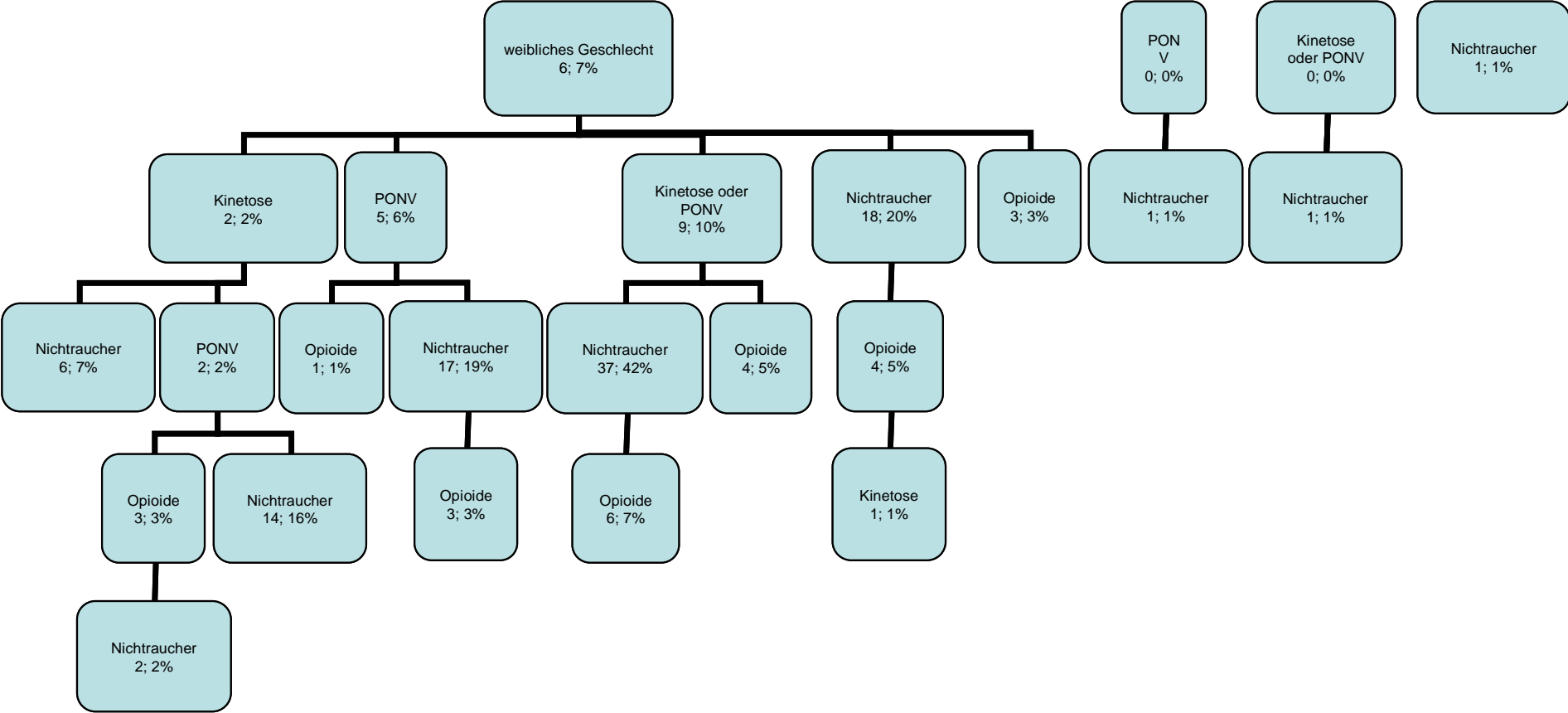
Bei dieser Unterpopulation handelt es sich um eine Population von 88 Patienten. Von diesen waren 86 (98%) weiblich und zwei (2%) männlich. 30 Personen (34%) berichteten über Reisekrankheit in der Eigenanamnese. Frühere Fälle von PONV wurden von 48 Personen (55%) angegeben. Durch das Zusammenführen der beiden letztgenannten Ergebnisse ergab sich, dass bei 57 der Befragten (65%) PONV oder Reisekrankheit in der Anamnese bestand. 67 (76%) der Befragten gaben an Nichtraucher zu sein. Bei 16 Patienten (18%) wurden postoperativ Opioide verabreicht (Tab. 7).

Tab. 7: Verteilung der Risikofaktoren Population „Gyn“

weibliches Geschlecht	86	98%
Kinetose	30	34%
PONV	48	55%
Kinetose oder PONV	57	65%
Nichtraucher	67	76%
Opioide	16	18%

Alle vorkommenden Kombinationen an Risikofaktoren zeigt Abbildung 5.

Abb. 5: Verteilung der Risikofaktoren und deren Kombinationen in der Population „Gynäkologie“. Dargestellt sind die absolute Zahl, sowie der prozentuale Anteil an Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren in der angegebenen Population. Patienten in der ersten Reihe des Diagramms weisen ausschließlich den genannten Risikofaktor auf, Patienten in der zweiten Reihe ausschließlich den genannten plus den zugeordneten aus der ersten Reihe, usw.



Basierend auf den Risikofaktoren des vereinfachten Apfel-Scores ergab sich die in Tabelle 8 dargestellte Verteilung auf die jeweilige Anzahl an Risikofaktoren.

Tab. 8: Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren Population „Gyn“

Anzahl RF	Anzahl Patienten	Prozent
0	0	0%
1	7	8%
2	30	34%
3	45	51%
4	6	7%
$\Sigma$	88	100%

Ohne die Durchführung prophylaktischer Maßnahmen ergab sich hieraus eine zu erwartende PONV-Inzidenz von 51,6%.

#### 4.1.5 Teilpopulation Klinik für Urologie („Uro“)

Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um 77 der insgesamt 707 untersuchten Patienten. Hiervon waren 16 (21%) weiblichen und 61 (79%) männlichen Geschlechts. 6 Befragte (8%) gaben an unter Reisekrankheit zu leiden. Bei 8 Patienten (10%) sei es in der Vergangenheit bereits zu PONV nach Allgemeinanästhesie gekommen. Beim Zusammenführen der beiden letztgenannten Daten ergab sich bei 13 befragten Personen (17%) Reisekrankheit oder PONV in der Eigenanamnese. 62 Patienten (80%) gaben an Nichtraucher zu sein. Die Durchsicht der Narkoseprotokolle und Patientenkurven zeigte bei 43 Patienten (56%) einen postoperativen Opioid Einsatz (Tab. 9).

Tab. 9: Verteilung der Risikofaktoren  
Population „Uro“

Weibliches Geschlecht	16	21%
Kinetose	6	8%
PONV	8	10%
Kinetose oder PONV	13	17%
Nichtraucher	62	81%
Opioide	43	56%

Alle vorkommenden Kombinationen von Risikofaktoren sind in Abbildung 6 dargestellt.

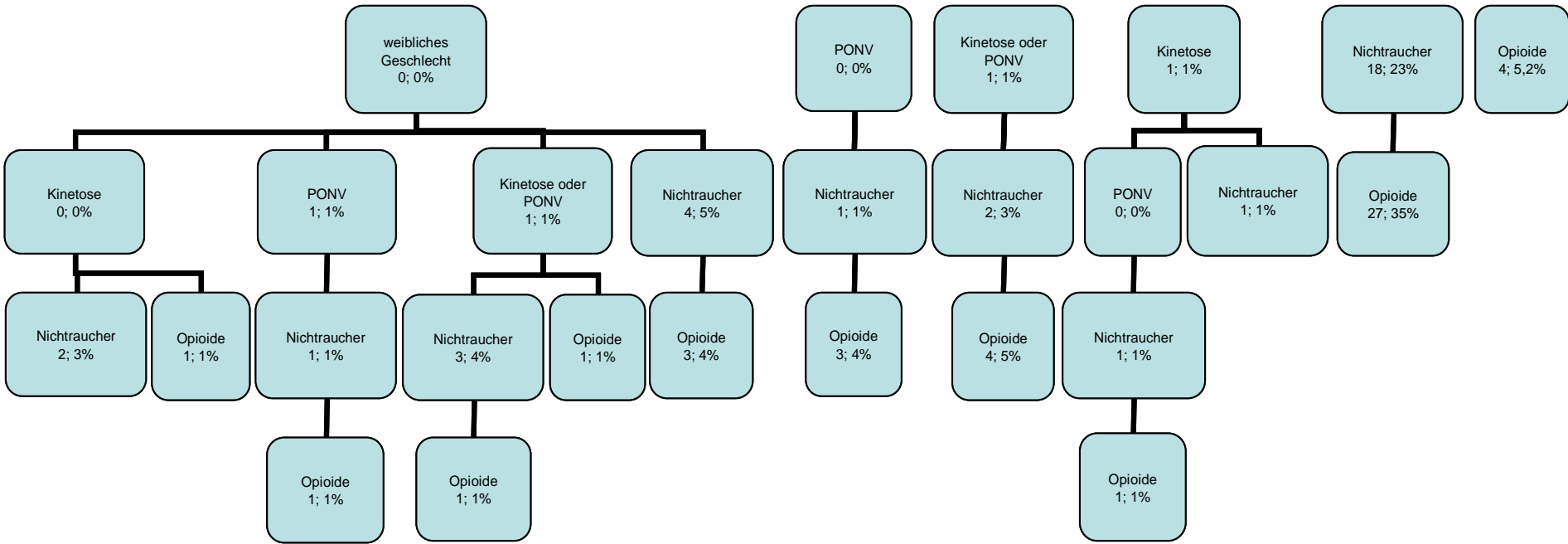
Daraus ergibt sich die in Tabelle 10 dargestellte Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren.

Tab. 10: Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren Population „Uro“

Anzahl RF	Anzahl Patienten	Prozent
0	5	7%
1	23	30%
2	37	48%
3	11	14%
4	1	1%
$\Sigma$	77	100%

Die nach dem vereinfachten Apfel-Score zu erwartende PONV-Inzidenz ohne Prophylaxemaßnahmen lag bei 35,1%.

Abb. 6: Verteilung der Risikofaktoren und deren Kombinationen in der Population „Urologie“. Dargestellt sind die absolute Zahl, sowie der prozentuale Anteil an Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren in der angegebenen Population. Patienten in der ersten Reihe des Diagramms weisen ausschließlich den genannten Risikofaktor auf, Patienten in der zweiten Reihe ausschließlich den genannten plus den zugeordneten aus der ersten Reihe, usw.





## 4.2 Anwendung der einzelnen Prophylaxe-Algorithmen

### 4.2.1 Population Marburg

Bei dieser Population lag die durchschnittliche PONV-Inzidenz aller Prophylaxealgorithmen bei 24,2%. Das effektivste Prophylaxeregime (Alg. 15) erreichte eine PONV-Inzidenz von 11,2%, der schwächste Algorithmus (Alg. 4) erbrachte eine Inzidenz von 37,6% bei einem Ausgangsrisiko von 45,4%.

Es wurden durchschnittlich 179 antiemetische Maßnahmen durchgeführt. Die Spanne reichte von 40 (Alg. 4) bis 388 Interventionen (Alg. 3). Die durchschnittliche Anzahl von Patienten, die prophylaktische Maßnahmen erhielten, lag bei 77. Die niedrigste Patientenzahl von 40 wurde mit den Algorithmen 4, 5, 6 und 7 erreicht. Die höchste Anzahl prophylaktisch behandelter Patienten lag bei 100 mit den Algorithmen 1, 2 und 3.

Der durchschnittliche Effizienzindex aller verwendeten Algorithmen lag bei 7,9 und reichte von 5,1 (Alg. 4) bis 11,3 (Alg. 15).

Bei Anlegen der oben genannten Bewertungskriterien gelang es mit zwei Algorithmen (Alg. 2 und 9) alle drei geforderten Kriterien zu erfüllen. Zwei der drei Ziele konnten mit zehn der untersuchten Algorithmen erreicht werden (Alg. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12 und 13). Lediglich eine Zielvorgabe wurde mit drei Regimes (Alg. 3, 14 und 15) erreicht. Es gab keinen der untersuchten Algorithmen, der keine Zielvorgabe erfüllte. Die Übersicht gibt Tabelle 11.

Tab 11.: Übersicht der Ergebnisse der Population „Marburg“ bei angenommener RRR von 30%

(unterlegte Werte erreichen das jeweils geforderte Zielkriterium)

Prophylaxeregime	Dosen AE / 100 Pat.	Effizienzindex	Inzidenz
(1/1/1/1/1)	100	7,3	31,8%
(2/2/2/2/2)	200	8,6	22,3%
(3/3/3/3/3)	300	10,1	15,6%
(0/0/0/1/1)	40	5,1	37,6%
(0/0/0/2/2)	80	6,0	32,1%
(0/0/0/3/3)	120	7,0	28,2%
(0/0/0/4/4)	160	8,0	25,5%
(0/0/1/1/1)	78	6,3	33,1%
(0/0/2/2/2)	156	7,5	24,5%
(0/0/1/2/2)	118	6,6	27,6%
(0/1/2/3/4)	225	8,4	18,6%
(0/0/1/2/3)	118	6,2	26,4%
(0/2/2/4/4)	274	9,3	15,9%
(0/3/3/4/4)	331	10,3	13,1%
(0/4/4/4/4)	388	11,3	11,2%

#### 4.2.2 Population Gynäkologie („Gyn“)

Bei dieser Marburger Unterpopulation lag die durchschnittliche PONV-Inzidenz aller Prophylaxealgorithmen bei 25,7%. Die effektivste Kombination prophylaktischer Maßnahmen (Alg. 15) erreichte eine PONV-Inzidenz von 12,4%, der schwächste Algorithmus (Alg. 4) erbrachte eine Inzidenz von 40,6% bei einem Ausgangsrisiko von 51,6% ohne prophylaktische Maßnahmen.

Es wurden durchschnittlich 206 antiemetische Maßnahmen durchgeführt. Die Spanne reichte von 58 (Alg. 4) bis 400 Interventionen (Alg. 15).

Die durchschnittliche Anzahl von Patienten, die Prophylaxemaßnahmen erhielten, lag bei 87. Die niedrigste Patientenzahl von 58 wurde mit den Algorithmen 4, 5, 6 und 7 erreicht. Die höchste Anzahl behandelter Patienten lag bei 100 mit den Algorithmen 1, 2 und 3.

Der durchschnittliche Effizienzindex aller verwendeten Algorithmen lag bei

7,6 und reichte von 5,3 (Alg. 4) bis 10,2 (Alg. 15).

Bei Anlegen der oben genannten Bewertungskriterien gelang es mit keinem Algorithmus alle drei Anforderungen zu erfüllen. Vierzehn Algorithmen (Alg. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14) erfüllten zwei Kriterien, lediglich ein Algorithmus (Alg. 15) erfüllte nur ein Kriterium. Es gab keinen Algorithmus, mit dem nicht wenigstens ein gefordertes Kriterium erreicht werden konnte. Die Übersicht gibt Tabelle 12.

Tab 12.: Übersicht der Ergebnisse der Population „Gyn“ bei angenommener RRR von 30%

(unterlegte Werte erreichen das jeweils geforderte Zielkriterium)

Prophylaxeregime	Dosen AE / 100 Pat.	Effizienzindex	Inzidenz
(1/1/1/1/1)	100	6,5	36,1%
(2/2/2/2/2)	200	7,6	25,3%
(3/3/3/3/3)	300	8,9	17,7%
(0/0/0/1/1)	58	5,3	40,6%
(0/0/0/2/2)	116	6,2	32,9%
(0/0/0/3/3)	174	7,2	27,5%
(0/0/0/4/4)	232	8,3	23,7%
(0/0/1/1/1)	92	6,1	36,6%
(0/0/2/2/2)	184	7,2	26,1%
(0/0/1/2/2)	150	6,6	28,9%
(0/1/2/3/4)	257	8,1	19,7%
(0/0/1/2/3)	157	6,7	28,1%
(0/2/2/4/4)	316	8,9	16,1%
(0/3/3/4/4)	358	9,5	13,9%
(0/4/4/4/4)	400	10,2	12,4%

#### 4.2.3 Population Urologie („Uro“)

Bei dieser Population lag die durchschnittliche PONV-Inzidenz aller Prophylaxealgorithmen bei 21,5%. Das effektivste Prophylaxeregime (Alg. 15) erreichte eine PONV-Inzidenz von 9,0%, der schwächste Algorithmus (Alg. 4) erbrachte eine Inzidenz von 32,3% bei einem Ausgangsrisiko von 35,1% ohne prophylaktische Maßnahmen.

Es wurden durchschnittlich 144 antiemetische Maßnahmen durchgeführt. Die Spanne reichte von 15 (Alg. 4) bis 372 Interventionen (Alg. 15).

Die durchschnittliche Anzahl von Patienten mit Prophylaxe lag bei 66. Die niedrigste Zahl prophylaktisch behandelter Patienten von 15 wurde mit den Algorithmen 4, 5, 6 und 7 erreicht. Die höchste Anzahl behandelter Patienten lag bei 100 mit den Algorithmen 1, 2 und 3.

Der durchschnittliche Effizienzindex aller verwendeten Algorithmen lag bei 9,4 und reichte von 5,4 (Alg. 4) bis 14,3 (Alg. 15).

Nach den oben genannten Bewertungskriterien erfüllten fünf Algorithmen (Alg. 1, 9, 10, 11 und 12) alle Anforderungen, sechs Prophylaxeregimes erfüllten zwei Anforderungen (Alg. 2, 4, 5, 6, 7, und 8) und vier Algorithmen (Alg. 2, 13, 14 und 13) konnten lediglich eine Bedingung erfüllen. Eine Zusammenfassung wird in Tabelle13 dargestellt.

