

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. H. Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

Auswirkung einer optimierten medikamentösen Prämedikation auf das postoperative Befinden

**Ergänzung einer anxiolytischen Prämedikation durch eine
analgetische (COX-2-Inhibitor), antiphlogistische (Dexamethason)
sowie antiemetische Komponente (5-HT₃-Antagonist)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung

des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Esther Zehren, geb. Kleine Büning

aus Haltern am See

Marburg / Lahn 2010

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung	3
1.1. Einleitung	3
1.2. Pharmaka	4
2. Material und Methodik	7
2.1. Verwendete Substanzen	7
2.1.1. Rofecoxib	7
2.1.2. Tropisetron	7
2.1.3. Dexamethason	7
2.1.4. Placebo	7
2.2. Versuchsdurchführung	8
3. Statistik	14
4. Ergebnisse	15
5. Diskussion	19
6. Zusammenfassung (deutsch)	24
7. Zusammenfassung (englisch)	25
8. Literaturverzeichnis	26
9. Anhang	34
10. Abkürzungsverzeichnis	39
11. Lebenslauf	40
12. Akademische Lehrer	41
13. Danksagung	42
14. Ehrenwörtliche Erklärung	43

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

In den letzten 60 Jahren ist die Zahl der schweren anästhesiebedingten Komplikationen um ein Vielfaches zurückgegangen. Eine große epidemiologische Studie aus den 40er Jahren zeigte, dass bei 0,1% aller anästhesierten Patienten schwerwiegende Ereignisse aufgrund der Narkose auftraten [52]. Heutzutage liegt diese Zahl bei nur noch 1:250.000 [05], was eine Verbesserung um das Hundertfache bedeutet. Dagegen sind im Bereich der „kleinen Morbiditäten“, auch „big little problems“ genannt [21], noch wesentliche Verbesserungen notwendig. Zu diesen unangenehmen Begleiterscheinungen von Operation und Narkosen zählen vor allem präoperative Angstzustände, postoperative Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Verstimmung, Dysphorie und Zittern („Shivering“). Da es sich hierbei nicht um lebensbedrohliche und chronische Nebenwirkungen handelt, werden sie oftmals als nebensächlich und somit eher ungenügend behandelt, obwohl sie für den Patienten meistens von enormer Wichtigkeit sind [08;27;28;35;51]. Postoperative Beschwerden wie Übelkeit, Halsschmerzen und Muskelschmerzen wurden z.B. in der Studie von van Wijk et. al. von mehr als 80 % der befragten Patienten angegeben.

Der Grundgedanke dieser Studie war es daher, durch eine erweiterte Prämedikation, bestehend aus einer analgetischen, einer antiemetischen und einer antiphlogistischen Komponente (einem Kortikosteroid), die „kleinen Morbiditäten“ zu verringern. Es sollte besonders herausgearbeitet werden, ob eine derartige Prophylaxe eine Auswirkung auf die allgemeine Patientenzufriedenheit und Lebensqualität postoperativ hat oder ob möglicherweise eine gezielte postoperative Behandlung der unerwünschten Nebenwirkungen ausreichend ist.

Dazu wurden pro Patient drei Pharmaka bzw. Placebos miteinander kombiniert, um Rückschlüsse auf Einzelwirkungen und Interaktionen der jeweiligen Medikamente zu ziehen. Besonders geachtet wurde mitunter auf die

verschiedenen Wirkungen des Studienmedikaments Dexamethason, da dieses sowohl stimmungsbeeinflussende und analgetische als auch antiemetische Effekte entwickelt und somit die Wirkung der anderen Studienpharmaka verstärken kann [04;22;23;42]. Zur Evaluation der Lebensqualität und der Patientenzufriedenheit diente ein Fragebogen mit 15 Fragen, welche vor allem das psychische und körperliche Befinden postoperativ eruieren sollten. Eine genaue Darstellung des Fragebogens findet sich auf Seite 13 dieser Arbeit.

2.1 Pharmaka

Als analgetische Komponente diente in dieser doppelblind-randomisierten Studie ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR), wobei es sich um den Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer) Rofecoxib handelt. Bereits in vorangegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Gabe von NSAR (Diclofenac, Naproxen, Azopropazon) postoperative Schmerzzustände vermindert und man damit Opioidgaben einspart [43;44;45;46;47]. Außerdem hat es sich bewährt, die genannten Substanzen bereits vor der Operation zu verabreichen, sodass die Patienten mit einem wirksamen Schmerzmittelspiegel aufwachen und signifikant weniger Schmerzen haben als die Kontrollgruppe. Leider treten bei Patienten unter NSAR-Therapie häufig Magenbeschwerden bis hin zur Ulkusbildung auf. Diese Nebenwirkungen sind durch eine unselektive Hemmung der Cyclooxygenase zu erklären, wodurch die Prostaglandinsynthese gedrosselt wird und somit der schützende Effekt der Prostaglandine auf die Magenschleimhaut entfällt. Seit geraumer Zeit ist aber bekannt, dass das Enzym Cyclooxygenase aus zwei Isoenzymen (COX-1 und -2) besteht und nur eine Hemmung der COX-1 zu unerwünschten gastrointestinalen Beschwerden sowie verminderter Nierendurchblutung und Thrombozytenaggregationshemmung führt [17]. Der selektive COX-2-Hemmer Rofecoxib wurde somit als eine gute Weiterentwicklung zu herkömmlichen NSAR mit gleicher analgetischer Wirkung, aber vermindertem Nebenwirkungspotential angesehen. Rofecoxib interagiert nicht mit Anästhetika, die zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie eingesetzt werden [20].

Wie allgemein bekannt ist („Vloxx-Skandal“), wurde diese Substanz aber 2004 vom weltweiten Markt genommen. Grund dafür war eine erhöhte kardio-vaskuläre Nebenwirkungsrate, die erst 5 Jahre nach Erstzulassung des Medikaments aufgedeckt wurde. Mittlerweile weiß man aber, dass auch die Einnahme anderer NSAR wie z.B. Diclofenac zu einem erhöhten Herzinfarkttrisiko führen kann. Allerdings ist hierzu eine Langzeittherapie von mindestens 18 Monaten notwendig.

Der 5-HT₃-Antagonist Tropisetron, der seit mehreren Jahren für die Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) eingesetzt wird, bildete die antiemetische Komponente dieser Studie. Sehr viele Patienten empfinden PONV als enorm belastend und haben deshalb vor kleinen chirurgischen Eingriffen oft mehr Angst vor Übelkeit und Erbrechen nach der Narkose als den Schmerzen danach [11;35;51]. Das PONV-Maximum liegt gewöhnlich in den ersten zwei Stunden nach der Operation und die Häufigkeit bei Erwachsenen wird innerhalb der ersten 24 Stunden ohne antiemetische Prophylaxe mit 20-30% angegeben. PONV entsteht durch direkte und indirekte Stimulation von Chemorezeptor-Triggerzonen des Brechzentrums, wobei Anästhetika und Analgetika förderlich auf diese Stimulation wirken. Die Wirkung von Tropisetron beruht auf der selektiven Blockade zentraler und peripherer Serotonin-Rezeptoren des Typs 3. Da diese Substanzen nicht mit Histamin-, Muscarin- oder Dopaminrezeptoren interagieren, wird das Erwachen aus der Narkose durch Tropisetron nicht verzögert und es treten keine Angstzustände oder extrapyramidale Nebenwirkungen auf. Es finden sich bis auf eine erhöhte Inzidenz von Kopfschmerzen keine unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen [24].