Tab 13.: Übersicht der Ergebnisse der Population „Uro“ bei angenommener RRR von 30%

(unterlegte Werte erreichen das jeweils geforderte Zielkriterium)

Prophylaxeregime	Dosen AE / 100 Pat.	Effizienzindex	Inzidenz
(1/1/1/1/1)	100	9,5	24,5%
(2/2/2/2/2)	200	11,2	17,2%
(3/3/3/3/3)	300	13,0	12,0%
(0/0/0/1/1)	15	5,4	32,3%
(0/0/0/2/2)	30	6,3	30,3%
(0/0/0/3/3)	43	7,0	28,9%
(0/0/0/4/4)	60	8,5	28,0%
(0/0/1/1/1)	63	7,5	26,6%
(0/0/2/2/2)	136	9,5	20,7%
(0/0/1/2/2)	77	7,4	24,7%
(0/1/2/3/4)	172	9,7	17,4%
(0/0/1/2/3)	78	7,4	24,6%
(0/2/2/4/4)	216	10,88	15,2%
(0/3/3/4/4)	294	12,49	11,5%
(0/4/4/4/4)	372	14,25	9,0%

#### 4.2.4 Population Biedler

Die Verteilung der Risikofaktoren bei dieser Population gestaltete sich wie in Tabelle 14 dargestellt.

Tab. 14: Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren Population „Biedler“

Anzahl RF	Prozent
0	3%
1	25%
2	26%
3	28%
4	18%
$\Sigma$	100%

Bei dieser Population lag die durchschnittliche PONV-Inzidenz aller Prophylaxealgorithmen bei 24,2%. Das effektivste Prophylaxeregime (Alg. 15) erreichte eine PONV-Inzidenz von 11,5%, der schwächste Algorithmus (Alg. 4) erbrachte eine Inzidenz von 37,6% bei einem Ausgangsrisiko von 47,0%.

Es wurden durchschnittlich 185 antiemetische Maßnahmen durchgeführt. Die Spanne reichte von 46 (Alg. 4) bis 388 Interventionen (Alg. 15).

Die durchschnittliche Anzahl von Patienten mit Prophylaxe lag bei 77. Die niedrigste Patientenzahl von 46 wurde mit den Algorithmen 4, 5, 6 und 7 erreicht. Die höchste Anzahl behandelter Patienten lag bei 100 mit den Algorithmen 1, 2 und 3.

Der durchschnittliche Effizienzindex aller verwendeten Algorithmen betrug 7,6 und reichte von 4,9 (Alg. 4) bis 10,9 (Alg. 15).

Nach Anlegen der genannten Kriterien gelang es mit zwei Algorithmen (Alg. 2 und 7) alle drei Anforderungen zu erfüllen, zwölf Algorithmen (Alg. 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 und 14) erfüllten zwei Kriterien, lediglich ein Algorithmus (Alg. 15) erreichte nur eine Anforderung. Es gab keinen berechneten Algorithmus, der kein Kriterium erfüllte. Eine Zusammenfassung

zeigt Tabelle 15.

Tab 15.: Übersicht der Ergebnisse der Population „Biedler“ bei angenommener RRR von 30%

(unterlegte Werte erreichen das jeweils geforderte Zielkriterium)

Prophylaxeregime	Dosen AE / 100 Pat.	Effizienzindex	Inzidenz
(1/1/1/1/1)	100	7,1	32,9%
(2/2/2/2/2)	200	8,3	23,0%
(3/3/3/3/3)	300	9,7	16,1%
(0/0/0/1/1)	46	4,9	37,6%
(0/0/0/2/2)	92	5,8	31,0%
(0/0/0/3/3)	138	6,7	26,4%
(0/0/0/4/4)	184	7,7	23,2%
(0/0/1/1/1)	72	5,8	34,6%
(0/0/2/2/2)	144	6,8	25,9%
(0/0/1/2/2)	118	6,2	28,0%
(0/1/2/3/4)	233	8,1	18,2%
(0/0/1/2/3)	136	6,4	25,9%
(0/2/2/4/4)	286	9,0	15,4%
(0/3/3/4/4)	337	9,9	13,1%
(0/4/4/4/4)	388	10,9	11,5%

#### 4.2.5 Population Pierre

Die Verteilung der Risikofaktoren bei dieser Population gestaltete sich wie in Tabelle 16 dargestellt.

Tab. 16: Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren Population „Pierre“

Anzahl RF	Prozent
0	1%
1	9%
2	38%
3	40%
4	12%
$\Sigma$	100%

Bei dieser Population lag die durchschnittliche PONV-Inzidenz aller Prophylaxealgorithmen bei 25,7%. Das effektivste Prophylaxeregime (Alg. 15) erreichte eine PONV-Inzidenz von 12,3%, der schwächste Algorithmus (Alg. 4) erbrachte eine Inzidenz von 40,5% bei einem Ausgangsrisiko von 50,7%.

Es wurden durchschnittlich 199 antiemetische Maßnahmen durchgeführt. Die Spanne reichte von 52 (Alg. 4) bis 396 Interventionen (Alg. 15).

Die durchschnittliche Anzahl von Patienten mit Prophylaxe lag bei 84. Die mit 52 Patienten niedrigste Zahl prophylaktisch behandelte Personen wurde mit den Algorithmen 4, 5, 6 und 7 erreicht. Die höchste Anzahl behandelte Patienten lag bei 100 mit den Algorithmen 1, 2 und 3.

Der durchschnittliche Effizienzindex aller verwendeten Algorithmen lag bei 7,5 und reichte von 5,1 (Alg. 4) bis 10,3 (Alg. 15).

Einer der angewendeten Algorithmen (Alg. 2) erfüllte alle drei Kriterien hinsichtlich Inzidenz, maximal eingesetzten prophylaktischen Maßnahmen und Effizienzindex. Dreizehn Prophylaxeregimes (Alg. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, und 14) erfüllten zwei Kriterien, lediglich ein Algorithmus (Alg. 15) erfüllte nur eine Anforderung. Es gab keinen Algorithmus, mit dem nicht zumindest eine Anforderung erfüllt wurde. Tabelle 17 zeigt eine Zusammenfassung.

Tab 17.: Übersicht der Ergebnisse der Population „Pierre“ bei angenommener RRR von 30%

(unterlegte Werte erreichen das jeweils geforderte Zielkriterium)

Prophylaxeregime	Dosen AE / 100 Pat.	Effizienzindex	Inzidenz
(1/1/1/1/1)	100	6,6	35,5%
(2/2/2/2/2)	200	7,7	24,8%
(3/3/3/3/3)	300	9,0	17,4%
(0/0/0/1/1)	52	5,1	40,5%
(0/0/0/2/2)	104	6,0	33,4%
(0/0/0/3/3)	156	7,0	28,4%
(0/0/0/4/4)	208	8,1	24,9%
(0/0/1/1/1)	90	6,2	36,1%
(0/0/2/2/2)	180	7,2	25,9%
(0/0/1/2/2)	142	6,5	29,0%
(0/1/2/3/4)	253	8,1	19,3%
(0/0/1/2/3)	154	6,7	27,6%
(0/2/2/4/4)	302	8,8	16,4%
(0/3/3/4/4)	349	9,5	14,0%
(0/4/4/4/4)	396	10,3	12,2%

#### 4.2.6 Population mit vorwiegend mittlerem Risiko („Mittel“)

Die Verteilung der Risikofaktoren bei dieser hypothetischen Population gestaltete sich wie in Tabelle 18 dargestellt.

Tab. 18: Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren Population „Mittel“

Anzahl RF	Prozent
0	10%
1	20%
2	40%
3	20%
4	10%
$\Sigma$	100,0%



Bei dieser Population lag die durchschnittliche PONV-Inzidenz aller Prophylaxealgorithmen bei 22,8%. Das effektivste Prophylaxeregime (Alg. 15) erreichte eine PONV-Inzidenz von 10,6%, der schwächste Algorithmus (Alg. 4) erbrachte eine Inzidenz von 34,9% bei einem theoretischen Ausgangsrisiko von 40,9%.

Es wurden durchschnittlich 161 antiemetische Maßnahmen durchgeführt. Die Spanne reichte von 30 (Alg. 4) bis 360 Interventionen (Alg. 15). Die durchschnittliche Anzahl von Patienten mit Prophylaxe lag bei 71. Die niedrigste Patientenzahl von 30 wurde mit den Algorithmen 4, 5, 6 und 7 erreicht. Die höchste Anzahl behandelter Patienten lag bei 100 mit den Algorithmen 1, 2 und 3.

Der durchschnittliche Effizienzindex aller verwendeten Algorithmen betrug 6,1 und reichte von 5,0 (Alg. 4) bis 11,9 (Alg. 15).

Nach Anlegen der genannten Kriterien gelang es mit drei Algorithmen (Alg. 2, 9 und 11) alle drei Anforderungen zu erfüllen, zehn Algorithmen (Alg. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13 und 14) erfüllten zwei Kriterien, zwei Algorithmen (Alg. 3 und 15) erreichten nur eine Anforderung. Es gab keinen Algorithmus, der kein Kriterium erfüllte. Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 19.

Tab 19.: Übersicht der Ergebnisse der Population „Mittel“ bei angenommener RRR von 30%

(unterlegte Werte erreichen das jeweils geforderte Zielkriterium)

Prophylaxeregime	Dosen AE / 100 Pat.	Effizienzindex	Inzidenz
(1/1/1/1/1)	100	8,1	28,6%
(2/2/2/2/2)	200	9,6	20,0%
(3/3/3/3/3)	300	11,2	14,0%
(0/0/0/1/1)	30	5,0	34,9%
(0/0/0/2/2)	60	5,9	30,6%
(0/0/0/3/3)	90	6,8	27,7%
(0/0/0/4/4)	120	7,3	25,6%
(0/0/1/1/1)	70	6,5	30,2%
(0/0/2/2/2)	140	7,7	22,7%
(0/0/1/2/2)	100	6,7	26,0%
(0/1/2/3/4)	200	8,6	17,7%
(0/0/1/2/3)	110	6,8	24,8%
(0/2/2/4/4)	240	7,3	9,8%
(0/3/3/4/4)	300	8,6	7,6%
(0/4/4/4/4)	360	10,1	6,6%

#### 4.2.7 Population mit ausgeglichener Risikoverteilung („Ausgeglichen“)

Die Verteilung der Risikofaktoren bei dieser hypothetischen Population wurde, wie in Tabelle 20 dargestellt, festgesetzt.

Tab. 20: Verteilung hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren Population „Ausgeglichen“

Anzahl RF	Prozent
0	20%
1	20%
2	20%
3	20%
4	20%
$\Sigma$	100,0%

Bei dieser Population lag die durchschnittliche PONV-Inzidenz aller Prophylaxealgorithmen bei 22,0%. Das effektivste Prophylaxeregime (Alg. 15) erreichte eine PONV-Inzidenz von 11,6%, der schwächste Algorithmus (Alg. 4) erbrachte eine Inzidenz von 33,6% bei einem theoretischen Ausgangsrisiko von 42,0%.

Es wurden durchschnittlich 163 antiemetische Maßnahmen durchgeführt. Die Spanne reichte von 40 (Alg. 4) bis 320 Interventionen (Alg. 15).

Die durchschnittliche Anzahl von Patienten mit Prophylaxe lag bei 68. Die mit 40 niedrigste Zahl prophylaktisch behandelte Personen wurde mit den Algorithmen 4, 5, 6 und 7 erreicht. Die höchste Anzahl behandelte Patienten lag bei 100 mit den Algorithmen 1, 2 und 3.

Der durchschnittliche Effizienzindex aller verwendeten Algorithmen betrug 6,1 und reichte von 5,5 (Alg. 4) bis 10,9 (Alg. 15).

Nach Anlegen der genannten Kriterien gelang es mit sechs Algorithmen (Alg. 2, 6, 7, 9, 11 und 12) alle drei Anforderungen zu erfüllen, sechs Algorithmen (Alg. 1, 4, 5, 8, 10 und 13) erfüllten zwei Kriterien, drei Algorithmen (Alg. 3, 14 und 15) erreichten nur eine Anforderung. Es gab keinen Algorithmus, der kein Kriterium erfüllte. Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 21.

Tab 21.: Übersicht der Ergebnisse der Population „Ausgeglichen“ bei angenommener RRR von 30%

(unterlegte Werte erreichen das jeweils geforderte Zielkriterium)

Prophylaxeregime	Dosen AE / 100 Pat.	Effizienzindex	Inzidenz
(1/1/1/1/1)	100	8,7	29,4%
(2/2/2/2/2)	200	9,8	20,6%
(3/3/3/3/3)	300	11,3	14,4%
(0/0/0/1/1)	40	5,5	33,6%
(0/0/0/2/2)	80	6,1	27,7%
(0/0/0/3/3)	120	6,9	23,6%
(0/0/0/4/4)	160	7,9	20,7%
(0/0/1/1/1)	60	6,2	31,3%
(0/0/2/2/2)	120	7,0	23,7%
(0/0/1/2/2)	100	6,4	25,4%
(0/1/2/3/4)	200	8,3	16,7%
(0/0/1/2/3)	120	6,7	23,1%
(0/2/2/4/4)	240	9,1	14,6%
(0/3/3/4/4)	280	10,0	12,8%
(0/4/4/4/4)	320	10,9	11,6%

### 4.3 Effizienz

Zur Bewertung der Effizienz wurde auch hier der bereits oben angeführte Effizienzindex verwendet (Quotient aus der Anzahl der verbrauchten Antiemetika pro 100 Patienten und der dadurch erzielten absoluten Risikoreduktion gemessen am Ausgangsrisiko ohne Prophylaxe). Generell konnte gezeigt werden, dass der Effizienzindex umso niedriger, d. h. günstiger ausfällt, je höher das Basisrisiko der jeweiligen Population ist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass zur Berechnung des Effizienzindex die ARR gewählt wurde. Diese ist, bei konstant gewählter RRR (hier 30%), umso größer, je höher das Ausgangsrisiko ist. Der niedrigste Effizienzindex betrug 4,9 (Alg. Nr. 4, Population Biedler). Der höchste Effizienzindex betrug 14,3 (Alg. Nr. 15, Population Uro). Der Mittelwert aller berechneten Algorithmen in den sieben untersuchten Populationen lag bei 8,0.

In allen Populationen war der Effizienzindex bei Algorithmus Nr. 4 (0/0/0/1/1)

am niedrigsten (4,9 – 5,4; arithmetisches Mittel 5,1) und bei Algorithmus Nr. 3 (3/3/3/3/3) am höchsten (8,9 – 13,0; arithmetisches Mittel 10,1).

Unterteilt man die 15 untersuchten Algorithmen in drei Gruppen, wobei die für die jeweilige Patientenpopulation fünf effektivsten Algorithmen als Gruppe mit hoher Effizienz, die fünf folgenden als Gruppe mit mittlerer Effizienz und die übrigen fünf Algorithmen als Gruppe mit niedriger Effizienz gelten, zeigt sich, dass sich die Effizienz in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Patientenpopulation nur leicht unterscheidet. Hier gab es keinen Algorithmus, der in einer Population eine hohe, in einer anderen Population eine niedrige Effizienz besaß und umgekehrt (Tab. 22).

Tab. 22: Vergleich der Effizienzindizes der verschiedenen Prophylaxealgorithmen in den unterschiedlichen Patientenpopulationen

Hellgrau unterlegt: 5 effizientesten Algorithmen einer Population

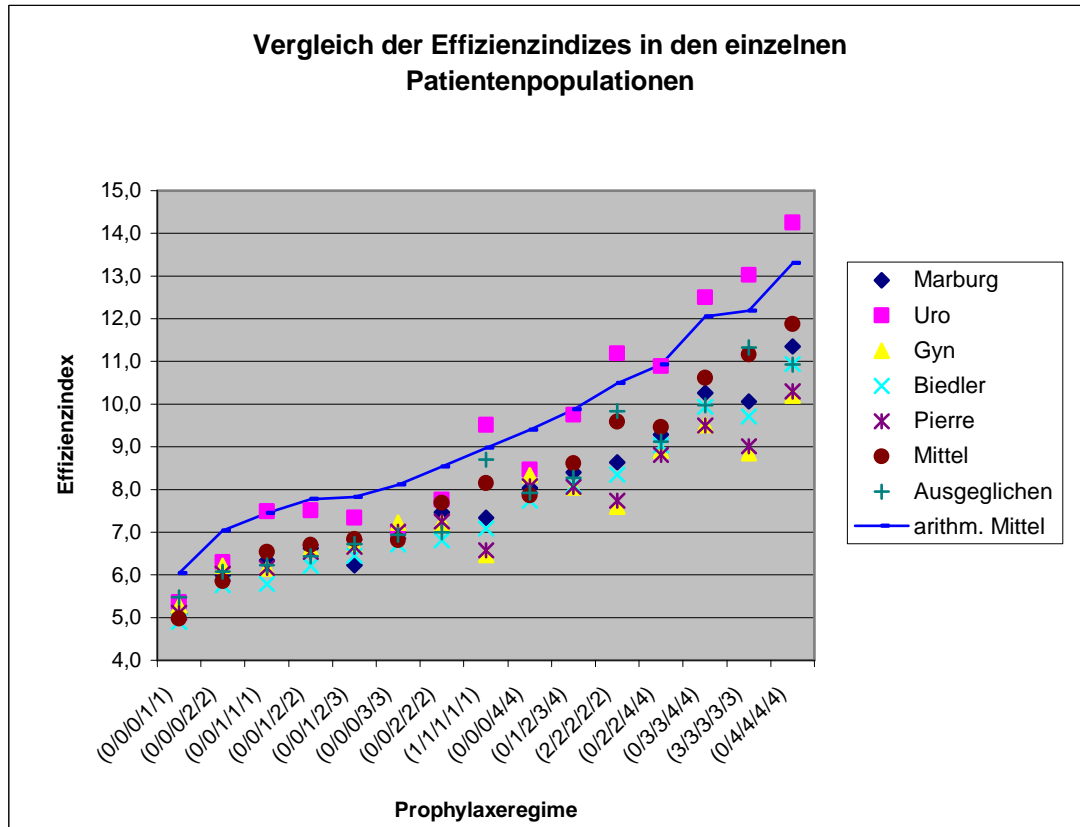
Dunkelgrau unterlegt: 5 ineffizientesten Algorithmen einer Population

Algorithmus	Marburg	Uro	Gyn	Biedler	Pierre	Mittel	Ausgeglichen	arithm. Mittel
(0/0/0/1/1)	5,1	5,4	5,3	4,9	5,1	5,0	5,5	6,0
(0/0/0/2/2)	6,0	6,3	6,2	5,8	6,0	5,9	6,1	7,0
(0/0/1/1/1)	6,3	7,5	6,1	5,8	6,2	6,5	6,2	7,4
(0/0/1/2/2)	6,6	7,5	6,6	6,2	6,5	6,7	6,4	7,8
(0/0/1/2/3)	6,2	7,3	6,7	6,4	6,7	6,8	6,7	7,8
(0/0/0/3/3)	7,0	7,0	7,2	6,7	7,0	6,8	6,9	8,1
(0/0/2/2/2)	7,5	7,8	7,2	6,8	7,2	7,7	7,0	8,5
(1/1/1/1/1)	7,3	9,5	6,5	7,1	6,6	8,1	8,7	9,0
(0/0/0/4/4)	8,0	8,5	8,3	7,7	8,08	7,9	7,9	9,4
(0/1/2/3/4)	8,4	9,7	8,1	8,1	8,07	8,6	8,3	9,9
(2/2/2/2/2)	8,6	11,2	7,6	8,3	7,7	9,6	9,8	10,5
(0/2/2/4/4)	9,3	10,9	8,9	9,0	8,8	9,5	9,1	10,9
(0/3/3/4/4)	10,3	12,5	9,5	9,9	9,5	10,6	10,0	12,0
(3/3/3/3/3)	10,1	13,0	8,9	9,7	9,0	11,2	11,3	12,2
(0/4/4/4/4)	11,3	14,3	10,2	10,9	10,3	11,9	10,9	13,3

Bei einem Vergleich der Rangfolge der einzelnen Algorithmen in Bezug auf ihre Effizienz in Abhängigkeit von der untersuchten Population, zeigten sich durchaus leichte Unterschiede. Allerdings war über alle untersuchten Populationen hinweg ein eindeutiger Trend erkennbar, welcher in Abbildung

7 dargestellt ist.

Abb. 7: Vergleich der Effizienzindizes der verschiedenen Prophylaxealgorithmen in den jeweiligen Patientenpopulationen



#### 4.4 Inzidenz

Bei einem Vergleich der PONV-Inzidenz bei unterschiedlichen Algorithmen in den verschiedenen Patientenpopulationen reichte die theoretische Inzidenz von 9,0% (Alg. Nr. 15, Population Uro) bis 40,6% (Alg. Nr. 4, Population Gyn). Die durchschnittliche Inzidenz aller Algorithmen in den sieben untersuchten Patientenpopulationen betrug 23,7%. Algorithmus Nr. 15 (0/4/4/4/4) hatte in allen Populationen die niedrigste Inzidenz (9,0% - 12,4%; arithmetisches Mittel 11,4%). Algorithmus Nr. 4 (0/0/0/1/1) zeigte in allen Populationen die höchste Inzidenz (32,3% - 40,6%; arithmetisches Mittel 37,7%).

Ordnet man die Inzidenzen, die mit den jeweiligen Algorithmen erreicht werden können, in drei Gruppen und bezeichnet dabei die fünf Algorithmen

mit den niedrigsten Inzidenzen in der jeweiligen Population als Gruppe mit niedriger Inzidenz, die fünf folgenden als Gruppe mit mittlerer Inzidenz und die fünf Algorithmen mit der höchsten Inzidenz in den jeweiligen Populationen als Gruppe mit hoher Inzidenz, zeigt sich, dass es keinen Algorithmus gibt, der in einer Population eine niedrige, in einer anderen Population hingegen eine hohe Inzidenz aufweist (Tab. 23).

Tab. 23: Vergleich der theoretischen Inzidenzen der verschiedenen Prophylaxealgorithmen in den unterschiedlichen Patientenpopulationen

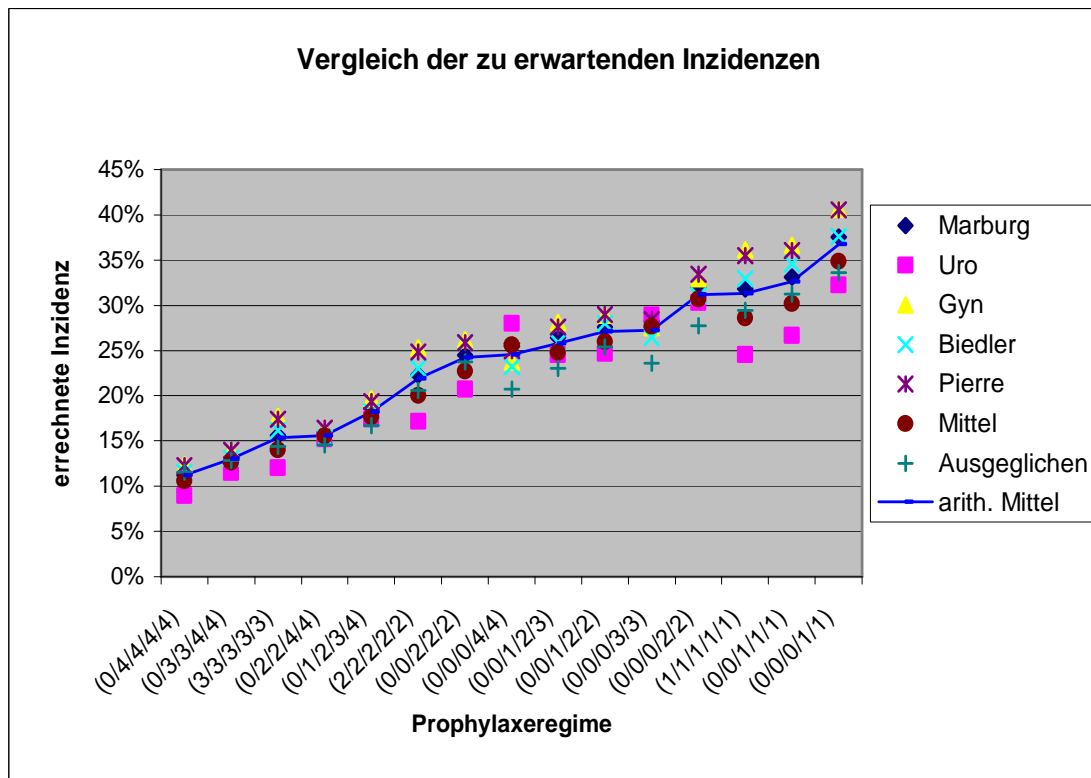
Hellgrau unterlegt: 5 effektivsten Algorithmen einer Population

Dunkelgrau unterlegt: 5 ineffektivsten Algorithmen einer Population

Algorithmus	Marburg	Uro	Gyn	Biedler	Pierre	Mittel	Ausgeglichen	arithm. Mittel
(0/4/4/4/4)	11,2%	9,0%	12,4%	11,5%	12,2%	10,6%	11,6%	11,2%
(0/3/3/4/4)	13,1%	11,5%	13,9%	13,1%	14,0%	12,6%	12,8%	13,0%
(3/3/3/3/3)	15,6%	12,0%	17,7%	16,1%	17,4%	14,0%	14,4%	15,3%
(0/2/2/4/4)	15,9%	15,2%	16,1%	15,4%	16,4%	15,5%	14,6%	15,6%
(0/1/2/3/4)	18,6%	17,4%	19,7%	18,2%	19,3%	17,7%	16,7%	18,2%
(2/2/2/2/2)	22,3%	17,2%	25,3%	23,0%	24,8%	20,0%	20,6%	21,9%
(0/0/2/2/2)	24,5%	20,7%	26,1%	25,9%	25,9%	22,7%	23,7%	24,2%
(0/0/0/4/4)	25,5%	28,0%	23,7%	23,2%	24,9%	25,6%	20,7%	24,5%
(0/0/1/2/3)	26,4%	24,6%	28,1%	25,9%	27,6%	24,8%	23,1%	25,8%
(0/0/1/2/2)	27,6%	24,7%	28,9%	28,0%	29,0%	26,0%	25,4%	27,1%
(0/0/0/3/3)	28,2%	28,9%	27,5%	26,4%	28,4%	27,7%	23,6%	27,3%
(0/0/0/2/2)	32,1%	30,3%	32,9%	31,0%	33,4%	30,6%	27,7%	31,1%
(1/1/1/1/1)	31,8%	24,5%	36,1%	32,9%	35,5%	28,6%	29,4%	31,3%
(0/0/1/1/1)	33,1%	26,6%	36,6%	34,6%	36,1%	30,2%	31,3%	32,6%
(0/0/0/1/1)	37,6%	32,3%	40,6%	37,6%	40,5%	34,9%	33,6%	36,7%

Auch wenn sich die Reihenfolge der Prophylaxealgorithmen von der niedrigsten zur höchsten Inzidenz bei den einzelnen Patientenpopulationen unterschieden, ließ sich doch ein deutlicher Trend erkennen, wie Abbildung 8 zeigt.

Abb. 8: Vergleich der zu erwartenden Inzidenzen der verschiedenen Prophylaxealgorithmen in den jeweiligen Patientenpopulationen



#### 4.5 Einfluss der RRR pro angewandter Prophylaxemaßnahme auf die einzelnen Prophylaxealgorithmen

In den bisherigen Abschnitten wurden nur die Ergebnisse für eine angenommene RRR von 30% dargestellt. Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse in Bezug auf die angelegten Bewertungskriterien für angenommene relative Risikoreduktionen von 20%, 25% und 35% aufgezeigt werden.

##### 4.5.1 Population Marburg

In der Population „Marburg“ konnte, bei angenommener RRR von 20% und 25%, keiner der berechneten Algorithmen alle drei Kriterien erfüllen. Bei einer angenommenen RRR von 35% erfüllten die Algorithmen 2, 7, 9 und 12 alle Kriterien. Betrachtet man die Inzidenz, lagen bei einer RRR von 20% die Algorithmen 3 (3/3/3/3/3), 13 (0/2/2/4/4), 14 (0/3/3/4/4) und 15 (0/4/4/4/4) mit Inzidenzen von 23,3%, 23,2%, 20,8% und 18,8% unter dem mindestens



geforderten Wert von 25%. Bei einer RRR von 25% gelang dies mit den Algorithmen 3 (19,2%), 11 (22,0%), 13 (19,3%), 14 (16,6%) und 15 (14,6%). Nimmt man eine RRR von 35% an, wurden mit neun Algorithmen theoretische Inzidenzen unter 25% erzielt. Im Einzelnen waren dies die Algorithmen 1 (19,2%), 2 (12,5%), 7 (23,9%), 9 (21,7%), 11 (15,7%), 12 (23,9%), 13 (13,0%), 14 (10,2%) und 15 (8,4%). Ein Effizienzindex kleiner als 10 wurde bei einer RRR mit 20% von den Algorithmen 4 (7,6), 5 (8,5), 6 (9,4), 8 (9,5), 10 (9,5) und 12 (8,8) erreicht. Bei einer RRR von 25% lagen die Algorithmen 1 (8,8), 4 (6,1), 5 (7,0), 6 (7,9), 7 (8,9), 8 (7,6), 9 (8,7), 10 (7,8), 11 (9,6) und 12 (7,2) bei Werten kleiner 10. Bei angenommener RRR von 35% lag der Effizienzindex aller untersuchten Algorithmen mit Ausnahme von Algorithmus 15 (10,5) unter 10. Zum Vergleich der einzelnen Algorithmen siehe Abbildungen 9 und 10.

Abb. 9: Vergleich der Inzidenzen bei unterschiedlicher RRR Population „Marburg“

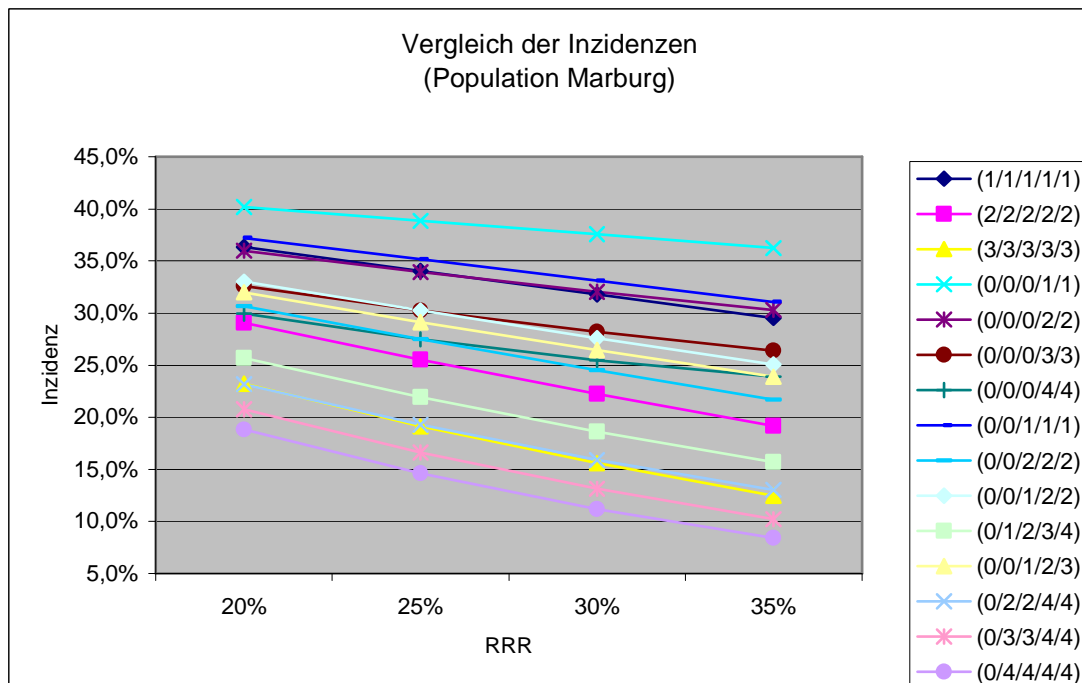
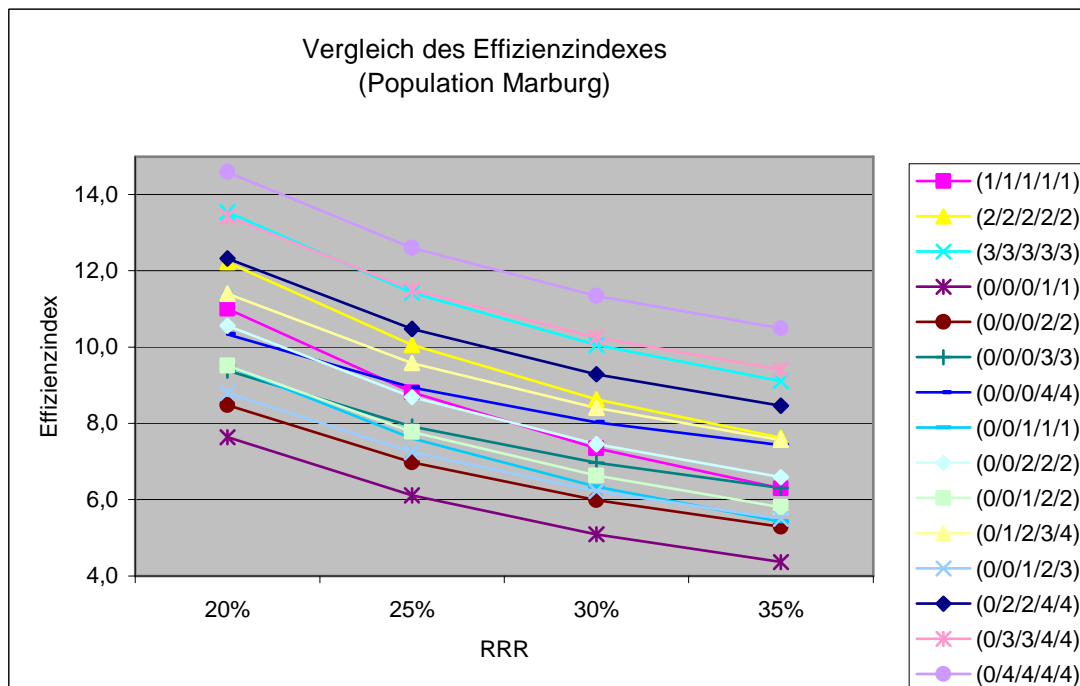


Abb. 10: Vergleich der Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR Population „Marburg“



#### 4.5.2 Population Gynäkologie

In der Population „Gyn“ wurden, bei angenommener RRR von 20% bis 30%, von keinem Prophylaxealgorithmus alle Zielkriterien erfüllt. Bei einer angenommenen RRR von 35% konnten mit drei Algorithmen (Alg. 2, 9 und 12) alle geforderten Ziele erreicht werden. Die geforderte Inzidenz von weniger als 25% erreichten bei einer RRR von 20% die Algorithmen 13 (24,6%), 14 (22,7%) und 15 (21,1%), bei einer RRR von 25% die Algorithmen 3 (21,8%), 11 (23,6%), 13 (20,0%), 14 (17,9%) und 15 (16,3%). Bei Annahme einer RRR von 35% lag die Inzidenz bei neun Algorithmen unter 25%. Dies waren die Algorithmen 2 (21,8%), 3 (14,2%), 7 (21,5%), 9 (22,8%), 11 (16,2%), 12 (24,96%), 13 (12,9%), 14 (10,6%) und 15 (9,2%). Betrachtet man den Effizienzindex, so wurde bei einer Risikoreduktion um 20% von 7 Algorithmen ein Effizienzindex kleiner 10 erreicht. Dies waren die Algorithmen 1 (9,7), 4 (7,9), 5 (8,8), 6 (9,7), 8 (9,2), 10 (9,5) und 12 (9,5). Bei einer RRR um 25% lagen alle Algorithmen mit Ausnahme der Algorithmen 3 (10,1), 13 (10,04), 14 (10,6) und 15 (11,3) bei Effizienzindizes kleiner 10. Bei einer RRR von 35% waren die Effizienzindizes aller untersuchten Algorithmen kleiner als 10. Siehe hierzu Abbildungen 11 und 12.