Eine antiphlogistische Wirkung sollte mit der zusätzlichen Prämedikation durch Dexamethason, einem synthetischen Glukokortikoid mit breitem Wirkungsspektrum, erzielt werden. Glukokortikoide hemmen die Phospholipase A2 und damit die Freisetzung von Arachidonsäure. Da diese der Ausgangsstoff für die Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen ist, wird auch die Bildung dieser Gewebshormone gehemmt und somit eine Entzündungsreaktion (Spät- und Frühreaktion) unterdrückt. Durch diesen antiphlogistischen Effekt

konnte z.B. mit einer Kortikosteroidtherapie nach kieferchirurgischen Operationen die Wundheilung verbessert werden, indem es zu einer geringeren Weichteilschwellung, weniger postoperativen Schmerzen und einem verbesserten Heilungsverlauf kam [01;25], was wiederum zu einer Verkürzung der Rekonvaleszenz führte [13;14;15;26;29;30;37;39]. Durch die verminderte Menge an Arachidonsäure und Prostaglandinen sowie die Inhibition der Transkription der m-RNA für die COX-2 entwickeln Glukokortikoide einen analgetischen Effekt, der den des COX-2-Hemmers Rofecoxib verstärken kann [03]. Inwieweit Dexamethason dies vermag, sollte in dieser Studie gezeigt werden.

Neben dem antiphlogistischen und analgetischen Spektrum findet sich bei Kortikosteroiden, insbesondere bei Dexamethason, auch eine antiemetische Wirkung. Es ist seit der Pilotstudie von Rich [38] essentieller Bestandteil vieler antiemetischer Therapiekonzepte bei der antineoplastischen Chemo- und Strahlentherapie [02;16;41;50]. Auch in der PONV-Prophylaxe weist das Dexamethason mittlerweile zunehmende Erfolge auf [10;18].

Weiterhin sind Glukokortikoide für ihre stimmungsaufhellende Wirkung bekannt [36]. Inwieweit dies eine Auswirkung auf das allgemeine postoperative Befinden und die damit verbundene Lebensqualität hat, sollte in dieser Studie gezeigt werden.

Bei der Gabe von Glukokortikoiden muss stets an folgende Nebenwirkungen gedacht werden: Immunsuppression, Wundheilungsstörungen, Steroiddiabetes und zentralnervöse Reaktionen. Eine systematische Übersicht über Studien mit fast 2500 Patienten zeigte, dass keine gehäufte Rate an Infekten und Wundheilungsstörungen bei einer hochdosierten Behandlung mit Methylprednison (15-30 mg/kg Körpergewicht) besteht [40]. Insgesamt sind bei einer einmaligen Gabe von 8 mg Dexamethason wie in dieser Studie keine unerwünschten schwerwiegenden Wirkungen zu erwarten.

2 Material und Methodik

2.1. Verwendete Substanzen

2.1.1 Rofecoxib

Rofecoxib (Vioxx®), 1 Tablette = 50 mg
MSD SHARP & DOHME GMBH
85540 Haar

2.1.2 Tropisetron

Tropisetron (Navoban®), 1 Kapsel = 5 mg
Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

2.1.3 Dexamethason

Dexamethason (Fortecortin®), 1 Tablette = 8 mg
Merck KGaG
64271 Darmstadt

2.1.4 Placebo

Lactulose (P-Tabletten weiß 7 und 10 mm)
Lichtenstein Pharma
50218 Mühlheim-Kärlich

2.2 Versuchsdurchführung

Vor Studienbeginn wurde ein Antrag an die Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung gestellt, um die Erlaubnis zur Durchführung dieser doppelblinden, randomisierten Studie zu sichern. Das positive Votum wurde am 28.01.2002 unter dem Aktenzeichen 03/02 erteilt. Es war ein Patientengut von 320 Personen im Alter von 18 bis 75 Jahren in gutem Allgemein- und Ernährungszustand vorgesehen, die sich in reiner Allgemeinanästhesie einem operativen Eingriff in der Allgemein Chirurgie, Unfallchirurgie, Orthopädie, Gynäkologie, Urologie oder Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde unterziehen mussten. Alle Patienten wurden in schriftlicher und mündlicher Form ausführlich über die Studie informiert und gaben ihr Einverständnis mittels Unterschrift.

Ausgeschlossen wurden Schwangere, Patienten mit ASA-Klassifikationen IV-V, fortgeschrittenem Malignomleiden, floridem Ulcus ventriculi und duodeni, insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Unverträglichkeit gegen NSAR oder eines der Studienmedikamente, Dauermedikation mit Steroiden oder Antiemetika, Disposition für maligne Hyperthermie und Operationen mit anschließender Intensivüberwachung.

Die Patienten wurden in 8 Untergruppen zu je 40 Personen eingeteilt, die anhand von 3 Stratifizierungsfaktoren im Verhältnis 1:1 im Rahmen eines multifaktoriellen Modells gebildet wurden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Studiengruppen

Gruppen	Dexamethason/ Placebo	Tropisetron/ Placebo	Rofecoxib/ Placebo
I	Placebo	Placebo	Placebo
II	Placebo	Placebo	Rofecoxib
III	Placebo	Tropisetron	Placebo
IV	Placebo	Tropisetron	Rofecoxib
V	Dexamethason	Placebo	Placebo
VI	Dexamethason	Placebo	Rofecoxib
VII	Dexamethason	Tropisetron	Placebo
VIII	Dexamethason	Tropisetron	Rofecoxib

Die biometrischen Daten innerhalb der 8 Studiengruppen lassen sich wie folgt zusammenfassen (Tabelle 2).

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten erfolgte die Randomisierung in eine der 8 Studiengruppen. Die abendliche Prämedikation mit 20-40 mg Dikaliumcloracepat [⁰⁶] erfolgte wie gewohnt gegen 22 Uhr und die präoperative Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz begann – wie damals noch üblich - ab 24 Uhr.

Am Operationstag erhielt der Patient vor Abruf in den OP auf der Station die übliche Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam sowie seine Studienmedikamente. Um den Doppelblind-Status zu gewährleisten, waren die Originaltabletten bereits vor Studienbeginn in unbeschriftete weiße Cellulosekapseln umgefüllt worden und von einer neutralen Person, die nicht in die perioperative Patientenbetreuung eingeschlossen war, weiter in mit Nummern versehene Medikamentenbecher verpackt worden. Die Nummer der Prämedikation wurde mit den jeweiligen Patientendaten dokumentiert, sodass die Patienten bei Abschluss der Studie den oben genannten 8 Gruppen zugeordnet werden konnten.

Die Narkose wurde als standardisierte Allgemeinanästhesie durchgeführt, wobei keine TIVA (totale intravenöse Anästhesie) und kein Lachgas benutzt werden durfte. Weiterhin sollte auf die prophylaktische intraoperative Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (Metamizol, Diclofenac, Rofecoxib) und Antiemetika verzichtet werden. Ansonsten durften Dosierungen, Injektionsgeschwindigkeit und erforderliche Wiederholungsgaben der Substanzen individuell an den Patienten angepasst werden, um somit einen optimalen Ablauf der Allgemeinanästhesie zu gewährleisten. Die Gesamtmenge der intraoperativ verabreichten Medikamente wurde registriert, nicht jedoch standardisiert (Tabelle 3).