Abb. 11: Vergleich der Inzidenzen bei unterschiedlicher RRR Population „Gyn“

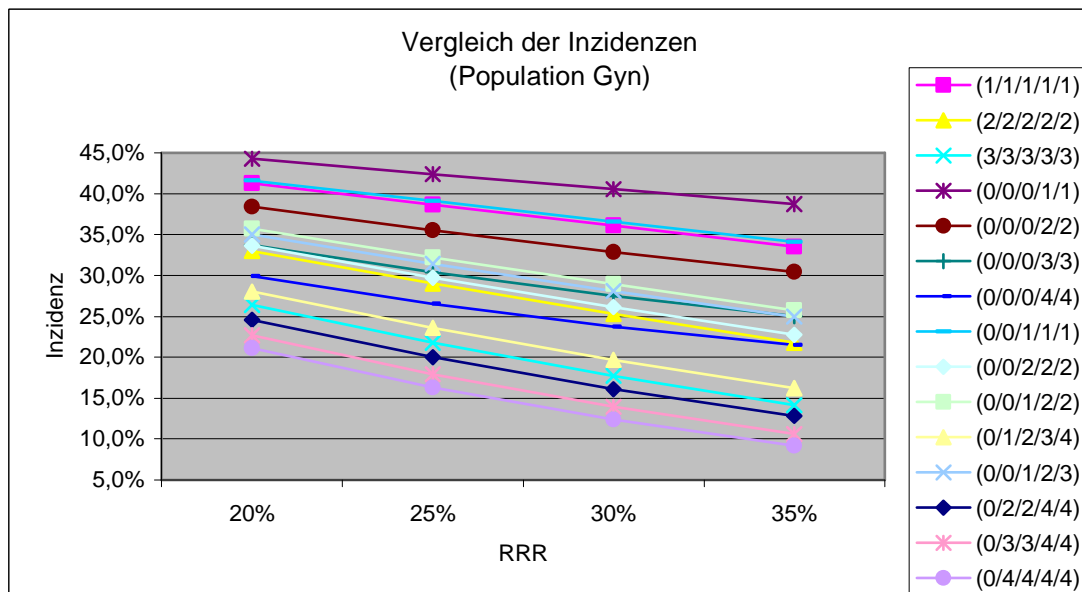
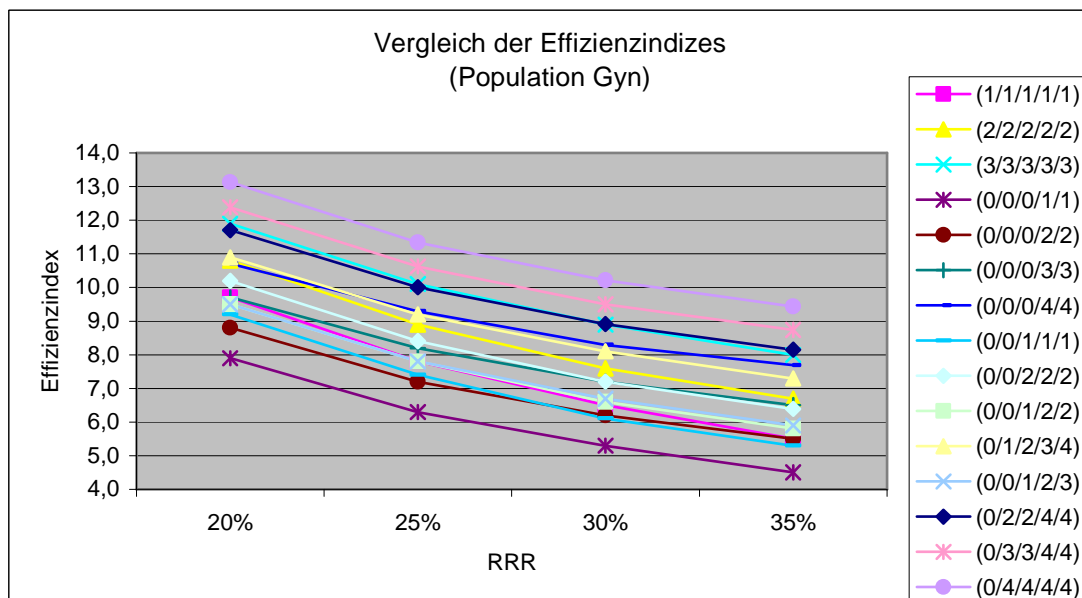


Abb. 12: Vergleich der Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR Population „Gyn“



#### 4.5.3 Population Urologie

In der Population „Uro“ gab es bei einer RRR von 20% und 25% keinen Algorithmus, mit dem alle Zielvorgaben erfüllt werden konnten. Bei einer RRR von 35% erreichten sechs Algorithmen alle Zielvorgaben. Dies waren die Algorithmen 1 (1/1/1/1/1), 2 (2/2/2/2/2), 9 (0/0/2/2/2), 10 (0/0/1/2/2), 11 (0/1/2/3/4) und 12 (0/0/1/2/3). Betrachtet man die Inzidenzen, erreichten, bei

angenommener RRR von 20%, sieben Algorithmen Inzidenzen unter 25%. Hierbei handelte es sich um die Algorithmen 2 (22,4%), 3 (18,0%), 9 (24,95%), 11 (22,4%), 13 (20,5%), 14 (17,3%) und 15 (14,8%). Bei einer RRR von 25% wurden ebenfalls von den sieben oben genannten Algorithmen Inzidenzen unter 25% erreicht. Die errechneten Inzidenzen für die einzelnen Algorithmen waren wie folgt: 2 (19,7%), 3 (14,8%), 9 (22,8%), 11 (19,8%), 13 (17,7%), 14 (14,2%) und 15 (11,6%). Bei einer RRR von 35% wurden mit zehn Algorithmen Inzidenzen unter 25% erzielt. Hierbei handelte es sich um die Algorithmen 1 (22,8%), 2 (14,8%), 3 (9,6%), 9 (18,9%), 10 (23,1%), 11 (15,2%), 12 (23,0%), 13 (12,9%), 14 (9,2%) und 15 (6,8%). Bei der Berechnung der Effizienzindizes kamen, bei einer RRR von 20%, nur drei Algorithmen auf einen geforderten Wert unter 10. Dies waren die Algorithmen 4 (8,0), 5 (8,9) und 6 (9,9). Bei einer RRR von 25% erreichten sieben Algorithmen Werte unter 10. Hierbei handelte es sich um die Algorithmen 4 (6,4), 5 (7,3), 6 (8,0), 7 (9,4), 8 (9,0), 10 (8,9) und 12 (8,8). Bei einer RRR von 35% wurde der geforderte Effizienzindex kleiner 10 von allen Algorithmen, bis auf die Algorithmen 3 (11,8), 14 (11,4) und 15 (13,2), erreicht. Einen Überblick geben die Abbildungen 13 und 14.

Abb. 13: Vergleich der Inzidenzen bei unterschiedlicher RRR Population „Uro“

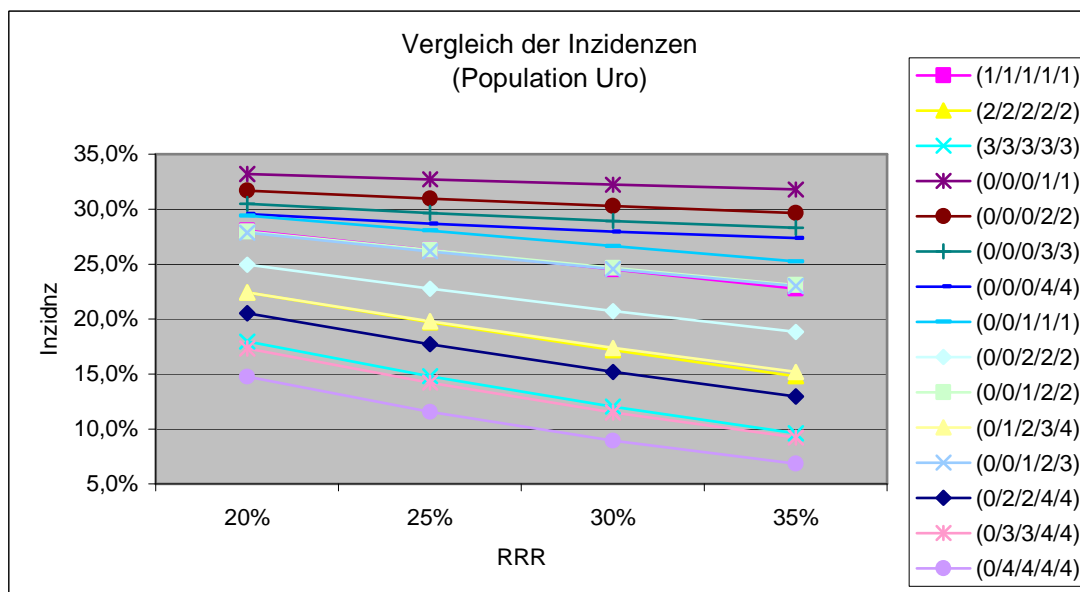
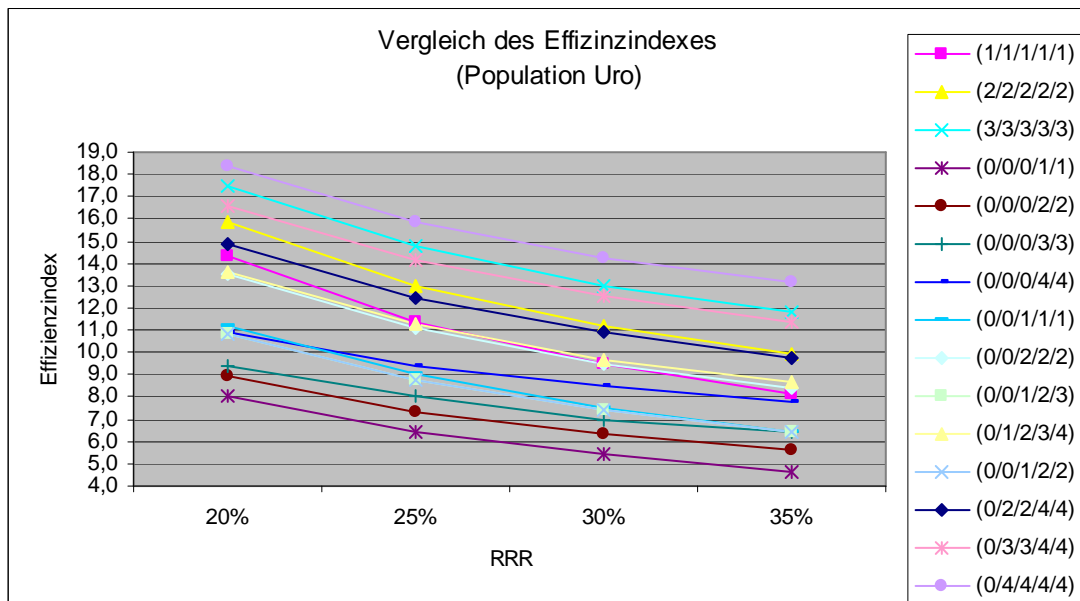


Abb. 14: Vergleich der Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR Population „Uro“



#### 4.5.4 Population Biedler

In der Population „Biedler“ gelang es, bei angenommener RRR von 20% oder 25%, mit keinem Algorithmus alle geforderten Kriterien zu erfüllen. Bei einer RRR von 35% erreichten die Algorithmen 6 (0/0/0/3/3), 7 (0/0/0/4/4) und 9 (0/0/2/2/2) alle geforderten Kriterien. Betrachtet man die Inzidenz, so wurde bei einer RRR von 20% mit den Algorithmen 3 (24,0%), 13 (23,0%), 14 (21,0%) und 15 (19,4%) eine Inzidenz von unter 25% erreicht. Bei angenommener RRR von 25% gelang dies mit den Algorithmen 3 (19,8%), 11 (21,7%), 13 (18,9%), 14 (16,7%) und 15 (15,1%). Bei einer RRR von 35% konnte mit zehn Algorithmen eine Inzidenz unter 25% erreicht werden. Dies waren die Algorithmen 2 (19,9%), 3 (12,9%), 6 (24,3%), 7 (21,3%), 9 (23,1%), 11 (15,2%), 12 (23,3%), 13 (12,4%), 14 (10,1%) und 15 (8,6%). Betrachtet man den Effizienzindex, so wurde bei einer RRR von 20% mit den Algorithmen 4 (7,3), 5 (8,2), 6 (9,0), 7 (9,97), 8 (8,7), 9 (9,7), 10 (8,9) und 12 (9,0) ein Effizienzindex kleiner 10 erzielt. Bei einer RRR von 25% wurde mit allen Algorithmen, mit Ausnahme der Algorithmen 3 (11,0), 13 (10,2), 14 (11,1) und 15 (12,2), ein Effizienzindex unter 10 erreicht. Bei angenommener RRR von 35% erreichten alle berechneten Algorithmen außer Algorithmus 15 (10,1) einen Effizienzindex kleiner 10. Die Inzidenzen und Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR sind in den Abbildungen 15 und 16 dargestellt.

Abb. 15: Vergleich der Inzidenzen bei unterschiedlicher RRR Population „Biedler“

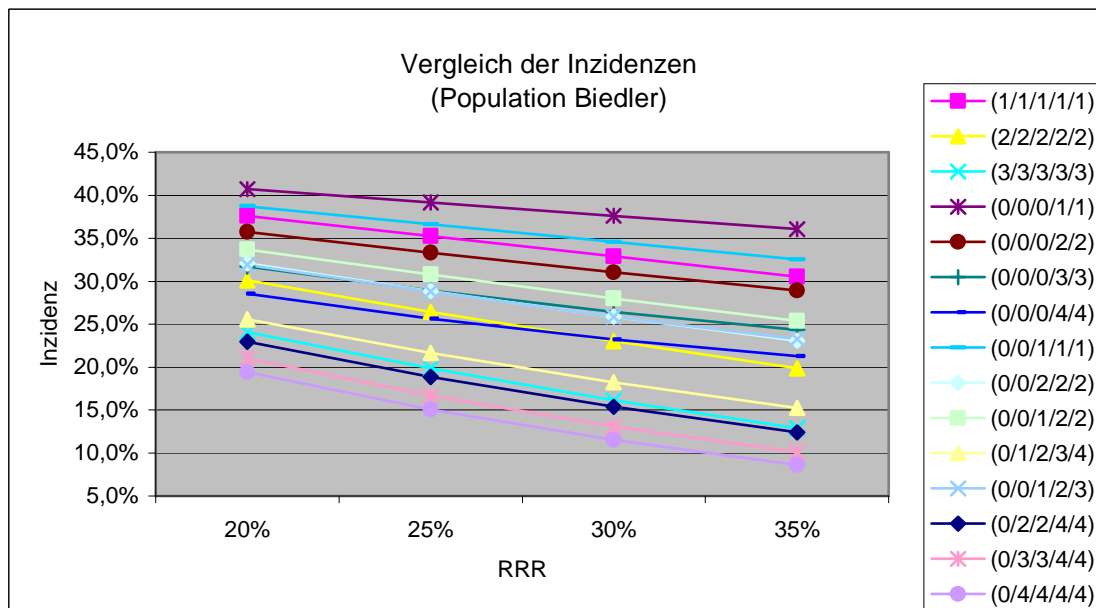
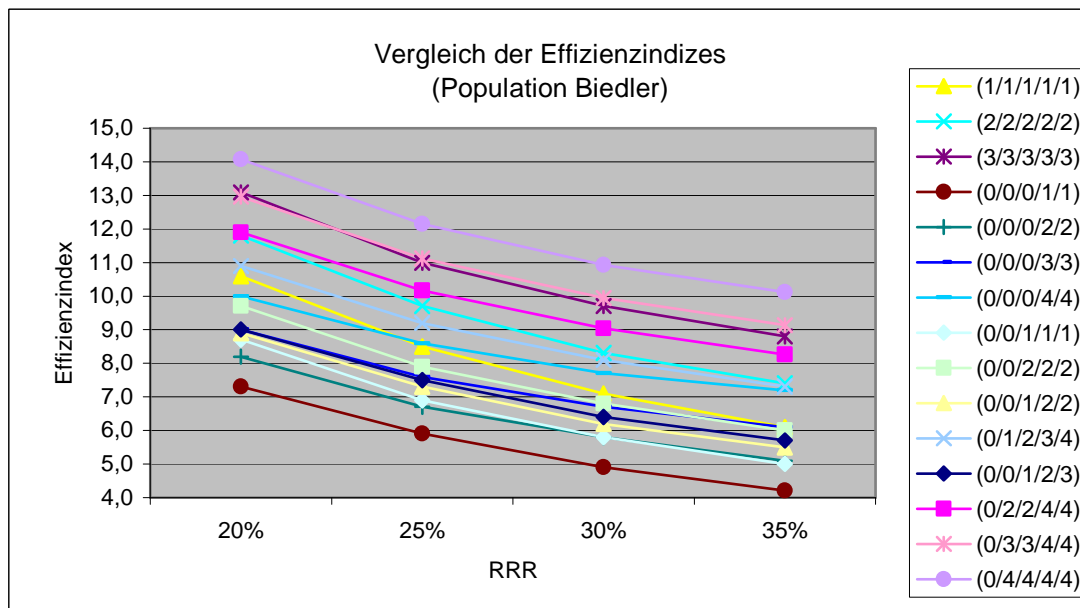


Abb. 16: Vergleich der Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR Population „Biedler“



#### 4.5.5 Population Pierre

In der Population „Pierre“ war es, bei angenommener RRR von 20% und 25%, mit keinem der untersuchten Algorithmen möglich alle Zielkriterien zu erfüllen. Bei einer angenommenen RRR von 35% konnten mit drei der untersuchten Algorithmen alle Zielvorgaben erreicht werden. Dabei handelte es sich um die Algorithmen 2 (2/2/2/2/2), 9 (0/0/2/2/2) und 12 (0/0/1/2/3).

Betrachtet man die Inzidenzen, wurde bei einer RRR von 20% mit den Algorithmen 13 (24,7%), 14 (22,5%) und 15 (20,8%) eine Inzidenz unter 25% erreicht. Bei einer RRR von 25% gelang dies mit den Algorithmen 3 (21,4%), 11 (23,2%), 13 (20,2%), 14 (17,9%) und 15 (16,1%). Bei einer RRR von 35% erzielten neun Algorithmen die Forderung einer Inzidenz kleiner als 25%. Dies waren die Algorithmen 2 (21,4%), 3 (13,9%), 7 (22,9%), 9 (22,6%), 11 (16,0%), 12 (24,5%), 13 (13,2%), 14 (10,7%) und 15 (9,1%). Betrachtet man die Effizienzindizes, so ließ sich bei einer RRR von 20% mit sieben der untersuchten Algorithmen ein Effizienzindex unter 10 erreichen. Dies waren die Algorithmen 1 (9,9), 4 (7,7), 5 (8,5), 6 (9,4), 8 (9,2), 10 (9,4) und 12 (9,4). Bei einer RRR von 25% gelang dies mit allen Algorithmen, mit Ausnahme der Algorithmen 3 (10,2), 14 (10,6) und 15 (11,5). Bei einer RRR von 35% ließ sich mit allen Algorithmen ein Effizienzindex kleiner 10 erreichen. Einen Vergleich der Inzidenzen und Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR liefern die Abbildungen 17 und 18.

Abb. 17: Vergleich der Inzidenzen bei unterschiedlicher RRR Population „Pierre“

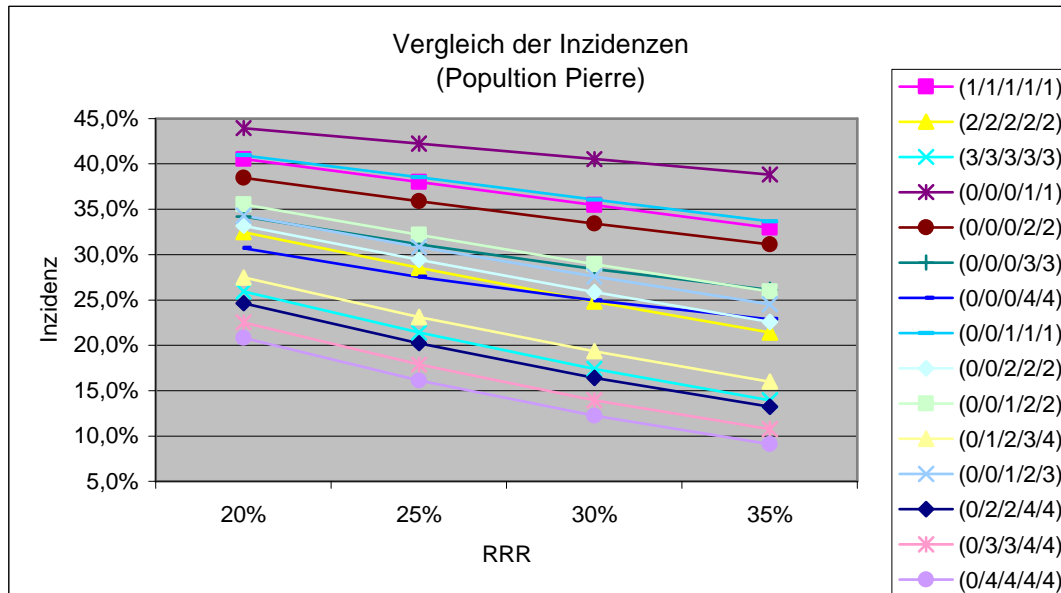
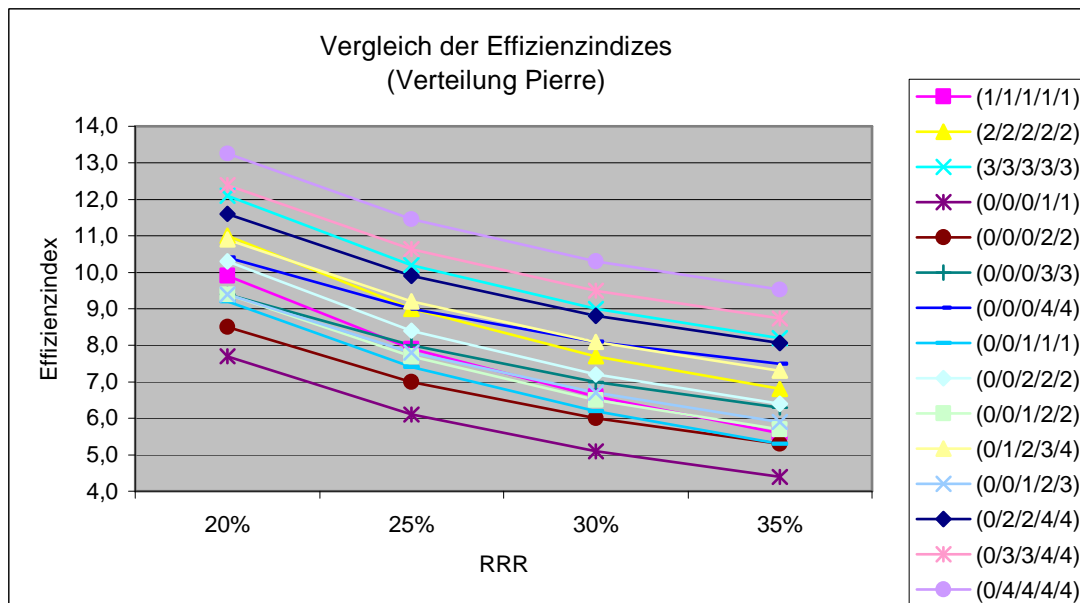


Abb. 18: Vergleich der Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR Population „Pierre“



#### 4.5.6 Population Mittel

In der Population „Mittel“ gab es bei einer RRR von 20% keinen Algorithmus, mit dem alle Zielvorgaben erfüllt werden konnten. Bei angenommener RRR von 25% gelang es lediglich mit Algorithmus 11 (0/1/2/3/4) alle geforderten Kriterien zu erfüllen. Bei einer RRR von 35% erreichten sechs Algorithmen alle Zielvorgaben. Dies waren die Algorithmen 2 (2/2/2/2/2), 7 (0/0/0/4/4), 9 (0/0/2/2/2), 10 (0/0/1/2/2), 11 (0/1/2/3/4) und 12 (0/0/1/2/3). Betrachtet man die Inzidenzen, erreichten, bei angenommener RRR von 20%, fünf Algorithmen Inzidenzen unter 25%. Dies waren die Algorithmen 3 (20,9%), 11 (23,8%), 13 (21,9%), 14 (19,4%) und 15 (17,4%). Bei einer RRR von 25% wurden ebenfalls von den fünf oben genannten Algorithmen, sowie zusätzlich von Algorithmus 2 (23,0%) Inzidenzen unter 25% erreicht. Im Einzelnen waren dies die Algorithmen 3 (17,3%), 11 (20,6%), 13 (18,5%), 14 (15,7%) und 15 (13,6%). Bei einer RRR von 35% wurden mit zehn Algorithmen theoretische Inzidenzen unter 25% erzielt. Hierbei handelte es sich um die Algorithmen 2 (17,3%), 3 (11,2%), 7 (24,4%), 9 (20,3%), 10 (23,8%), 11 (15,1%), 12 (22,7%), 13 (13,0%), 14 (10,0%) und 15 (8,1%). Bei der Berechnung der Effizienzindizes erreichten, bei einer RRR von 20%, sechs Algorithmen einen geforderten Wert unter 10. Dies waren die Algorithmen 4 (7,5), 5 (8,3), 6 (9,2), 8 (9,8), 10 (9,7) und 12 (9,7). Bei einer RRR von 25%



gelang es mit zehn der berechneten Algorithmen Werte unter 10 zu erlangen. Hierbei handelte es sich um die Algorithmen 1 (9,8), 4 (6,0), 5 (6,8), 6 (7,7), 7 (8,7), 8 (7,8), 9 (9,0), 10 (7,9), 11 (9,8) und 12 (8,0). Bei einer RRR von 35% wurde der geforderte Effizienzindex kleiner 10 von allen Algorithmen, bis auf die Algorithmen 3 (10,1) und 15 (11,0), erreicht. Einen Überblick geben die Abbildungen 19 und 20.

Abb. 19: Vergleich der Inzidenzen bei unterschiedlicher RRR Population „Mittel“

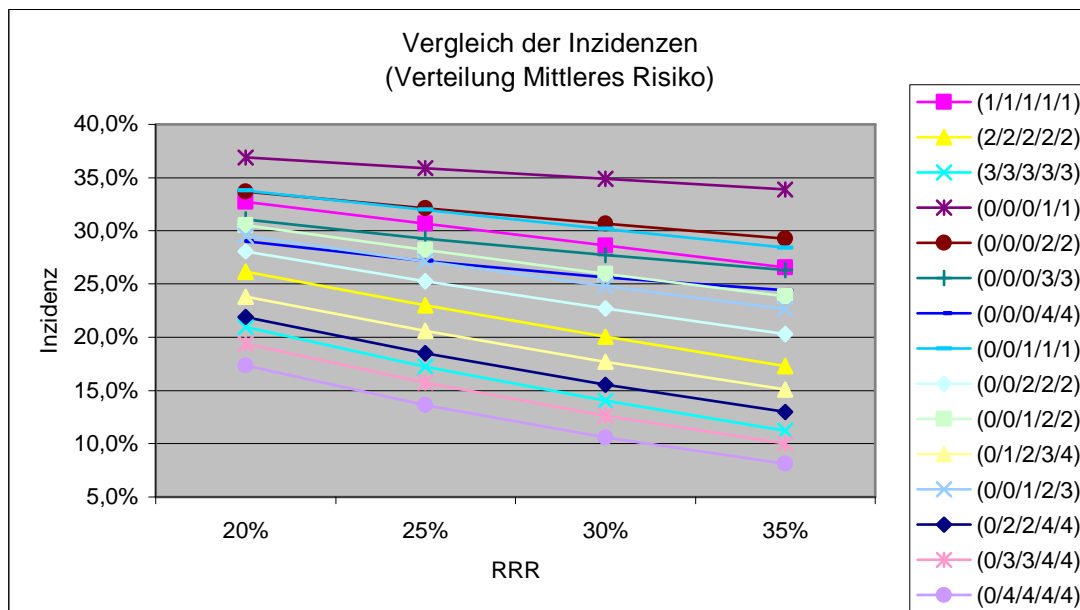
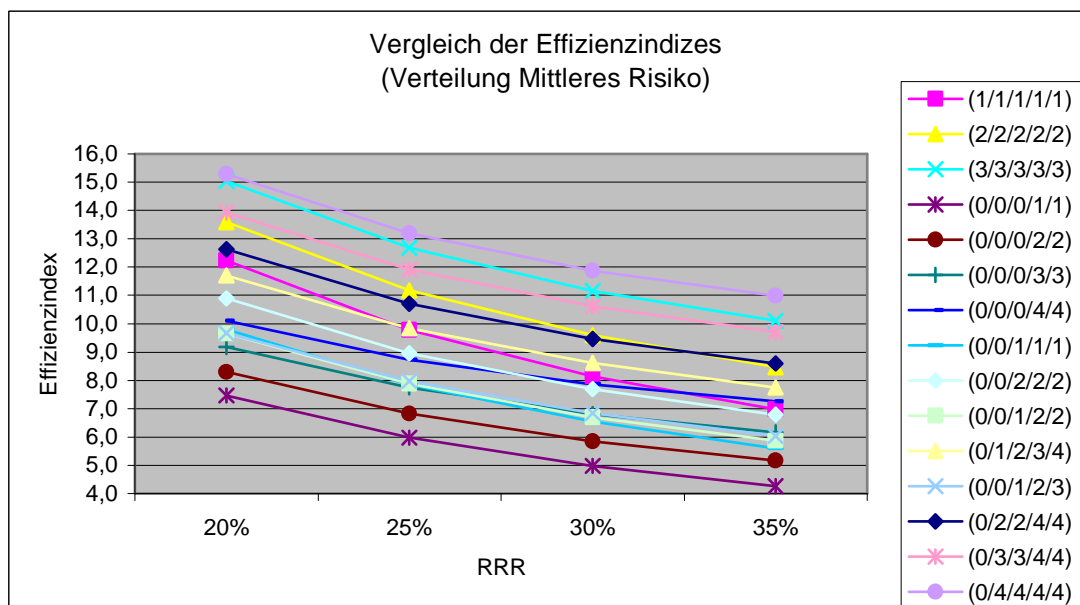


Abb. 20: Vergleich der Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR Population „Mittel“



#### 4.5.7 Population Ausgeglichen

In der Population „Ausgeglichen“ konnte, bei angenommener RRR von 20%, keiner der berechneten Algorithmen alle drei Kriterien erfüllen. Geht man jedoch von einer RRR von 25% aus, konnten mit den Algorithmen 7 (0/0/0/4/4) und 11 (0/1/2/3/4) alle Zielkriterien erreicht werden. Bei einer angenommenen RRR von 35% wurden diese mit den Algorithmen 2 (2/2/2/2/2), 6 (0/0/0/3/3), 7 (0/0/0/4/4), 9 (0/0/2/2/2), 10 (0/0/1/2/2), 11 (0/1/2/3/4) und 12 (0/0/1/2/3) erzielt. Betrachtet man die Inzidenz, lagen bei einer RRR von 20% die Algorithmen 3 (21,5%), 11 (23,1%), 13 (21,2%), 14 (19,6%) und 15 (18,4%) unter dem mindestens geforderten Wert von 25%. Bei einer RRR von 25% gelang dies mit den Algorithmen 2 (23,6%), 3 (17,7%), 7 (22,9%), 11 (19,7%), 13 (17,6%), 14 (15,9%) und 15 (14,7%). Nimmt man eine RRR von 35% an, wurden mit elf Algorithmen theoretische Inzidenzen unter 25% erzielt. Im Einzelnen waren dies die Algorithmen 2 (17,8%), 3 (11,5%), 6 (21,7%), 7 (20,7%), 9 (21,3%), 10 (23,1%), 11 (14,2%), 12 (20,8%), 13 (12,1%), 14 (10,3%) und 15 (9,1%). Ein Effizienzindex kleiner als 10 wurde bei einer RRR von 20% von den Algorithmen 4 (8,9), 5 (8,9), 6 (9,6), 8 (9,9), 10 (9,5) und 12 (9,6) erreicht. Bei einer RRR von 25% lagen die Algorithmen 4 (6,8), 5 (7,2), 6 (8,0), 7 (8,9), 8 (7,6), 9 (8,2), 10 (7,6), 11 (9,4) und 12 (7,8) bei Werten kleiner 10. Bei angenommener RRR von 35% lag der Effizienzindex aller untersuchten Algorithmen mit Ausnahme der Algorithmen 3 (10,2) und 15 (10,1) unter 10. Zum Vergleich der einzelnen Algorithmen siehe Abbildungen 21 und 22.