Tabelle 2: Biometrische Daten

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=40)	Gruppe III (n=40)	Gruppe IV (n=40)	Gruppe V (n=40)	Gruppe VI (n=40)	Gruppe VII (n=40)	Gruppe VIII (n=40)
Alter (Jahre)	41 (19-72)	38 (17,5-70)	43 (17-72)	45 (19-29)	39 (17-68)	43 (16-74,8)	40 (20-71)	46 (16-75)
Gewicht (kg)	74,6 (50-125)	70,5 (48-96)	75,6 (54-126)	75 (52-120)	74 (46-99)	72,7 (43-120)	76 (52-110)	74 (54-115)
Größe (cm)	169 (150-182)	169 (152-192)	169,5 (155-196)	170 (150-193)	170 (149-199)	168 (152-179)	171 (155-192)	169 (149-194)
BMI (kg/m ²)	25,9 (18,6-32,7)	25 (19,4-33,3)	26 (19-47)	26 (17,2-35)	25,4 (17,5-36,3)	25,5 (18-40)	26 (18-36)	25,9 (19-38)
Geschlecht								
Männlich	10 (25%)	11 (27,5%)	8 (20%)	15 (37,5%)	11 (27,5%)	7 (17,5%)	11 (27,5%)	15 (36,6%)
Weiblich	30 (75%)	29 (72,5%)	32 (80%)	25 (62,5%)	29 (72,5%)	33 (82,5%)	29 (72,5%)	26 (63,4%)
ASA-Einteilung								
I	14 (36,9%)	21 (52,5%)	9 (22,5%)	15 (38,5%)	20 (50%)	11 (28,2%)	15 (39,5%)	12 (30%)
II	19 (50%)	19 (45%)	29 (72,5%)	22 (56,4%)	17 (42,5%)	26 (66,7%)	20 (52,6%)	25 (62,5%)
III	5 (13,1%)	1 (2,5%)	2 (5%)	2 (5,1%)	3 (7,5%)	2 (5,1%)	3 (7,9%)	3 (7,5%)
OP-Fachbereich								
ACH	1 (2,5%)	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Gynäkologie	22 (55%)	15 (37,5%)	22 (55%)	13 (32,5%)	26 (65%)	21 (52,5%)	22 (55%)	20 (48,7%)
HNO	14 (35%)	21 (52,5%)	15 (37,5%)	22 (55%)	11 (27,5%)	15 (37,5%)	16 (40%)	14 (34,1%)
Orthopädie	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	4 (10%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	2 (4,9%)
UCH	2 (5%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)	2 (5%)	0 (0%)	2 (4,9%)
Urologie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4,9%)
OP-Dauer (min)	80 (20-225)	99 (25-435)	99 (15-340)	95 (25-220)	81 (20-225)	87 (25-240)	85 (25-290)	92 (25-330)
Narkosedauer	110 (45-265)	130 (40-495)	129 (25-390)	129 (40-250)	116 (40-285)	118 (35-275)	118 (40-335)	124 (45-375)

Tabelle 3: Intraoperativ verabreichte Medikamente

	Gruppe I (n = 35)	Gruppe II (n = 36)	Gruppe III (n = 37)	Gruppe IV (n = 36)	Gruppe V (n = 36)	Gruppe VI (n = 39)	Gruppe VII (n = 35)	Gruppe VIII (n = 38)
Patienten mit:								
Propofol	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	38 (97,4%)	35 (100%)	38 (100%)
Etomidat	0 (0%)	3 (8,3%)	0 (0%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)
Fentanyl	30 (85,7%)	31 (86,1%)	32 (86,5%)	31 (86,1%)	30 (83,3%)	31 (79,5%)	31 (88,6%)	34 (89,5%)
Remifentanyl	12 (34,3%)	21 (58,3%)	18 (48,6%)	20 (55,6%)	9 (25%)	16 (41,0 %)	16 (45,7%)	16 (42,1%)
Sufentanyl	4 (11,4%)	3 (8,3%)	3 (8,1%)	1 (2,8%)	4 (11,1%)	4 (10,3%)	3 (8,6%)	3 (7,9%)
Mivacurium	6 (17,1%)	12 (33,3%)	8 (21,6%)	12 (33,3%)	7 (19,4%)	8 (20,6%)	5 (14,3%)	10 (26,3%)
Rocuronium	11 (31,4%)	13 (36,1%)	8 (21,6%)	9 (25%)	8 (22,2%)	9 (23,1%)	15 (42,9%)	13 (34,2%)
N ₂ O	2 (5,7%)	3 (8,3%)	4 (10,8%)	7 (19,4%)	3 (8,3%)	3 (7,7%)	7 (20%)	1 (2,6%)
Sevofluran	3 (8,6%)	8 (22,2%)	3 (8,1 %)	10 (27,8%)	2 (5,6%)	4 (10,3%)	5 (14,3%)	6 (15,8%)

Nach der Operation erfolgte die Verlegung in den Aufwachraum, wo der Patient an das übliche Monitoring (EKG, oszillometrische Blutdruckmessung, kontinuierliche Pulsoxymetrie) angeschlossen wurde und bei Bedarf Sauerstoff über eine Nasensonde erhielt. Anhand einer VRS = verbale Rating-Skala (keine – leicht – mittel – schwer) wurde nach Schmerzen, Übelkeit und postoperativem Zittern gefragt und falls notwendig bedarfsgerecht und individuell pharmakologisch behandelt.

Die postoperative Analgesie auf der Station wurde mit einer Kombination von Opioiden und Nicht-Opioiden durchgeführt. Hierzu wurden Diclofenac (100 mg supp., gefolgt von 3 x 50 mg p.o. am Tag nach der Operation) sowie Metamizol (Infusion von 20 mg/kg KG über 2 Stunden, gefolgt von 4 x 1 g p.o. am Tag nach der Operation) verabreicht. Bei Kontraindikationen gegen Diclofenac oder Metamizol konnte alternativ Paracetamol gegeben werden. Sollte diese Standardmedikation nicht ausreichen, war eine Bedarfsmedikation mit Piritramid (Bolus von 3-5 mg i.v.) möglich. Bei auftretender Übelkeit und Erbrechen wurde Droperidol (20 µg/kg KG) verabreicht und konnte falls nötig durch Dimenhydrinat (62 mg i.v.) ergänzt werden. Während des gesamten postoperativen Verlaufs wurde jeglicher Analgetika- und Antiemetikaverbrauch sowie Befindlichkeitsverbesserungen bzw. –verschlechterungen und unerwünschte Ereignisse registriert und dokumentiert.

24 Stunden nach der Operation wurden die Patienten erneut visitiert und mittels eines Fragebogens zu ihrem psychischen und körperlichen Befinden, der aktuellen Lebensqualität und der Gesamtzufriedenheit befragt. Anhand dieses Lebensqualitätsfragebogens (QoR-15-Fragebogen) sollte geklärt werden, ob Unterschiede in der Patientenzufriedenheit zwischen den einzelnen Prämedikationsverfahren bestehen. Es handelte sich bei diesem Fragebogen um eine Abwandlung des Quality-of-Recovery-40-Fragebogens (QoR-40-Fragebogens) einer australischen Arbeitsgruppe [^{31;32;33}], welcher nach den üblichen testpsychologischen Gesichtspunkten speziell für den Einsatz nach Operationen und Allgemeinanästhesien entwickelt wurde. Er beinhaltete 15 Items, die faktorenanalytisch zwei Hauptkomponenten (somatisches Befinden; emotionales Befinden) zugeteilt wurden. Der Fragebogen wurde hinsichtlich seiner Reliabilität und Validität getestet.

QoR-15-Fragebogen

Wir möchten gerne von Ihnen erfahren, wie Sie sich vor und nach Ihrer Operation gefühlt haben und wie Sie sich von der Narkose erholt haben. Bitte markieren Sie jeweils die Aussagen, die für Sie innerhalb der vergangenen 24 Stunden zutrafen:

	Überhaupt nicht	Manchmal	Die meiste Zeit
Die Narkoseaufklärung war umfassend und verständlich und ich wusste, was auf mich zukommt			
Ich konnte vor und nach der Operation gut und erholsam schlafen und war vor der Operation nur wenig aufgeregt			
Das Personal im OP und im Aufwachraum war freundlich und ich fühlte mich dort sicher			
Ich habe mich nach der Operation insgesamt gut gefühlt			
Meine Beschwerden wurden ernst genommen und ich bekam Hilfe			
Ich konnte Erklärungen und Anweisungen verstehen und war klar im Kopf			
Ich habe gefroren und musste stark zittern			
Ich konnte problemlos durchatmen			
Ich hatte Übelkeit und musste würgen oder brechen			
Ich konnte ohne Hilfe auf die Toilette gehen und meine Körperpflege selbst (ohne Hilfe) verrichten			
Ich konnte gut Wasser lassen und Magen und Darm funktionierten problemlos			
Ich hatte Kopf-, Rücken- oder Muskelschmerzen			
Ich hatte zeitweise starke Schmerzen oder mittelstarke Dauerschmerzen			
Magensonde, Katheter oder Drainagen haben mir Beschwerden bereitet			
Ich hatte starken Durst			

3 Statistik

Die Hauptzielgröße der Studie, die Patientenzufriedenheit, wurde mit Hilfe eines validierten Fragebogens (QoR-15-Fragebogen) gemessen. Dieser bestand aus insgesamt 15 Fragen mit je 3 Antwortmöglichkeiten. Die Antwortmöglichkeit „überhaupt nicht“ entsprach hierbei einem Punkt, „manchmal“ zwei Punkten und „die meiste Zeit“ drei Punkten. Folglich ergab sich ein Wertebereich von mindestens 15 bis maximal 45 Punkten. Die 15 Fragen wurden zusätzlich in die zwei Themengebiete psychisches und körperliches Befinden unterteilt, wobei insgesamt 4 Fragen der Psyche und die restlichen 11 Fragen der Somatik zugeordnet wurden.