Abb. 21: Vergleich der Inzidenzen bei unterschiedlicher RRR Population „Ausgeglichen“

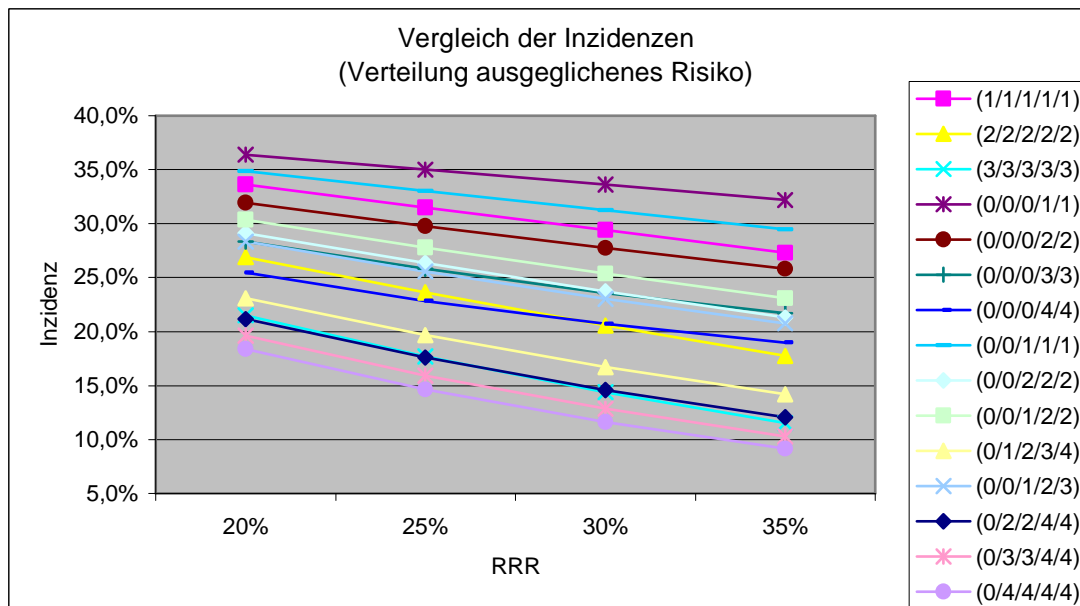
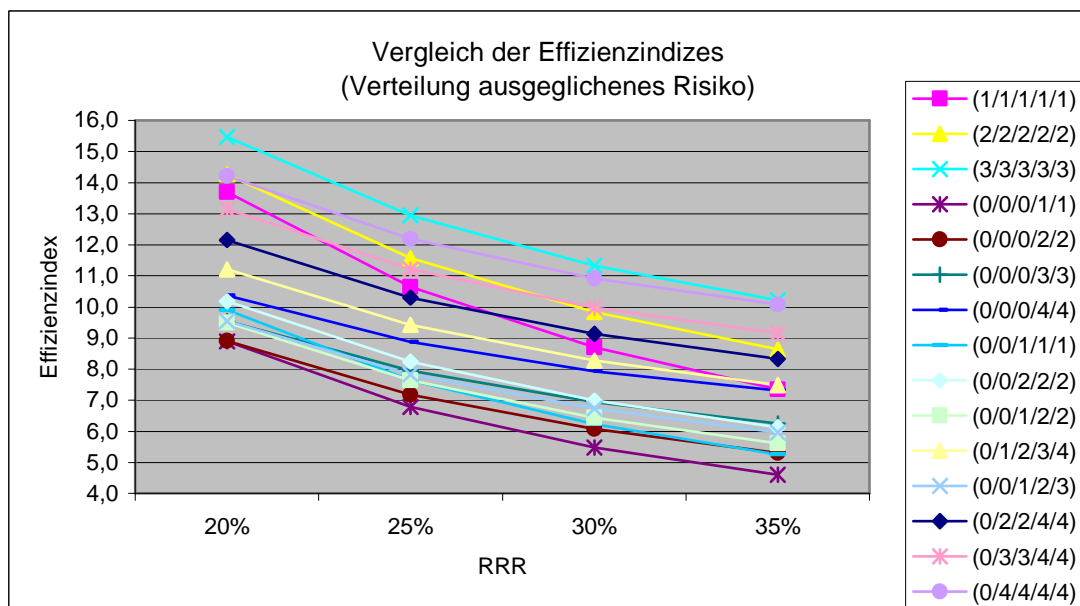


Abb. 22: Vergleich der Effizienzindizes bei unterschiedlicher RRR Population „Ausgeglichen“



## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Hauptaussage dieser Arbeit ist, dass es einige Prophylaxealgorithmen gibt, die, in Abhängigkeit von der Patientenpopulation, für die sie berechnet wurden, alle gewählten Zielkriterien erfüllen. Im Einzelnen bedeutet dies, dass maximal 200 prophylaktische Maßnahmen (bezogen auf eine Patientenpopulation von 100 Patienten) durchgeführt werden, die zu erwartende PONV-Inzidenz weniger als 25% beträgt und der Effizienzindex kleiner als 10 ist. Allerdings gilt dies nicht für alle Patientenpopulationen. Für die Teilpopulation Gynäkologie konnten mit keinem der untersuchten Algorithmen alle Zielkriterien erreicht werden. Hierbei fällt auf, dass es sich bei dieser Gruppe um die Population mit dem höchsten Ausgangsrisiko handelte (51,6%). Es lässt sich auch bei den übrigen untersuchten Populationen erkennen, dass ein gewisser Zusammenhang zwischen der Anzahl der geeigneten, das heißt alle Zielkriterien erfüllenden, Algorithmen und der zu erwartenden PONV-Inzidenz in der jeweiligen Population ohne Prophylaxe besteht. In der Population von Pierre et al. 2004, bei der es sich um die Population mit dem zweithöchsten Ausgangsrisiko handelte, konnten nur mit einem Algorithmus alle Zielkriterien erfüllt werden. In den beiden gemessen am Ausgangsrisiko folgenden Populationen von Biedler et al., sowie der Gesamtpopulation Marburg, gab es lediglich zwei bzw. einen Algorithmus, der in der Lage war alle Vorgaben zu erfüllen. In den übrigen berechneten Populationen mit niedrigeren Ausgangsrisiken gelang dies mit bis zu sechs Algorithmen (Population „ausgeglichene Risikoverteilung“).

Betrachtet man die einzelnen Zielkriterien, so fällt auf, dass häufig bei Algorithmen, mit denen die geforderte Inzidenz erreicht wurde, die Anzahl der eingesetzten prophylaktischen Maßnahmen zu hoch war. Algorithmen, bei denen die maximale Anzahl an prophylaktischen Maßnahmen eingehalten wurde, erreichten häufig keine zufrieden stellende Reduktion der PONV-Inzidenz. Die Anzahl der eingesetzten prophylaktischen Maßnahmen ist somit der entscheidende Parameter für die Effektivität, welche hier durch die absolute Risikoreduktion ausgedrückt wird.

In der hier untersuchten Gesamtpopulation Marburg konnten nur mit dem Prophylaxeregime Nr. 9 (0/0/2/2/2) alle Zielkriterien erfüllt werden. In der von Biedler et al. (2004) untersuchten Population gelang es nur mit den Algorithmen 2 (2/2/2/2/2) und 7 (0/0/0/4/4) alle Zielkriterien zu erreichen. In der von Pierre et al. untersuchten Population erfüllte lediglich Algorithmus 2 (2/2/2/2/2) alle geforderten Kriterien. Trotz der gemachten Grundaussage, die Anzahl der eingesetzten prophylaktischen Maßnahmen sei der entscheidende Parameter für die Effektivität der Prophylaxe, zeigen die oben genannten Beispiele, dass die Eignung eines Prophylaxeregimes auch sehr von der zugrunde liegenden Patientenpopulation bzw. genauer gesagt von der Verteilung der Anzahl an Risikofaktoren in dieser Population abhängt. Allerdings konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die bereits erwähnten Algorithmen auch in den Populationen, in denen sie nicht in der Lage waren alle Zielkriterien zu erfüllen, zu den „besseren“ gehörten. Tabelle 22 und Abbildung 7 zeigen, dass die Güte der einzelnen Algorithmen, gemessen am Effizienzindex in jeder Population ähnlich war. Bei den hier untersuchten Populationen gab es unter den berechneten Algorithmen, bezogen auf die Effizienz, keinen, der in einer Population zu dem besten in einer anderen jedoch zu dem schlechtesten Drittel gehörte. Ebenso verhält es sich, wenn man diesen Vergleich anhand der erreichten Inzidenz zieht (vgl. Tabelle 23, Abbildung 8).

In diesem Zusammenhang sollte Algorithmus Nr. 7 (0/0/0/4/4) noch Aufmerksamkeit geschenkt werden. Mit diesem konnten in den Populationen der Klinik für Gynäkologie und der von Pierre et al., welches die beiden Populationen mit dem höchsten Ausgangsrisiko waren, theoretische Inzidenzen unter 25% erzielt werden. Damit lagen die Inzidenzen unter denen der Populationen „Urologie“ und „mittleres Risiko“, bei denen es sich um diejenigen Populationen mit dem niedrigsten Ausgangsrisiko handelte. Ähnliches gilt auch für Algorithmus 8 (0/0/0/3/3). Hier wurden zwar keine erwarteten Inzidenzen unter 25% erzielt, die theoretische Inzidenz lag jedoch in den beiden Gruppen mit dem höchsten Ausgangsrisiko unter der zu erwartenden Inzidenz der beiden Gruppen mit dem niedrigsten Ausgangsrisiko. Eine absolute Konzentration der Prophylaxe auf Hochrisikopatienten scheint folglich vorwiegend in Kollektiven sinnvoll, in

denen der Anteil an diesen Patienten entsprechend groß ist. Dies hebt die Notwendigkeit hervor, die Risikostruktur der zu operierenden Patienten in einer Klinik zu kennen, um eine optimale PONV-Prophylaxe durchführen zu können.

Auch wenn sich die jeweils besten Prophylaxealgorithmen für die verschiedenen Patientenpopulationen unterscheiden, lässt sich doch ein Trend erkennen. Bei den meisten Algorithmen, mit denen in den jeweiligen Populationen alle Kriterien erfüllt werden konnten, handelt es sich um Algorithmen, die eine risikoadaptierte Prophylaxe beschreiben. Dies kann sowohl im Sinne einer stufenweisen Prophylaxe (Algorithmen Nr. 10 und 11) als auch eines dichotomen Algorithmus (Algorithmen Nr. 7 und 9) sein. Auch in der Population der Klinik für Gynäkologie, für die kein Prophylaxeregime gefunden werden konnte, das alle Kriterien erfüllte, schnitten die risikoadaptierten Algorithmen besser ab, als diejenigen, bei denen jeder Patient, unabhängig vom Risiko, eine oder mehrere Prophylaxemaßnahmen erhielt (Algorithmen Nr. 1, 2 und 3).

Eine Ausnahme bildet Algorithmus 2 (2/2/2/2). In der Population von Pierre et al. war dies der einzige Algorithmus, mit dem alle Vorgaben erfüllt werden konnten. Nach den in dieser Arbeit gewählten Vorgaben wäre dieser Algorithmus somit der Algorithmus der Wahl, auch wenn er mit 200 durchgeführten prophylaktischen Interventionen genau auf und mit einer theoretischen Inzidenz von 24,8% nur knapp unter den erlaubten Höchstgrenzen lag. Lässt man die hier gewählten Kriterien außer Acht und vergleicht Algorithmus 2 in dieser Population mit den Algorithmen 9 (0/0/2/2/2) und 12 (0/0/1/2/3) lässt sich erkennen, dass hiermit bei deutlich niedrigerer Anzahl an prophylaktischen Maßnahmen (180 bzw. 154, welches einer Reduktion um 10% bzw. 23% entspricht) nur unwesentlich höhere Inzidenzen (25,9% bzw. 27,6%) erwartet werden müssen. Dies drückt sich auch in den deutlich niedrigeren Effizienzindizes dieser Algorithmen aus. Vergleicht man Algorithmus 2 hingegen mit Algorithmus 11 (0/1/2/3/4), zeigt sich, dass hier mit 254 (+ 27%) prophylaktischen Maßnahmen eine deutliche Reduktion der zu erwartenden PONV-Inzidenz (19,3%) erzielen lässt.

Betrachtet man die beiden anderen Algorithmen, in denen prophylaktische Maßnahmen unabhängig vom zugrunde liegenden Risiko appliziert werden

(Algorithmus 1 (1/1/1/1/1) und Algorithmus 3 (3/3/3/3/3)), so lassen sich für beide Algorithmen risikoadaptierte Regimes finden, die bei vergleichbarer Zahl an Prophylaxemaßnahmen niedrigere Inzidenzen erwarten lassen. Die oben genannten Ausführungen legen nahe, dass das gute Abschneiden von Algorithmus 2 in der Population von Pierre eine Ausnahme darstellt, die durch die Wahl der Zielkriterien mit bedingt ist. Es ändert jedoch nichts an der Kernaussage, dass die risikoadaptierten Prophylaxeregimes den nicht risikoadaptierten überlegen sind.

Dies entspricht auch den Empfehlungen einiger Autoren. Laut den „Experten- und evidenzbasierten Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase“ (Apfel et al. 2007) soll bei Patienten mit niedrigem Risiko keine und bei Patienten mit moderatem Risiko eine Prophylaxe mittels einer oder zwei Maßnahmen durchgeführt werden. Hochrisikopatienten sollten eine Prophylaxe mit drei oder mehreren Maßnahmen erhalten. Ähnlich sind die Empfehlungen einer anderen Arbeitsgruppe (Habib et al. 2004). Auch für den ambulanten Bereich wird für Patienten mit niedrigem Risiko eine „wait and see“ Strategie vorgeschlagen, während Patienten mit mittlerem Risiko ein bis zwei und Patienten mit hohem Risiko ein multimodales Prophylaxeregime mit mehr als zwei prophylaktischen Maßnahmen erhalten sollen (Gan et al. 2007).

Wichtig im Bezug auf eine PONV-Prophylaxe bleibt die Erkenntnis, dass sich auch mit einer optimalen Prophylaxe postoperative Übelkeit und Erbrechen nicht komplett vermeiden lassen. Selbst in der Teilpopulation Urologie, deren Patienten von allen untersuchten Populationen das niedrigste Ausgangsrisiko für PONV haben, bleibt bei dem effektivsten Prophylaxeregime (0/4/4/4/4) noch eine Inzidenz von 9% für PONV bestehen. In der Teilpopulation Gynäkologie gelang mit diesem Algorithmus lediglich eine Risikoreduktion auf 12,4%. Bei den oben erwähnten Prophylaxealgorithmen, die alle Zielkriterien erreichen, liegen die errechneten Inzidenzen zwischen 17,4% und 23,2%. Das bedeutet auf den klinischen Alltag bezogen, dass trotz Einsatz multimodaler Prophylaxeregimes jeder vierte bis fünfte Patient an postoperativer Übelkeit und Erbrechen leiden wird. Dies unterstreicht, dass neben der Prophylaxe die Therapie der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens ein zweiter unverzichtbarer Pfeiler ist.

## 5.2 Effizienz und Effektivität

Wie bereits oben erwähnt, ist der Hauptparameter für die Effektivität eines Prophylaxealgorithmus die Anzahl an durchgeführten prophylaktischen Maßnahmen. Die niedrigste PONV-Inzidenz ließe sich folglich dadurch erreichen jedem Patienten, unabhängig von dessen Risiko PONV zu erleiden, die maximale Anzahl zur Verfügung stehender prophylaktischer Maßnahmen zukommen zu lassen. Dies scheint aus mehreren Gründen kein empfehlenswerter Weg zu sein. Zum einen würden durch dieses Vorgehen unnötig viele Patienten Prophylaxemaßnahmen erhalten, die auch ohne Prophylaxe nicht an PONV leiden würden. Da es sich hier häufig um die Applikation von Medikamenten mit entsprechendem Risiko für induzierte Nebenwirkungen handelt, sollten diese nur Patienten verabreicht werden, die einen voraussichtlichen Nutzen daraus ziehen. Zum anderen würden durch dieses Prophylaxeregime der Verbrauch an Antiemetika, und somit ebenfalls die Kosten, maximiert.

Die effizientesten Prophylaxealgorithmen sind diejenigen, bei denen sehr gezielt ein oder zwei prophylaktische Maßnahmen nur bei Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko vorgenommen werden. In den durchgeführten Berechnungen waren die Algorithmen Nr. 4 (0/0/0/1/1) und Nr. 5 (0/0/0/2/2) in allen untersuchten Populationen die effizientesten. Mit diesen Algorithmen ließ sich die Inzidenz allerdings in keiner der untersuchten Populationen unter 32,3% (Algorithmus Nr. 4, Population „Urologie“) bzw. 27,7% (Algorithmus Nr. 5, Population „ausgeglichene Risikoverteilung“) bringen. Für die einzelnen Patienten sähe dies noch schlechter aus. Bei Anwendung des Prophylaxeregimes Nr. 4 wird ein Patient mit sehr hohem Risiko (vier Risikofaktoren nach dem Apfel-Score) trotz Prophylaxe mit ca. 56%iger Wahrscheinlichkeit an PONV leiden. Bei Anwendung von Prophylaxeregime Nr. 5 würde dieses Risiko noch immer ca. 39% betragen.

Die Wahl des optimalen Prophylaxeregimes stellt somit immer einen gewissen Kompromiss dar. Wichtig hierfür ist aber auch die Kenntnis des jeweiligen klinischen Settings. Im Bereich der Viszeralchirurgie könnte ein Regime vorteilhaft sein, in dem die Risikoreduktion einen höheren



Stellenwert hat als die Effizienz, da hier auch Faktoren wie Nahtdehiszenzen infolge eines erhöhten intraperitonealen Druckes durch Würgen (Col et al. 1998) als vital bedrohliche Nebenwirkungen von PONV stärker ins Gewicht fallen als beispielsweise bei Operationen im Bereich der Extremitäten. Das Risikoprofil der PONV-induzierten Nebenwirkungen wäre hier größer als das Risiko großzügig verabreichter prophylaktischer Maßnahmen.

Ein Unterschied besteht sicher auch darin, ob es sich um ambulante Operationen oder ein stationäres Setting handelt. Bei ambulant geplanten Operationen stellt PONV die häufigste zur stationären Aufnahme führende Komplikation dar (Fortier et al. 1998). Die dadurch entstehenden Mehrkosten (Carroll et al. 1994) dürften hier dazu führen, dass die Vermeidung von PONV einen sehr hohen Stellenwert einnimmt. Zwar werden auch in einem stationären Setting die Kosten durch verlängerte Verweildauer im Aufwachraum und erhöhten pflegerischen Aufwand durch PONV in die Höhe getrieben (Frighetto et al. 1999), allerdings dürfte sich der finanzielle Mehraufwand nicht so stark auswirken wie bei einer ambulant geplanten und dann stationär weitergeführten postoperativen Versorgung.