Zur statistischen Auswertung dieser Summenscores wurde eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, da es sich bei den Punktwerten um ein stetiges Merkmal handelte. Fragen mit einer negativen Gewichtung wurden vorher umkodiert.

Mit Hilfe einer ordinal-logistischen Regression erfolgte die Auswertung der einzelnen 15 Fragen im Hinblick auf signifikante Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen. Ausgangsproblem der logistischen Regression ist die statistische Beurteilung des Zusammenhangs zwischen einer nominalskalierten, dichotomen abhängigen Variablen und mindestens einer unabhängigen Variablen. Bei der dichotomen Variablen handelte es sich in unserem Fall um die drei Studienmedikamente (Dexamethason, Rofecoxib und Tropisetron). Nach dem Studiendesign ergaben sich durch die Gabe bzw. Nicht-Gabe der 3 verschiedenen Medikamente (insgesamt $2^3=8$ verschiedene Gruppen). Es wurde davon ausgegangen, dass der p-Wert der 3 dichotomen Kriterien signifikante Effekte angibt, wenn dieser unter 0,05 liegt.

Um eine möglicherweise bestehende Interaktion zwischen den 3 verschiedenen Pharmaka aufzudecken, wurde weiterhin eine Wechselwirkungsanalyse mit Hilfe von Interaktionstermen durchgeführt. Wenn diese signifikant sind, handelt es sich um einen synergistischen bzw. hemmenden Effekt; liegt hingegen keine Signifikanz vor, kann man von einer rein additiven Verstärkung ausgehen.

4 Ergebnisse

Die biometrischen Daten der insgesamt 320 eingeschlossenen Patienten können in Tabelle 2 eingesehen werden. Es zeigten sich hinsichtlich dieser allgemeinen Daten keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen. Auch in Bezug auf die Narkosemedikamente (Tabelle 3) konnte kein Gruppenunterschied statistisch gesichert werden. Die Zahl der Drop-outs lag bei $n=29$, was einem Prozentsatz von 9,375% entspricht. Der Grund für diese Studienausfälle lag ausschließlich in intraoperativen Protokollverletzungen und nicht in unerwünschten Nebenwirkungen, sodass wir beschlossen, keine Intention-to-treat-Analyse durchzuführen, da wir davon ausgehen konnten, dass bei der zu diesem Zeitpunkt noch bestehenden Verblindung kein systematischer bias durch das Ausscheiden aus der Studie bestand.

Als Hauptzielgröße wurde, wie oben bereits genannt, ein Summenscore anhand des QoR-15-Fragebogens gebildet. Der beobachtete Mittelwert für den Punktescore des gesamten Fragebogens lag bei 39,6 von insgesamt 45 möglichen Punkten. Sowohl bei den Patienten unter Dexamethason- als auch unter Rofecoxibeeinfluss zeigte sich keine deutliche Steigerung dieses Wertes. Er betrug für die Dexamethasongruppe 40,0 Punkte und für die Rofecoxibgruppe 39,7 Punkte. Nach Tropisetrongabe lag der Mittelwert sogar 0,3 Punkte unter dem der Kontrollgruppe.

Die Fragen 4 und 6 bis 15, die das somatische Befinden der Studienteilnehmer beleuchteten, zeigten ähnliche Ergebnisse: Dexamethason und Rofecoxib bewirkten eine minimale Verbesserung des Punktwerts und Patienten unter Tropisetrontherapie antworteten eher negativer. 28,3 Punkte von möglichen 33 bildeten hier den Durchschnitt.

Betrachtet man nur die Fragen zum Thema „psychisches Befinden“ (Fragen 1, 2, 3 und 5) ergab sich ein Mittelwert von 11,3 von 12 möglichen Punkten.

Dexamethason und Tropisetron erreichten auch hier nur eine minimale Verbesserung des Punktescores. Patienten der Rofecoxibgruppe beantworteten die Fragen unwesentlich negativer als die der Kontrollgruppe.

Anhand des Parameterschätzers konnte gezeigt werden, dass

Studienteilnehmer der Dexamethasongruppe tendenziell bessere Scorewerte lieferten als Teilnehmer aus den beiden anderen Gruppen. Dieser Effekt war jedoch nicht statistisch zu sichern ($p_{\text{minimal}} = 0,0784$) (Tabelle 4).

Tabelle 4:

	Summenscore „gesamtes Modell“ (max. 45 Punkte)	Summenscore „psych. Befinden“ (max. 12 Punkte)	Summenscore „körperl. Befinden“ (max. 33 Punkte)
Dexamethason	$p = 0,09$	$p = 0,46$	$P = 0,08$
gegeben	40,0	11,3	28,6
nicht gegeben	39,2	11,3	27,9
Rofecoxib	$p = 0,62$	$p = 0,87$	$P = 0,57$
gegeben	39,7	11,3	28,4
nicht gegeben	39,5	11,3	28,1
Tropisetron	$p = 0,54$	$p = 0,84$	$P = 0,43$
gegeben	39,5	11,3	28,1
nicht gegeben	39,7	11,3	28,4

Betrachtet man noch detaillierter die Summenscores der einzelnen 8 Patientengruppen, so ließen sich auch hier weder beim Gesamtscore noch beim Fragenscore zum psychischen und körperlichen Befinden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen herausarbeiten (Tabelle 5). Es fiel jedoch erneut auf, dass Studienteilnehmer unter Dexamethasoneinfluss tendenziell bessere Mittelwerte aufwiesen als Patienten der anderen Gruppen.

Tabelle 5:

	Gruppe I (n = 35)	Gruppe II (n = 36)	Gruppe III (n = 37)	Gruppe IV (n = 36)	Gruppe V (n = 36)	Gruppe VI (n = 39)	Gruppe VII (n = 35)	Gruppe VIII (n = 38)
<u>Gesamt. Modell</u>								
Mittelwert (SD)	39,57 (3,57)	38,89 (4,09)	39,22 (3,54)	39,14 (4,38)	40,03 (4,18)	39,44 (4,19)	40,01 (3,77)	40,32 (2,72)
Median	40	40	40	41	41,5	40	41	40,5
(10./90. Perz.)	(33,6 / 44,4)	(33 / 43,3)	(33 / 44)	(34 / 43)	(35 / 44)	(33 / 45)	(34,2 / 44,4)	(36,8 / 43,1)
(min/max)	(32 / 45)	(29 / 45)	(31 / 44)	(28 / 44)	(22 / 45)	(28 / 45)	(31 / 45)	(33 / 45)
<u>Psych. Befinden</u>								
Mittelwert (SD)	11,31 (3,57)	11,31 (0,92)	11,22 (0,98)	11,31 (0,76)	11,47 (0,85)	11,26 (0,97)	11,26 (1,04)	11,47 (0,76)
Median	12	12	11	11	12	12	12	12
(10./90. Perz.)	(10 / 12)	(10 / 12)	(10 / 12)	(10 / 12)	(10,7 / 12)	(10 / 12)	(9,6 / 12)	(10 / 12)
(min/max)	(8 / 12)	(9 / 12)	(8 / 12)	(9 / 12)	(8 / 12)	(8 / 12)	(9 / 12)	(10 / 12)
<u>Körperl. Befinden</u>								
Mittelwert (SD)	28,26 (2,98)	27,58 (3,71)	28 (3,06)	27,78 (3,99)	28,56 (3,64)	28,18 (3,93)	28,83 (3,31)	28,84 (2,32)
Median	29	29	29	29	29,5	29	30	29
(10./90. Perz.)	(23,6 / 32,4)	(22,4 / 32)	(22,8 / 32)	(23 / 32)	(24 / 32)	(21 / 33)	(23,2 / 32,4)	(25 / 31,1)
(min/max)	(23 / 33)	(19 / 33)	(21 / 32)	(17 / 33)	(14 / 33)	(17 / 33)	(21 / 33)	(23 / 33)

Mit Hilfe einer ordinal-logistischen Regression wurde untersucht, ob bei der Beantwortung der 15 Fragen signifikante Unterschiede zwischen den drei dichotomen Kriterien (Dexamethason, Rofecoxib und Tropisetron) auftraten. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten nach Dexamethasoneinnahme die Fragen tendenziell positiver beantworteten als Patienten, die die beiden anderen Studienmedikamente erhielten. Dieser Effekt konnte jedoch bei 14 von insgesamt 15 Fragen statistisch nicht gesichert werden. Ein signifikanter Gruppenunterschied wurde nur bei Frage 4 („Ich habe mich nach der Operation insgesamt gut gefühlt“) beobachtet. Hier zeigten sowohl Dexamethason ($p = 0,0115$) als auch Rofecoxib ($p = 0,0466$) positive Effekte. Unter Tropisetron konnte sogar eine tendenzielle Verschlechterung herausgearbeitet werden; hierbei handelte es sich aber am ehesten um einen Zufallseffekt.

Neben der oben beschriebenen Untersuchung auf Einzeleffekte der drei Medikamente wurde weiterhin eine Wechselwirkungsanalyse durchgeführt. Hier zeigte sich eine rein additive Verstärkung unter den Pharmaka. Eine Wechselwirkung zwischen den 3 Substanzen konnte nicht nachgewiesen werden.

5 Diskussion

Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag in der Beantwortung der Frage, ob durch eine erweiterte präoperative Prämedikation die postoperative Lebensqualität und somit die Patientenzufriedenheit verbessert werden kann. Im Mittelpunkt des Interesses stand dabei das Dexamethason, da es aufgrund seiner stimmungsmodulierenden, analgetischen und antiemetischen Eigenschaften alle Ziele der Prämedikation verbessern kann. Bisher liegen nur sehr wenige und unterschiedliche Daten über stimmungsbeeinflussende Wirkungen von Glukokortikoiden in der perioperativen Phase vor, sodass vor allem hier weiterer Diskussionsbedarf besteht.

Mit insgesamt 320 Teilnehmern lieferte die Studie ein ausreichend großes und aussagekräftiges Patientenkollektiv. Die biometrischen Daten zeigten, dass die Zahl an weiblichen Studienteilnehmern (72%) überwog. Die Ursache lag in der Rekrutierung von vielen Patienten aus dem gynäkologischen Fachbereich (52,5%). Da keine geschlechtsspezifische Auswertung geplant war, war diese Tatsache für die Ergebnisse irrelevant. Es sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass Frauen die Qualität der postoperativen Erholung meist schlechter bewerten als Männer und oft insgesamt unzufriedener sind [^{11;19;32;44}]. Es wurde versucht, ein möglichst breit gefächertes Operationsspektrum einzubringen, was durch insgesamt 6 verschiedene Fachdisziplinen, die das Patientenkollektiv stellten, gewährleistet wurde, wobei der Großteil der Patienten aus den Fachbereichen Gynäkologie und HNO-Heilkunde stammte (Tabelle 5).

Tabelle 5: operative Eingriffe

Gynäkologie n=158 (52,5%)		HNO n=115 (38,2%)	
Hysterektomie		Nasennebenhöhlen-OP	n=12 (4,0%)
• Abdominal	n=21 (7,0%)	Tonsillektomie	n=6 (2,0%)
• Vaginal	n=11 (3,7%)	Mastoidektomie	n=3 (1,0%)
Mamma-OPs		Parotidektomie	n=6 (2,0%)
• BET	n=38 (12,6%)	Tympanoplastik	n=19 (6,3%)
• Ablatio	n=4 (1,3%)	Hals-LK-Extirpation	n=13 (4,3%)
• LK-Extirpation	n=7 (2,3%)	Panendoskoie	n=4 (1,3%)
• Plastiken	n=15 (5,0%)	SRP	n=8 (2,7%)
Laparotomie	n=9 (3,0%)	SPL	n=29 (9,6%)
Laparoskopie	n=43 (14,3%)	SBB	n=12 (4,0%)
Vulva-OP	n=7 (2,3%)	NMR	n=3 (1,0%)
Abrasio/Hysteroskopie	n=3 (1,0%)		
Orthopädie/Unfallchirurgie n=16 (5,3%)		Allgemeinchirurgie/Urologie n=12 (4,0%)	
Osteosynthese	n=5 (1,7%)	Cholezystektomie	n=2 (0,7%)
Umstellungsosteotomie	n=1 (0,3%)	Offene Sigmaresektion	n=4 (1,3%)
Arthroskopie		Laparoskopie	n=3 (1,0%)
• Knie	n=6 (2,0%)	Herniotomie	n=2 (0,7%)
• Schulter	n=2 (0,7%)	Nephrektomie	n=1 (0,3%)
Acromioplastik	n=1 (0,3%)		
Hüft-TEP	n=1 (0,3%)		

Weiterer Diskussionsbedarf besteht bei der genaueren Betrachtung des QoR-15-Fragebogens. Einige der Fragen, vor allem solche zum somatischen Befinden, bezogen sich auf sehr spezielle körperliche Beschwerden wie z.B. Frage 7 „Ich habe gefroren oder musste stark zittern“ oder Frage 15 „Ich hatte starken Durst“. Weder Kälte noch Durst können mit Hilfe der drei Studienmedikamente (Analgetikum, Antiemetikum, Antiphlogistikum) adäquat behandelt werden. Hier ist der Einsatz von allgemeinen Maßnahmen wie Wärmedecken oder Infusionen und natürlich eine frühzeitige orale Flüssigkeitsaufnahme viel sinnvoller. Bei solchen Fragen kann also bereits im Vorfeld davon ausgegangen werden, dass die oben angeführte Prophylaxe mit

großer Wahrscheinlichkeit keine postoperative Befindlichkeitsverbesserung mit sich bringt. Ähnliches gilt für Fragen zum Thema Körperpflege und Toilettengang (Frage 10) sowie Magen-Darm-Funktion (Frage 11). Auch hier stellt sich die Frage, inwieweit die verwendeten Pharmaka eine Optimierung überhaupt hätten herbeiführen können. Trotzdem erscheint es sinnvoll, auch solche Themen in einem Fragebogen zur Evaluation der Lebensqualität aufzugreifen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst laut Definition das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden. Sie setzt sich also aus verschiedenen Dimensionen zusammen, deren Gewichtung bei jedem Individuum unterschiedlich ist. Aus diesem Grund ist es notwendig, gezielt nach verschiedenen Aspekten des körperlichen Befindens (Kältegefühl, Körperpflege, Magen-Darm-Funktion) und des sozialen Umfelds zu fragen. Überraschend hingegen waren die Ergebnisse zu Fragen, die die Themen Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen evaluierten (Frage 9, 12 und 13). Patienten der Tropisetron-Gruppe ($p=0,5397$) bewerteten das Auftreten von PONV eher negativer als Patienten der anderen beiden Gruppen ($p=0,2178$ und $p=0,0870$), jedoch, wie oben bereits erwähnt, ohne Signifikanz. Gleiches gilt für Rofecoxib ($p=0,4606$) zum Thema Schmerzen. Der Grund für diesen ausbleibenden Effekt kann eine zusätzlich zur Prophylaxe durchgeführte antiemetische und analgetische Therapie innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden sein, die auf Wunsch des Patienten erfolgte. Dies spricht demnach für eine gute und zügige Behandlung im Bedarfsfall, die eine positive Beantwortung der Fragen 24 Stunden nach der Operation bewirkte.