Die oben angeführten Beispiele zeigen, dass die Eignung verschiedener Prophylaxeregimes nicht nur verallgemeinernd durch Effektivität und Effizienz ausgedrückt werden kann. Diese können nur Anhaltspunkte für eine im Einzelfall sehr sorgsam abzuwägende Wahl des Prophylaxeregimes geben. Es zeigt jedoch, dass es durchaus sinnvoll und notwendig ist die Risikostruktur des zu behandelnden Patientenkollektives zu kennen.

### **5.3 Auswirkungen der relativen Risikoreduktion pro angewandter prophylaktischer Maßnahme**

Aufgrund der in der Literatur vorhandenen Datenlage wird in dieser Arbeit von einer relativen Risikoreduktion pro eingesetzter prophylaktischer Maßnahme um 30% ausgegangen. Allerdings gibt es auch Studien, in denen andere Werte für die RRR angegeben werden. Diese liegen im Allgemeinen zwischen 25% (Apfel et al. 2006) und 33% (Kim et al. 2007). Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit darüber hinaus alle durchgeführten Berechnungen mit einer angenommenen RRR von 20%, 25% und 35% durchgeführt. Bei diesen Berechnungen zeigte sich, dass die RRR pro

eingesetzter antiemetischer Maßnahme (zumindest für die hier berechneten Konstellationen) keinen nennenswerten Einfluss auf die Wahl des Prophylaxeregimes hat. Wie nicht anders zu erwarten, nahm die Inzidenz für PONV umso stärker ab, je höher die RRR gewählt wurde, und auch die Effizienzindizes fielen bei höherer RRR günstiger aus. An der Wertigkeit der einzelnen Algorithmen für die jeweilige Patientenpopulation änderte sich hingegen nichts. Näheres hierzu zeigen die Abbildungen 9 und 10 am Beispiel der Population „Marburg“. Am stärksten profitierten von einer höheren RRR die Hochrisikopopulationen, da eine hohe RRR von angenommenen 35% eine umso größere absolute Risikoreduktion bewirkt, je höher das Ausgangsrisiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen ist. Sollte es also in Zukunft gelingen effektivere Prophylaxemaßnahmen zu finden, wären es die Hochrisikopatienten, die davon am meisten profitieren.

#### **5.4 Einschränkungen der durchgeführten Analyse**

Bei der Betrachtung der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse müssen einige Einschränkungen erwähnt werden. Diese wurden größtenteils bewusst in Kauf genommen um eine gewisse Übersichtlichkeit zu wahren.

In dieser Arbeit wurden bei der Datenerhebung zahlreiche potentielle Risikofaktoren für PONV, wie Operationsdauer, Art der Operation und Alter des Patienten, erhoben. Ausgewertet wurden nur die vier für den vereinfachten Risiko-Score nach Apfel ausschlaggebenden Parameter weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, PONV oder Reisekrankheit in der Eigenanamnese und zu erwartende postoperative Opiatgabe. Alle Berechnungen wurden ebenfalls nach diesem Risiko-Score durchgeführt. Andere Risiko-Scores wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Eine Aussage über die Ergebnisse bei Verwendung anderer Scores lässt sich somit nicht machen.

Kritisch betrachtet werden sollte auch die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren. Bei Anwendung des Apfel-Scores werden alle vier berücksichtigten Risikofaktoren als gleichwertig angesehen. Es konnte jedoch gezeigt werden (Koivuranta et al. 1997, Apfel et al. 1999), dass das weibliche Geschlecht den vorherrschenden Risikofaktor darzustellen und mit

einer höheren Inzidenz von PONV einherzugehen scheint als andere Risikofaktoren. Dies entspricht auch den Ergebnissen einer Arbeit von Stadler et al. (2003). Darüber hinaus konnte hier gezeigt werden, dass einige Risikofaktoren lediglich das Risiko für Übelkeit, nicht jedoch für Erbrechen erhöhen. Ferner sollte auch hinterfragt werden, ob bei Patienten, die in die Gruppe „kein PONV oder Kinetose in der Eigenanamnese“ eingeteilt werden, weil sie noch nie eine Narkose hatten, tatsächlich die gleiche PONV-Inzidenz zu erwarten ist wie bei Patienten, die bereits mehrere Narkosen problemlos überstanden haben. Auch wenn hier keine Literatur, die darüber Aufschluss gibt, gefunden werden konnte, scheint dies ein berechtigter Zweifel. In einem konkreten Beispiel bedeutet dies Folgendes: Gemäß dem Apfel-Score ist das Risiko einer weiblichen Raucherin, die noch nie eine Operation in Allgemeinanästhesie, bisher keine Probleme mit Reisekrankheit hatte und bei der keine postoperative Opiatgabe zu erwarten ist, PONV zu erleiden gleich dem eines männlichen Nichtraucher, der bereits mehrere Narkosen ohne PONV überstanden hat und bei dem ebenfalls keine Opiatgabe zur postoperativen Schmerztherapie zu erwarten ist. Dass dies in der Realität wahrscheinlich nicht der Fall ist, zeigen die oben angeführten Studien. Es muss aber auch erwähnt werden, dass, wie in der Einleitung und im Methodenteil bereits mehrfach belegt, die ursprünglichen Risiko-Scores, bei denen die einzelnen Risikofaktoren unterschiedlich gewichtet werden, den vereinfachten Scores in ihrer Vorhersagekraft nicht überlegen sind.

Allgemein lässt sich an den Vorhersagescores kritisieren, dass diese PONV nur mit mäßiger Sicherheit vorhersagen können (Apfel et al. 1999). Jedoch sind sie genauer als die Vorhersage anhand einzelner Risikofaktoren (Apfel et al. 2004). Zwar gelang es mit Hilfe eines künstlichen neuronalen Netzwerkes (Traeger et al. 2003) eine bessere Vorhersagekraft für PONV zu erzielen als dies mit den bestehenden Risiko-Scores möglich ist. Da der Aufbau eines solchen Netzwerkes jedoch extrem aufwendig und die Vorhersagekraft zwar signifikant aber nicht „durchschlagend“ besser ist, empfehlen die Autoren der Studie aufgrund der besseren Praktikabilität im klinischen Alltag weiterhin die Verwendung von vereinfachten Risiko-Scores. Dem widerspricht eine Untersuchung aus China (Peng et al. 2007). Dort ziehen die Autoren aus der Überlegenheit des künstlichen neuronalen

Netzwerks den Schluss, dass ein solches in jeder Institution leicht zu entwickeln sei und daher bei deutlich besserer Vorhersagekraft den vereinfachten Risikoscores vorzuziehen sei.

Dem gegenüber stehen wiederum die „Consensus Guidelines for Managing Postoperative Nausea and Vomiting“ (Gan et al. 2003), sowie die aktuellen Empfehlungen aus dem deutschsprachigen Raum (Apfel et al. 2007), in denen hervorgehoben wird, dass die vereinfachten Risiko-Scores von Koivuranta und Apfel, bei allen aufgezeigten Schwächen, die derzeit beste Vorhersagemöglichkeit böten und aus diesem Grund zu empfehlen seien.

Ein weiterer Punkt ist die Wahl des Zielkriteriums. Hier ist nur PONV ohne weitere Unterscheidung beschrieben. Dies bedeutet, dass leichte postoperative Übelkeit und massives postoperatives Erbrechen gleich behandelt werden. Wie weiter oben erwähnt, werden auch bei einer multimodalen Prophylaxe vermutlich noch 20% – 25% einer Patientenpopulation an PONV leiden. Dabei wird jede Form von PONV als „Prophylaxeversager“ gewertet. Der Tatsache, dass ein Patient aufgrund einer oder mehrerer prophylaktischer Maßnahmen gegebenenfalls nur leichte postoperative Übelkeit verspürt, er ohne Prophylaxe eventuell jedoch unter massivem Erbrechen gelitten hätte, wird dabei keine Bedeutung zuteil.

Die in dieser Arbeit getätigte Annahme, dass die relative Risikoreduktion pro eingesetzter Prophylaxemaßnahme 30% beträgt, ist – wie bereits weiter oben dargestellt – durch zahlreiche Studien belegt. Gleiches gilt auch für die Annahme, dass die Kombination mehrerer prophylaktischer Maßnahmen einen additiven Effekt aufweist (Eberhart et al. 2000; Habib et al. 2004; Paech et al. 2007; Wu et al. 2007). Dabei sollte bedacht werden, dass diese Werte jeweils für ganze Gruppen kontrollierter klinischer Studien und Metaanalysen gelten. Dass dieser Wert auf jeden einzelnen Patienten zutrifft, kann nicht als sicher angenommen werden. Ob die Wirksamkeit einzelner Prophylaxemaßnahmen zum Beispiel abhängig von Alter und / oder Geschlecht des Patienten ist, kann zurzeit noch nicht sicher gesagt werden. So könnte mit einer prophylaktischen Maßnahme in einer Studiengruppe, in der männliches und weibliches Geschlecht ausgeglichen sind, bei dem einen Geschlecht eine RRR von 20% erreicht werden, bei dem anderen eine RRR von 40%. Die auf die Gesamtpopulation bezogene erzielte RRR läge

unverändert bei 30%. Dass dies nicht nur Mutmaßungen sind, belegt eine Arbeit von Apfel et al. (2004), in der die Wirksamkeit von Droperidol als prophylaktische Maßnahme nur bei Frauen, nicht hingegen bei Männern nachgewiesen werden konnte.

In den vorliegenden Berechnungen wurde die Anzahl der gleichzeitig durchgeführten prophylaktischen Maßnahmen auf maximal vier beschränkt. Dies hat mehrere Gründe. Als erstes sei hier die Effizienz genannt. Geht man von einem Hochrisikopatienten mit einem Risiko von 80% PONV zu erleiden aus, gelingt es mit einer prophylaktischen Maßnahme, unter Annahme einer RRR von 30%, das Risiko auf 56% zu reduzieren. Dies entspricht einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 24%. Fügt man eine zweite Prophylaxemaßnahme hinzu (hier und im Folgenden RRR von 30%, additiver Effekt der Maßnahmen) beträgt das PONV-Risiko noch 39% (ARR 17%), eine Dreifachprophylaxe ergibt ein Risiko von 27% (ARR 12%), bei einer Vierfachprophylaxe liegt das Risiko bei 19% (ARR 9%) und eine Fünffachprophylaxe ergibt ein Risiko von 13% (ARR 6%). Würde man eine Sechsfachprophylaxe verabreichen läge das Risiko bei 9% (ARR 4%). Diese Berechnungen zeigen, dass die Effizienz mit jeder zusätzlich durchgeführten Prophylaxemaßnahme abnimmt. Außerdem scheint es ab einem gewissen Punkt fraglich, ob eine zusätzliche prophylaktische Maßnahme, bei einem nur minimalen zu erwartenden zusätzlichen Benefit, im Hinblick auf eventuelle unerwünschte Arzneimittelwirkungen noch indiziert ist.

Ein weiterer Punkt, der eine Begrenzung auf maximal vier prophylaktische Maßnahmen sinnvoll erscheinen lässt, ergibt sich aus der gegenwärtigen Literatur zu diesem Thema. Wie weiter oben bereits angeführt, kann der additive Effekt prophylaktischer Maßnahmen als belegt angesehen werden. Allerdings gibt es lediglich große Metaanalysen, die dies für Zweier- (z.B. Eberhart et al. 2000, Paech et al. 2007) und Dreierkombinationen (Habib et al. 2004) belegen. Zwar gibt es auch Belege dafür, dass dies auch für mehr als drei prophylaktische Maßnahmen zutrifft (Eberhart et al. 2002), doch ist die Datenlage hier nicht so umfassend. Aktuelle Expertenempfehlungen (Apfel et al. 2007) empfehlen eine Kombination von „drei oder mehr“ Prophylaxemaßnahmen lediglich bei Hochrisikopatienten.

Durch das hier Beschriebene kann nicht ausgeschlossen werden, dass es

Einzelfälle gibt, in denen ein Prophylaxeregime mit mehr als vier prophylaktischen Maßnahmen sinnvoll ist, für die klinische Routine scheint es jedoch nicht geeignet.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen wurden für fünf real existierende, sowie zwei fiktive Patientenpopulationen mit 15 verschiedenen, teils klinisch erprobten, teils fiktiven Prophylaxealgorithmen durchgeführt. Die gemachten Aussagen können daher nur für diese berechneten Konstellationen gelten. Es ist nicht auszuschließen, dass in anderen Patientenkollektiven mit anderen als den hier untersuchten Algorithmen, eine optimale PONV-Prophylaxe durchführbar ist.

Des Weiteren sind in dieser Arbeit alle errechneten Daten zu Wahrscheinlichkeiten Punktangaben. Da es sich hier bei dem angenommenen Antiemetikaverbrauch und der zu erwartenden PONV-Inzidenz immer um fiktive Patientenpopulationen mit einer Anzahl von hundert Patienten handelt, wurde auf die Berechnung von Konfidenzintervallen verzichtet. Ein Konfidenzintervall ist abhängig von der Anzahl der untersuchten Patienten. Die berechnete Inzidenz bliebe auch bei einer Populationsstärke von 1.000 oder 10.000 gleich, das Konfidenzintervall würde mit zunehmender Patientenzahl näher an den Punktwert heranrücken. Hier handelt es sich jedoch, wie bereits erwähnt, um frei gewählte Populationsgrößen von 100 Patienten. Die Berechnung des Konfidenzintervalls hätte daher nur eine geringe Aussagekraft. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde deshalb darauf verzichtet.

## **5.5 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis**

Da es keinen Prophylaxealgorithmus gibt, der für alle untersuchten Patientenpopulationen geeignet ist, wird deutlich, dass es notwendig ist die Verteilung der Risikofaktoren im Patientenkollektiv einer Klinik oder Abteilung zu kennen um eine strukturierte PONV-Prophylaxe durchführen zu können, die hohe Maßstäbe im Bezug auf Effektivität und Effizienz erfüllt. Dieses Ziel wird, gerade im Hinblick auf den wachsenden Kostendruck im deutschen Gesundheitssystem, zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Auch wenn sich kein Prophylaxeregime für alle Populationen eignet, lässt

sich doch der klare Trend erkennen, dass risikoadaptierte Prophylaxealgorithmen denjenigen Regimes überlegen sind, bei denen feste Prophylaxemaßnahmen unabhängig vom tatsächlichen Risiko eingesetzt werden. Diese Erkenntnis steht auch im Einklang mit den derzeit gültigen Empfehlungen (Apfel et al. 2007).

Jedoch sollte in diesem Zusammenhang auch überlegt werden, wie es sich mit der Umsetzung risikoadaptierter und somit meist komplexer Prophylaxealgorithmen in der klinischen Praxis verhält. So konnten Kooij et al. (2008) zeigen, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv, trotz abteilungsinterner Richtlinien, bei drei oder mehr Risikofaktoren nach dem vereinfachten Apfel-Score eine Zweifachprophylaxe mit Dexamethason und Granisetron durchzuführen, lediglich 38% der Risikopatienten prophylaktische Maßnahmen erhielten und nur 10% die oben genannte richtliniengetreue Prophylaxe. In einem zweiten Teil der Studie erinnerte die zur Prämedikation genutzte Software den Anästhesisten bei oben genanntem Risikoprofil daran prophylaktische Maßnahmen anzuordnen, falls dies noch nicht geschehen war. Diese Meldung musste aktiv bestätigt werden um mit der Prämedikation fortfahren zu können. Hierbei wurden 73% der Risikopatienten prophylaktische Maßnahmen verordnet, jedoch nur 23% die richtliniengetreue Prophylaxe. In einem Nachbeobachtungszeitraum nach Beendigung der automatischen Erinnerung sanken die Werte wieder auf 37% bzw. 12%. Dieses Ergebnis zeigt, dass selbst die praktische Umsetzung des recht einfachen Algorithmus (0/0/0/2/2) schwierig zu sein scheint. Zwar lässt die hier genannte Studie keine verallgemeinernden Schlüsse zu, trotzdem sind Zweifel angebracht, ob der Versuch komplexere Prophylaxealgorithmen anzuwenden Erfolg versprechend ist. Sollte es in einem mehr und mehr ökonomisch orientierten Gesundheitssystem zu stärkerem Zeitdruck auf die prämedizierenden Anästhesisten und die Notwendigkeit zu einer weiteren Verkürzung der Überleitungszeiten im OP kommen, könnten die Chancen für die Einhaltung komplizierter Prophylaxealgorithmen zunehmend schlechter werden.

Das oben Angeführte zeigt, wie wichtig es ist, dass sich eine strukturierte PONV-Prophylaxe nicht nur an den theoretisch errechneten Werten, sondern immer auch an den Strukturen und tatsächlichen Umsetzungsmöglichkeiten

der entsprechenden Klinik orientiert.

Ferner bleibt es auch wichtig, neben einem strukturierten Prophylaxeregime für das gesamte Patientenkollektiv, Raum für individuelle Entscheidungen, basierend auf den Hauptzielen für den jeweiligen Patienten, zu lassen.

Auch durch eine optimale PONV-Prophylaxe wird sich die Problematik nicht vollständig lösen lassen. Daher bleibt die Therapie manifester postoperativer Übelkeit und Erbrechens auch weiter eine feste Größe auf diesem Gebiet (Tramer et al. 2004).

Ob sich mit der Etablierung neuer Medikamente, wie den NK<sub>1</sub>-Antagonisten, und Kombinationen im Bereich der PONV-Prophylaxe entscheidende Fortschritte erzielen lassen, bleibt abzuwarten. Starke Hinweise dafür existieren jedoch. Studien zur PONV-Prophylaxe mit Aprepitant, einem Vertreter der NK<sub>1</sub>-Antagonisten, (Gan et al. 2007, Diemunsch et al. 2007) konnten eine signifikant niedrigere PONV-Inzidenz bei guter Verträglichkeit im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Ondansetron nachweisen.