Betrachtet man die Fragen zum Thema „psychisches Befinden“ (Fragen 1, 2, 3 und 5) zeigt sich hier ein ähnliches Problem wie bei den oben bereits diskutierten Fragen 7 und 15. Inwieweit ist es den Studienmedikamenten möglich, die Narkoseaufklärung, das Personal im Operationssaal und Aufwachraum und das Gefühl, ernst genommen zu werden, positiv zu beeinflussen? Einen Ansatzpunkt könnte der oben bereits erwähnte stimmungsmuliernde Effekt des Dexamethasons liefern, denn Patienten unter Dexamethason-Therapie schnitten in der Beantwortung des Fragenkomplexes „Psyche“ zwar nicht signifikant, aber tendenziell besser ab als Patienten ohne Kortikoid-Therapie.

Glukokortikoide beeinflussen bekannter Weise die menschliche Gehirnfunktion

in verschiedensten Bereichen wie z.B. Schlaf, Wahrnehmung, Erinnerungsvermögen, Stimmung und Affekt [07;12]. Sovaria LM et al. konnten weiterhin beweisen, dass Glukokortikoide bei Menschen mit Spinnenphobie Angstzustände signifikant reduzieren können [48]. Eine weitere Studie der gleichen Arbeitsgruppe zeigte aber auch, dass dieser angsthemmende Effekt nur bei Patienten mit krankhafter Phobie, nicht jedoch bei gesunden Menschen greift [49].

Die stimmungsmodulierenden Wirkungen von Steroiden hängen entscheidend von der Dauer und Dosis der Anwendung ab. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte an 10 gesunden Männern gezeigt werden, dass die kurzfristige Gabe von Dexamethason (4 mg/d) Aktivität und Konzentration steigerte, wohingegen eine hochdosierte Infusion mit Cortisol (10 mg/h) genau den gegenteiligen Effekt hervorrief. Es entstanden vermehrt negative Gefühle wie Ärger und Trauer bei den Probanden [36]. Wrobel et al. konnten in ihrem Tierversuch mit Mäusen den aktivitätsmindernden Effekt einer chronischen Dexamethason-Therapie unterstreichen [53]. Bei einer einmaligen Gabe von 8 mg Dexamethason p.o. kann in dieser Studie von einer positiven Auswirkung auf die allgemeine Stimmungslage der Patienten ausgegangen werden, was sich in den oben genannten Ergebnissen widerspiegelt.

Der einzige statistisch zu sichernde Effekt war in der sehr allgemein formulierten Frage 4 „Ich habe mich nach der Operation insgesamt gut gefühlt“ zu beobachten. Hier bewirkte vor allem Dexamethason, aber auch Rofecoxib eine signifikante Verbesserung der Patientenzufriedenheit postoperativ. Dies ist ein weiterer Beleg für die stimmungsaufhellende Wirkung von kurzfristigen, niedrig dosierten Glukokortikoidgaben.

Die prophylaktische Einnahme von Glukokortikoiden scheint die allgemeine postoperative Patientenzufriedenheit ansatzweise zu verbessern. Signifikante Ergebnisse, die eine Erweiterung der Standardprämedikation mit z.B. 8 mg Dexamethason rechtfertigen würden, liegen jedoch nicht vor. Es scheint eher sinnvoll, aufmerksam und zügig auf die postoperativen Beschwerden von Patienten einzugehen und diese akut zu behandeln, um die allgemeine Zufriedenheit zu erhöhen.

Ein in den Medien bereits viel diskutiertes Thema ist die erhöhte kardio-vaskuläre Nebenwirkungsrate von COX-2-Hemmern, insbesondere von Rofecoxib, einem der Studienmedikamente. Die Vermarktung von Vioxx® durch die Firma MSD machte den COX-2-Hemmer seit seiner Zulassung im Jahre 1999 zu einem der meistverschriebenen Medikamente weltweit. Durch APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx-Studie) erfolgte fünf Jahre später eine erneute Analyse zur Erprobung von Vioxx® bei der Behandlung von Darmpolypen. 2600 Patienten erhielten hierfür über 3 Jahre täglich 25 mg Rofecoxib. Als nebenbefundliches Ergebnis dieser Analyse fiel auf, dass 45 Patienten unter Vioxx®-Therapie schwere thrombotische Ereignisse erlitten, wohingegen in der Kontrollgruppe bei nur 25 Patienten diese Nebenwirkungen auftraten. Aufgrund der hiermit belegten erhöhten kardio-vaskulären Belastung durch Rofecoxib erfolgte am 30.09.2004 der Rückruf des Medikaments vom weltweiten Markt. MSD hatte fälschlicherweise bei der Publikation der ersten Daten über Rofecoxib im New England Journal of Medicine eine kardio-vaskuläre Mehrbelastung ausgeschlossen. Weiterhin steht die Firma im Verdacht, bereits seit Dezember 2000 von dem erhöhten Risiko gewusst zu haben.

Nun stellt sich die berechtigte Frage, inwieweit sämtliche traditionellen NSAR das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko ebenfalls erhöhen. Ein australische Übersichtsstudie ergab für das viel verschriebene Analgetikum Diclofenac eine 40 Prozent erhöhte Herzinfarktrate. Wie groß die Gefahr bei den einzelnen Wirkstoffen jedoch genau ist, können erst zukünftige Studien zeigen, die für diese Fragestellung konzipiert sind. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine kurzzeitige Behandlung mit NSAR oder COX-2-Hemmern relativ gefahrlos ist. Erst bei einer Mindesteinnahme von 18 Monaten ist von einem erhöhten Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko auszugehen. Die Medikamente sollten also möglichst bei Patienten mit Herzerkrankungen oder zur Dauertherapie nicht eingesetzt werden.

6 Zusammenfassung (deutsch)

Anhand dieser Studie sollte herausgearbeitet werden, ob eine erweiterte medikamentöse Prämedikation das allgemeine Befinden und somit die Lebensqualität von Patienten postoperativ zu verbessern vermag. Es handelte sich um eine placebokontrollierte, doppelblind randomisierte Untersuchung. Zusätzlich zu einer üblichen Standardprämedikation (7,5 mg Midazolam) erhielten die insgesamt 320 Studienpatienten präoperativ drei weitere Tabletten: ein Glukokortikoid (8 mg Dexamethason) bzw. Placebo, einen COX-2-Hemmer (40 mg Rofecoxib) bzw. Placebo und einen 5-HT₃-Antagonisten (5 mg Tropisetron) bzw. Placebo. Dieses mehrfaktorielle Studiendesign ergab somit $3^2 = 8$ verschiedene Gruppen mit je 40 Patienten. Alle diese Patienten erhielten nach oben beschriebener Prämedikation einen operativen Eingriff in standardisierter Allgemeinanästhesie und wurden postoperativ nach üblichen Methoden im Falle von Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Shivering behandelt. Ein Lebensqualitätsfragebogen (QoR-15-Fragebogen), der 24 Stunden nach der Operation von den Patienten ausgefüllt wurde, sollte das psychische und körperliche Befinden perioperativ evaluieren. Der Summenscore dieses Fragebogens diente als Hauptzielgröße der Studie. Anhand einer ordinal-logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass Patienten unter Dexamethason-Therapie die Lebensqualitätsfragen tendenziell positiver beantworteten als Studienteilnehmer aus den anderen Gruppen. Dieser Effekt konnte jedoch nur bei einer von insgesamt 15 Fragen statistisch gesichert werden ($p_{\text{Dexamethason}}=0,0115$, $p_{\text{Rofecoxib}}=0,0466$, $p_{\text{Tropisetron}}=0,3400$). Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten waren nicht zu beobachten. Der Grund für das bessere Abschneiden der Dexamethason-Gruppen scheint der stimmungsmulierende Effekt von Glukokortikoiden zu sein, der durch diese Studie erneut belegt werden konnte. Generell ist jedoch davon auszugehen, dass eine erweiterte Prämedikation keine signifikante Verbesserung der perioperativen Lebensqualität bewirkt, sondern dass eine gezielte postoperative Behandlung von Beschwerden wie Erbrechen, Schmerzen oder Shivering ausreichend erscheint.

7 Zusammenfassung (englisch)

The aim of this randomized, placebo-controlled, double-blind study was to find out, if an optimized oral premedication can improve postoperative quality of life. Therefore 320 inpatients received a routine premedication (7,5 mg midazolam) and in addition three other drugs: a corticosteroid (8 mg dexamethason) or rather placebo, a COX-2-inhibitor (40 mg rofecoxib) or rather placebo and a serotonin₃-antagonist (5 mg tropisetron) or rather placebo. From this multifactorial design resulted $3^2=8$ groups with 40 patients. They all obtained the premedication described above before a standardized general anaesthesia was performed. Post-operative analgesia, anti-emetic and anti-shivering rescue medication were also standardized. With the help of a questionnaire (QoR-15-questionnaire) the somatic and the mental condition was evaluated 24 hours after surgery. The main outcome measures were the summary-score of this questionnaire.

The ordinal-logistical regression showed that patients of the dexamethason-group seemed to answer the questions more positively than others. But this effect was statistically significant in only one question ($p_{\text{dexamethason}}=0,0115$, $p_{\text{rofecoxib}}=0,0466$, $p_{\text{tropisetron}}=0,3400$). Results from additional analyses suggested that there was no interaction between the different drugs.

This trial is another demonstration of the positive effects of corticosteroides on the mental state in humans.

In general, an added premedication achieves no significant improvement in the quality of life in the postoperative period. A specific treatment of pain, PONV or shivering after surgery seems to be sufficient for the patient's well-being.

8 Literaturverzeichnis

- 01 Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth.
Anaesthesia 1993;48:961-4
- 02 Bremer K. Individuelle risikoadaptierte antiemetische Stufentherapie.
DMW 1994;119:598-604
- 03 Buritova J, Honore P, Chapman V, Besson JM. Enhanced effects of co-administered dexamethasone and diclofenac on inflammatory pain processing and associated spinal c-Fos expression in the rat.
Pain 1996;64:559-68
- 04 Chiou TJ, Tzeng WF, Wang WS, Yen CC, Fan FS, Liu JH, Chen PM. Comparison of efficacy and safety of oral granisetron plus dexamethasone with intravenous ondansetron plus dexamethasone to control nausea and vomiting induced by moderate/severe emetogenic chemotherapy
Chinese medical journal 2006;63:729-36
- 05 Cohen MM, Duncan PG, Pope WDP, Wolkenstein C. A survey of 112,000 anaesthetics at one teaching hospital (1975-1983).
Can Anaesth Soc J 1986;33:22-31
- 06 Cohen AR, Levin A, Houlton PJ, Wolhuter A. The use of chlorazepate for premedication on the night before surgery.
Br J Anaesth 1978;50:821-3
- 07 Chrousos GP, Kino T. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and / or somatic disorders.
Stress 2007;10:213-9

- 08 Eberhart LHJ, Döring HJ, Holzrichter P, Roscher R, Seeling W.
Therapeutic suggestions given during neuroleptanaesthesia decrease post-operative nausea and vomiting.
Eur J Anaesthesiol 1998;15:446-52
- 09 Eberhart LHJ, Morin AM, Wulf H, Geldner G. Preferences for immediate postoperative recovery.
Br J Anaesth 2002;89:760-1
- 10 Eberhart LHJ, Morin AM, Georgieff. Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien.
Anaesthesist 2000;49:713-20
- 11 Eberhart LHJ, Greiner S, Geldner G, Wulf H. Patientenbeurteilung der postoperativen Erholung. Eine Validierung des QoR-Scores an 577 Patienten.
Anaesthesist 2002;51:463-466
- 12 Fietta P, Fietta P. Glucocorticoids and brain functions.
Rivista di biologia 2007;100:403-18
- 13 Fujii Y, Toyooka H, Tanaka H. Prophylactic antiemetic therapy with a combination of granisetron and dexamethason in patients undergoing middle ear surgery.
Br J Anaesth 1998;81:754-6
- 14 Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron-dexamethasone combination reduces postoperative nausea and vomiting.
Can J Anaesth 1995;42:387-90
- 15 Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Granisetron reduces incidence of nausea and vomiting after breast surgery.
Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:746-9

- 16 Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *New Engl J Med* 1993;329:1790-6
- 17 Hawkey CJ. COX-2 Hemmer. *The Lancet* 1999;353:307-14
- 18 Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000;90:186-94
- 19 Hüppe M, Beckhoff, Klotz KF, Heinzinger M, Prüßmann K, Gerlach K, Ocker H, Schmucker P. Reliabilität und Validität des „Anästhesiologische Nachbefragungsbogens“ bei elektiv operierten Patienten. *Anaesthesist* 2003;52:311-320
- 20 Ibrahim A, Park S, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Effects of parecoxib, a parenteral COX-2-specific inhibitor, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol. *Anaesthesiology* 2002;96:88-95
- 21 Kapur PA. Editorial: The big „little problem“. *Anesth Analg* 1991;73:243-5
- 22 Kardash KJ, Sarrazin F, Tessler MJ, Velly AM. Single-dose dexamethasone reduces dynamic pain after total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2008;106:1253-7
- 23 Karst M, Kegel T, Lukas A, Lüdemann W, Hussein S, Piepenbrock S. Effect of celecoxib and dexamethasone on postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 2003;53:331-6

- 24 Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC, Geldner G, Roewer N. Tropisetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase: eine quantitative systematische Übersicht.
Anaesthesist 2002;51 805-14
- 25 Liu K, Hsu CC, Chia YY. Effect of dexamethason on postoperative emesis and pain.
Br J Anaesth 1998;80:85-6
- 26 Lopez-Olando L, Carrascosa F, Pueyo FJ, Monedero P, Busto N, Saez A. Combination of ondansetron and dexamethason in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting.
Br J Anaesth 1996;76:835-40
- 27 Macario A, Weinger M, Carney S, Kim A. Which clinical anaesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients.
Anesth Analg 1999;89:652-8
- 28 Madej TH, Simpson KH. Comparison of the use of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following major gynaecological surgery.
Br J Anaesth 1986;58:884-7
- 29 Mc Kenzie R, Tantisira B, Karambelkar DJ, Riley TJ, Abdelhady H. Comparison of ondansetron with ondansetron plus dexamethason in the prevention of postoperative nausea and vomiting.
Anesth Analg 1994;79:961-4
- 30 Mitra D, Ray M, Dutta S, Gupta P, Sarkar A. Efficacy of ondansetron and dexamethason in the prevention of postoperative nausea and vomiting after cesarean section.
J Anaesth Clin Pharm 1998;14:359-62