## 6. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Eignung verschiedener Algorithmen zur Prophylaxe postoperativer Übelkeit und Erbrechen für unterschiedliche Patientenpopulationen anhand einer Computersimulation zu überprüfen. Hierzu wurden 15, teils in der Literatur publizierte, teils hypothetische Prophylaxealgorithmen an sieben verschiedenen Patientenpopulationen untersucht. Bei den sieben untersuchten Populationen handelte es sich bei dreien um Daten, die im Rahmen dieser Arbeit an dem Universitätsklinikum Marburg erhoben wurden. Bei zwei anderen handelte es sich um publizierte Daten anderer Kliniken (Biedler et al. 2004; Pierre et al. 2004). Die letzten beiden Populationen waren hypothetische Populationen mit fest vorgegebener Verteilung der Risikofaktoren.

Dabei wurde sowohl die zu erwartende PONV-Inzidenz, die sich durch Verwendung des vereinfachten Apfel-Scores (Apfel et al. 1999) ergab, als auch die Effizienz, ausgedrückt durch einen Effizienzindex, berechnet. Dieser Index wurde berechnet als Quotient aus der Anzahl der verbrauchten Antiemetika pro 100 Patienten und der dadurch erzielten, mit dem Faktor 100 multiplizierten, absoluten Risikoreduktion gemessen am Ausgangsrisiko ohne Prophylaxe.

Damit ein Prophylaxealgorithmus als „geeignet“ galt, musste er drei verschiedene Zielkriterien erfüllen. Als Zielkriterien wurden Anforderungen an die Effizienz, die Effektivität und die maximale Anzahl verabreichter prophylaktischer Maßnahmen gestellt.

Dabei konnte gezeigt werden, dass für alle Patientenpopulationen, mit Ausnahme einer Hochrisikopopulation, ein oder mehrere Prophylaxealgorithmen existierten, mit denen alle genannten Zielkriterien erreicht werden konnten. Allerdings gab es keinen Algorithmus, der in allen untersuchten Populationen alle Kriterien erfüllen konnte.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse erlauben folgende Schlussfolgerungen für die klinische Praxis:

- Da es keinen Algorithmus gibt, der für alle Populationen gleichermaßen geeignet ist, ist es notwendig die Risikostruktur der eigenen Klinik zu kennen, um eine optimale PONV-Prophylaxe

durchführen zu können.

- Unabhängig von der zugrunde liegenden Patientenpopulation scheinen risikoadaptierte Algorithmen den anderen überlegen zu sein. Da diese jedoch meist komplexer sind, bleibt die Umsetzung in die klinische Praxis schwierig.
- Trotz einer optimalen Prophylaxe beträgt die PONV-Inzidenz noch ca. 20%. Dies unterstreicht, dass auch weiterhin die Therapie postoperativer Übelkeit und Erbrechens eine wichtige Rolle spielt.

## 7. Literaturverzeichnis

- Apfel, C. C., A. Bacher, et al. (2005). "Eine faktorielle Studie von 6 Interventionen zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen Ergebnisse des "International Multicenter Protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic strategies in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2x2 factorial design" (IMPACT)." *Anaesthesist* 54(3): 201-9.
- Apfel, C. C., K. Korttila, et al. (2004). "A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting." *New England Journal of Medicine* 350(24): 2441-51.
- Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2004). "Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting." *Anaesthesia* 59(11): 1078-82.
- Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2002). "Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting." *British Journal of Anaesthesia* 88(2): 234-40.
- Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2001). "What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting?" *British Journal of Anaesthesia* 86(6): 822-7.
- Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2002). "Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design." *British Journal of Anaesthesia* 88(5): 659-68.
- Apfel, C. C., P. Kranke, et al. (2007). "Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Experten- und evidenzbasierte Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie." *Anaesthesist* 56(11): 1170-80.
- Apfel, C. C., E. Laara, et al. (1999). "A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers." *Anesthesiology* 91(3): 693-700.
- Apfel, C. C. and N. Roewer (2000). "Einflussfaktoren von Übelkeit und

Erbrechen nach Narkosen. Fiktionen und Fakten." *Anaesthesist* 49(7): 629-42.

Apfel, C. C. and N. Roewer (2003). "Risk assessment of postoperative nausea and vomiting." *International Anesthesiology Clinics* 41(4): 13-32.

Biedler, A., J. Wermelt, et al. (2004). "A risk adapted approach reduces the overall institutional incidence of postoperative nausea and vomiting." *Canadian Journal of Anaesthesia* 51(1): 13-9.

Büttner, M., B. Walder, et al. (2004). "Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: A meta-analysis of published and unpublished randomized trials." *Anesthesiology* 101(6): 1454-63.

Carroll, N. V., P. A. Miederhoff, et al. (1994). "Costs incurred by outpatient surgical centers in managing postoperative nausea and vomiting." *Journal of Clinical Anesthesia* 6(5): 364-9.

Chan, M. T., K. C. Choi, et al. (2006). "The additive interactions between ondansetron and droperidol for preventing postoperative nausea and vomiting." *Anesthesia & Analgesia* 103(5): 1155-62.

Cohen, M. M., P. G. Duncan, et al. (1994). "The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting." *Anesthesia & Analgesia* 78(1): 7-16.

Col, C., A. Soran, et al. (1998). "Can postoperative abdominal wound dehiscence be predicted?" *Tokai Journal of Experimental & Clinical Medicine* 23(3): 123-7.

Diemunsch, P., T. J. Gan, et al. (2007). "Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery." *British Journal of Anaesthesia* 99(2): 202-11.

Domino, K. B., E. A. Anderson, et al. (1999). "Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis." *Anesthesia &*

Analgesia 88(6): 1370-9.

Eberhart, L. H., S. Bernert, et al. (2002). "Pharmakoökonomische Modelle zur Kostenberechnung dargestellt am Beispiel einer Studie zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase Kosten-Wirksamkeits-Analyse einer Tropisetron-supplementierten Desfluran-Anästhesie im Vergleich zu einer Propofol-TIVA." *Anaesthesist* 51(6): 475-81.

Eberhart, L. H., E. K. Büning, et al. (2006). "Anti-emetic prophylaxis with oral tropisetron and/or dexamethasone." *European Journal of Clinical Investigation* 36(8): 580-7.

Eberhart, L. H., G. Geldner, et al. (2004). "The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients." *Anesthesia & Analgesia* 99(6): 1630-7.

Eberhart, L. H., J. Hogel, et al. (2000). "Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 44(4): 480-8.

Eberhart, L. H., M. Mauch, et al. (2002). "Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting." *Anaesthesia* 57(10): 1022-7.

Eberhart, L. H., A. M. Morin, et al. (2000). "Droperidol and 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomised controlled trials." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 44(10): 1252-7.

Eberhart, L. H., A. M. Morin, et al. (2000). "Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien." *Anaesthesist* 49(8): 713-20.

Eberhart, L. H., A. M. Morin, et al. (2000). "Menstruationszyklus in der postoperativen Phase. Der Einfluss auf die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen." *Anaesthesist* 49(6): 532-5.

- Engel, J. M., A. Junger, et al. (2006). "Performance and customization of 4 prognostic models for postoperative onset of nausea and vomiting in ear, nose, and throat surgery." *Journal of Clinical Anesthesia* (2006) 18, 256–63
- Fortier, J., F. Chung, et al. (1998). "Unanticipated admission after ambulatory surgery - a prospective study." *Canadian Journal of Anaesthesia* 45(7): 612-9.
- Frighetto, L., P. S. Loewen, et al. (1999). "Cost-effectiveness of prophylactic dolasetron or droperidol vs rescue therapy in the prevention of PONV in ambulatory gynecologic surgery." *Canadian Journal of Anaesthesia* 46(6): 536-43.
- Gan, T., F. Sloan, et al. (2001). "How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting?" *Anesthesia & Analgesia* 92(2): 393-400.
- Gan, T. J. (2002). "Postoperative nausea and vomiting - can it be eliminated?" *JAMA* 287(10): 1233-6.
- Gan, T. J., C. C. Apfel, et al. (2007). "A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting." *Anesthesia & Analgesia* 104(5): 1082-9.
- Gan, T. J., T. Meyer, et al. (2003). "Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting." *Anesthesia & Analgesia* 97(1): 62-71.
- Habib, A. S., H. E. El-Moalem, et al. (2004). "The efficacy of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists combined with droperidol for PONV prophylaxis is similar to their combination with dexamethasone. A meta-analysis of randomized controlled trials." *Canadian Journal of Anaesthesia* 51(4): 311-9.
- Habib, A. S. and T. J. Gan (2004). "Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review." *Canadian Journal of Anaesthesia* 51(4): 326-41.

- Habib, A. S., W. D. White, et al. (2004). "A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting." *Anesthesia & Analgesia* 99(1): 77-81.
- Henzi, I., J. Sonderegger, et al. (2000). "Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting." *Canadian Journal of Anaesthesia* 47(6): 537-51.
- Henzi, I., B. Walder, et al. (2000). "Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review." *Anesthesia & Analgesia* 90(1): 186-94.
- Hill, R. P., D. A. Lubarsky, et al. (2000). "Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo." *Anesthesiology* 92(4): 958-67.
- Irefin, S. A., I. S. Farid, et al. (2000). "Urgent colectomy in a patient with membranous tracheal disruption after severe vomiting." *Anesthesia & Analgesia* 91(5): 1300-2.
- Junger, A., B. Hartmann, et al. (2001). "The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit." *Anesthesia & Analgesia* 92(5): 1203-9.
- Kapur, P. A. (1991). "The big little problem." *Anesthesia & Analgesia* 73(3): 243-5.
- Kooij, F., T. Klok (2008). "Decision Support Increases Guideline Adherence for Prescribing Postoperative Nausea and Vomiting Prophylaxis." *Anesthesia & Analgesia* 106(3): 893-8.
- Koivuranta, M. and E. Laara (1998). "A survey of postoperative nausea and vomiting." *Anaesthesia* 53(4): 413-4.
- Koivuranta, M., E. Laara, et al. (1997). "A survey of postoperative nausea and vomiting." *Anaesthesia* 52(5): 443-9.

- Kovac, A. L., L. Eberhart, et al. (2008). "A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period." *Anesthesia & Analgesia* 107(2): 439-44.
- Kranke, P., C. C. Apfel, et al. (2001). "The influence of a dominating centre on a quantitative systematic review of granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45(6): 659-70.
- Kranke, P. and L. H. Eberhart (2005). "Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen - Was ist gesichert in Prophylaxe und Therapie?" *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 40(9): 549-54.
- Kranke, P., L. H. Eberhart, et al. (2002). "Tropisetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Eine quantitative systematische Übersicht." *Anaesthesist* 51(10): 805-14.
- Kranke, P., A. M. Morin, et al. (2002). "Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 46(3): 238-44.
- Kranke, P., A. M. Morin, et al. (2002). "The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review." *Anesthesia & Analgesia* 95(1): 133-43.
- Lerman, J. (1992). "Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting." *Br J Anaesth.* 1992; 69 (7 Suppl 1): 24S - 32S
- Liu, K., C. C. Hsu, et al. (1999). "The effect of dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery." *Anesthesia & Analgesia* 89(5): 1316-8.
- Macario, A., M. Weinger, et al. (1999). "Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients." *Anesthesia & Analgesia* 89(3): 652-8.



- Paech, M. J., M. W. Rucklidge, et al. (2007). "Ondansetron and dexamethasone dose combinations for prophylaxis against postoperative nausea and vomiting." *Anesthesia & Analgesia* 104(4): 808-14.
- Palazzo, M. and R. Evans (1993). "Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment" *Br. J. Anaesth.* 70(2): 135-140.
- Peng, S. Y., K. C. Wu, et al. (2007). "Predicting postoperative nausea and vomiting with the application of an artificial neural network." *British Journal of Anaesthesia* 98(1): 60-5.
- Pierre, S., H. Benais, et al. (2002). "Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting." *Canadian Journal of Anaesthesia* 49(3): 237-42.
- Pierre, S., G. Corno, et al. (2004). "A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting - a continuous quality improvement initiative." *Canadian Journal of Anaesthesia* 51(4): 320-5.
- Rüsch, D., L. Eberhart, et al. (2005). "Prospective application of a simplified risk score to prevent postoperative nausea and vomiting." *Canadian Journal of Anaesthesia* 52(5): 478-84.
- Sinclair, D. R., F. Chung, et al. (1999). "Can postoperative nausea and vomiting be predicted?" *Anesthesiology* 91(1): 109-18.
- Sneyd, J. R., A. Carr, et al. (1998). "A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents." *European Journal of Anaesthesiology* 15(4): 433-45.
- Stadler, M., F. Bardiau, et al. (2003). "Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting." *Anesthesiology* 98(1): 46-52.
- Sun, R., K. W. Klein, et al. (1997). "The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery." *Anesthesia & Analgesia* 84(2): 331-6.

- Temes, R., M. Feteiha, et al. (1999). "Esophageal rupture after regional anesthesia: report of two cases." *Journal of Clinical Gastroenterology* 28(4): 360-3.
- Traeger, M., A. Eberhart, et al. (2003). "Künstliche neuronale Netze; Theorie und Anwendungen in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin." *Anaesthesist* 52(12): 1055-61.
- Traeger, M., A. Eberhart, et al. (2003). "Vorhersage von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase durch ein künstliches neuronales Netz." *Anaesthesist* 52(12): 1132-8.
- Tramer, M., A. Moore, et al. (1997). "Meta-analytic comparison of prophylactic antiemetic efficacy for postoperative nausea and vomiting: propofol anaesthesia vs omitting nitrous oxide vs total i.v. anaesthesia with propofol." *British Journal of Anaesthesia* 78(3): 256-9.
- Tramer, M. R. (2001). "A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45(1): 4-13.
- Tramer, M. R. (2001). "A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 45(1): 14-9.
- Tramer, M. R. (2004). "Rational control of PONV - the rule of three." *Canadian Journal of Anaesthesia* 51(4): 283-5.
- Tramer, M. R. (2004). "Strategies for postoperative nausea and vomiting." *Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology* 18(4): 693-701.
- Tramer, M. R., R. A. Moore, et al. (1997). "Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity." *British Journal of Anaesthesia* 78(6): 642-51.

- Tramer, M. R., D. J. Reynolds, et al. (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(6): 1277-89.
- Tramer, M. R. and B. Walder (2005). "Number needed to treat (or harm)." *World Journal of Surgery* 29(5): 576-81.
- Tu, J. V. (1996). "Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression predicting medical outcomes." *Journal of clinical epidemiology* 49(11): 1225-31.
- Turner, K. E., J. L. Parlow, et al. (2004). "Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting with oral, long-acting dimenhydrinate in gynecologic outpatient laparoscopy." *Anesthesia & Analgesia* 98(6): 1660-4.
- van den Bosch, J. E., C. J. Kalkman, et al. (2005). "Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting." *Anaesthesia* 60(4): 323-31.
- Wang, J. J., S. T. Ho, et al. (2000). "The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study." *Anesthesia & Analgesia* 91(6): 1404-7.
- Watcha, M. F. (2000). "The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting." *Anesthesiology* 92(4): 931-3.
- Watcha, M. F. and P. F. White (1992). "Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention." *Anesthesiology* 77(1): 162-84.
- Weilbach, C., N. Rahe-Meyer, et al. (2006). "Postoperative nausea and vomiting (PONV) : usefulness of the Apfel-score for identification of high risk patients for PONV." *Acta Anaesthesiologica Belgica* 57(4): 361-3.
- White, H., R. J. Black, et al. (2007). "Randomized comparison of two anti-emetic strategies in high-risk patients undergoing day-case

gynaecological surgery." *British Journal of Anaesthesia* 98(4): 470-6.

White, P. F., J. F. O'Hara, et al. (2008). "The impact of current antiemetic practices on patient outcomes: a prospective study on high-risk patients." *Anesthesia & Analgesia* 107(2): 452-8.

White, P. F., O. Sacan, et al. (2008). "The relationship between patient risk factors and early versus late postoperative emetic symptoms." *Anesthesia & Analgesia* 107(2): 459-63.

Wu, J. I., Y. Lo, et al. (2007). "Prevention of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine for Cesarean section: a randomized comparison of dexamethasone, droperidol, and a combination." *International Journal of Obstetric Anesthesia* 16(2): 122-7.

## 8. Anhang

### 8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. G. Aumüller

Prof. Dr. P. J. Barth

Prof. Dr. Dr. H.-D. Basler

Prof. Dr. E. Baum

Prof. Dr. H. C. Christiansen

Prof. Dr. F. Czubayko

Prof. Dr. L. Eberhart

Prof. Dr. M. Eilers

Prof. Dr. L. Gotzen

Prof. Dr. R. Hofmann

Prof. Dr. K. J. Klose

Prof. Dr. J. Koolmann

Prof. Dr. P. Kroll

Prof. Dr. R. E. Lang

Prof. Dr. R. Lill

Prof. Dr. R. Moll

Prof. Dr. R. Mutters

Prof. Dr. W. H. Oertel

Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt

Prof. Dr. H. Renz

Prof. Dr. G. Richter

Prof. Dr. K.-H. Röhm

Prof. Dr. H. Schäfer

Prof. Dr. S. Schmidt

Prof. Dr. J. Seitz

Prof. Dr. E. Weihe

Prof. Dr. J. A. Werner

Prof. Dr. H. Wulf

## 8.2 Danksagung

Mein Dank gilt:

Prof. Dr. med. Leo Eberhart für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

V. Kohler für die Unterstützung in der Phase der Datenerhebung.

Meinen Eltern für die unermüdliche Unterstützung, ohne die ein erfolgreiches Absolvieren des Medizinstudiums und das Verfassen dieser Arbeit kaum möglich gewesen wären.

T. Büttner für das wiederholte geduldige Korrekturlesen dieser Arbeit.