- 31 Myles PS, Weitkamp B, Jones K, Melick J, Hensen S. Validity and reliability of a postoperative quality of recovery score: the QoR-40. *Br J Anaesth* 2000;84:11-5
- 32 Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, Flechter H, Beh T, Tanil D et al. Development and psychometric testing of a quality of recovery score after general anaesthesia and surgery in adults. *Anesth Analg* 1999;88:83-90
- 33 Myles PS, Reeves MDS, Anderson H, Weeks AM. Measurement of quality of recovery in 5672 patients after anaesthesia and surgery. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:276-80
- 34 Myles PS, Hunt JO, Moloney JT. Postoperative „minor“ complications – Comparison between men and women. *Anaesthesia* 1997;52:300-306
- 35 Orkin FK. What do patients want? Preferences for immediate postoperative recovery. *Anesth Analg* 1992;74:225
- 36 Plihal W, Krug R, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J. Corticosteroid receptor mediated effects on mood in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1996;21:515-23
- 37 Rajeeva V, Bhardwaj N, Batra YK, Dhaliwal LK. Comparison of ondansetron with ondansetron and dexamethasone in prevention of PONV in diagnostic laparoscopy. *Can J Anaesth* 1999;46:40-4
- 38 Rich MW, Abdulhayoglu G, DiSaia PJ. Methylprednisolone as an antiemetic drug during cancer chemotherapy: a pilot study. *Gyn Oncol* 1980;9:193-8

- 39 Rothenberg DM, McCarthy RJ, Peng CC, Normoyle DA. Nausea and vomiting after dexamethasone versus droperidol following outpatient laparoscopy with propofol-based general anesthetic.
Acta Anaesth Scand 1998;42:637-42
- 40 Sauerland S, Nagelschmidt M, Mallmann P, Neugebauer EAM. Risks and benefit of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients.
Drug Saf 2000;23:449-61
- 41 Seigel LJ, Longo DL. The control of chemotherapy-induced emesis.
Ann Intern Med 1991;95:352-9
- 42 Shimoda H, Taniguchi K, Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Hirano K, Yamamoto M, Kinosada Y, Itho Y. Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: a possible application to antiemesis during cancer chemotherapy.
European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics 2009;73:361-5
- 43 Steffen P, Opderbeck S, Seeling W. Reduktion des postoperativen Opiodbedarfs durch die perioperative Gabe von Naproxen.
Der Schmerz 1993;7:167-73
- 44 Steffen P, Wiedemann S, Georgieff M, Hähnel J, Treiber H, Seeling W. Kombinierte intravenöse Gabe von Diclofenac und Azapropazon zur postoperativen Analgesie.
Der Schmerz 1994;8:235-42
- 45 Steffen P, Seeling W. Kombination von Nichtopioidanalgetika mit Opioiden zur postoperativen Schmerztherapie.
Klinikerarzt 1996;25:17-24

- 46 Steffen P, Drück A, Krinn E, Möller A, Georgieff M, Seeling W.
Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur
postoperativen Analgesie II. Quantifizierung des analgetischen Effektes
der Kombination von Metamizol mit Diclofenac mittels der
patientenkontrollierten Analgesie.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1996;31:216-21
- 47 Steffen P, Seeling W, Reiser A, Rockemann M, Georgieff M.
Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur
postoperativen Analgesie III: analgetischer Effekt einer perioperativen
Gabe von Metamizol plus Diclofenac nach Spinalanästhesien.
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1997;32:496-501
- 48 Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehlert U,
Roosendaal B, de Quervain DJ. Glucocorticoids reduce phobic fear in
humans.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of
America 2006;103:5585-90
- 49 Soravia LM, de Quervain DJ, Heinrichs M. Glucocorticoids do not reduce
subjective fear in healthy subjects exposed to social stress.
Biological psychology 2009;81:184-8
- 50 Tortorice PV, O'Connell MB. Management of chemotherapy-induced
nausea and vomiting.
Pharmacotherapy 1990;10:129-45
- 51 van Wijk MG, Smalhout B. A postoperative analysis of the patient's view
of anaesthesia in a Netherland's teaching hospital.
Anaesthesia 1990;45:679-82
- 52 Waters RM, Gillespie NA. Death in the operating room.
Anaesthesiology 1944;5:113-28

- 53 Wrobel A, Nowak G, Ossowska G, Danilczuk Z, Zebrowska-Lupina I, Wielosz M. Effect of chronic treatment with dexamethasone on brain dopamine receptors in mice.
Polish J Pharmacology 2004;56:399-405

9 Anhang

Liste der Antworten auf die einzelnen Fragen des QoR-15-Fragebogens

Frage 1

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Manchmal	1 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,6%)	0 (0%)	1 (2,9%)	3 (7,9%)
Meiste Zeit	34 (97,1%)	36 (100%)	37 (100%)	35 (97,2%)	34 (94,4%)	38 (97,4%)	34 (97,1%)	35 (92,1%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 2

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	5 (14,3%)	4 (11,1%)	4 (10,8%)	5 (13,8%)	3 (8,3%)	6 (15,4%)	6 (17,1%)	3 (7,9%)
Manchmal	9 (25,7%)	10 (27,8%)	15 (40,5%)	14 (40,0%)	8 (22,2%)	10 (25,6%)	6 (17,1%)	8 (21,0%)
Meiste Zeit	21 (60,0%)	22 (61,1%)	18 (48,7%)	17 (47,2%)	25 (69,5%)	23 (59,0%)	23 (65,8%)	27 (71,1%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 3

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Manchmal	0 (0%)	2 (5,6%)	4 (10,9%)	1 (2,9%)	2 (5,6%)	3 (7,7%)	5 (14,3%)	1 (2,6%)
Meiste Zeit	35 (100%)	34 (94,4%)	33 (89,1%)	34 (97,1%)	34 (94,4%)	35 (89,7%)	30 (85,7%)	37 (97,4%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	35 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 4

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	2 (5,8%)	6 (17%)	4 (10,8%)	6 (16,7%)	2 (5,6%)	6 (15,4%)	4 (11,4%)	1 (2,6%)
Manchmal	13 (37,1)	9 (25%)	6 (16,2%)	9 (25,0%)	8 (22,2%)	8 (20,5%)	3 (8,6%)	4 (10,6%)
Meiste Zeit	20 (57,1%)	21 (58%)	27 (73%)	21 (58,3%)	26 (72,2%)	25 (64,1%)	28 (80,0%)	33 (86,8%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 5

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	1 (2,9%)	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Manchmal	2 (5,7%)	3 (8,3%)	2 (5,4%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	0 (0%)	2 (5,7%)	2 (5,3%)
Meiste Zeit	32 (91,4%)	32 (88,9%)	35 (94,6%)	35 (97,2%)	35 (97,2)	39 (100%)	33 (94,3%)	36 (94,7%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 6

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	0 (0%)	2 (5,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Manchmal	4 (11,4%)	6 (16,7%)	7 (18,9%)	6 (16,7%)	4 (11,1%)	6 (15,4%)	4 (11,4%)	6 (15,8%)
Meiste Zeit	31 (88,6%)	28 (77,8%)	30 (81,1%)	30 (83,3%)	32 (89,9%)	32 (82,0%)	31 (88,6%)	32 (84,2%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 7

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	28 (80%)	32 (89%)	34 (91,9%)	28 (77,8%)	29 (80,5%)	31 (79,5%)	26 (74,3%)	29 (76,3%)
Manchmal	5 (14,3%)	2 (5,5%)	3 (8,1%)	7 (19,4%)	4 (11,1%)	5 (12,8%)	8 (22,9%)	7 (18,4%)
Meiste Zeit	2 (5,7%)	2 (5,5%)	0 (0%)	1 (2,8%)	3 (8,3%)	3 (7,7%)	1 (2,8%)	2 (5,3%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 8

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	3 (8,6%)	3 (8,3%)	5 (13,5%)	4 (11,1%)	1 (2,8%)	2 (5,1%)	2 (5,7%)	4 (10,5%)
Manchmal	5 (14,3%)	6 (16,7%)	4 (10,8%)	6 (16,7%)	4 (11,1%)	8 (20,5%)	7 (20,0%)	2 (5,3%)
Meiste Zeit	27 (77,1%)	27 (75%)	28 (75,7%)	26 (72,2%)	31 (86,1%)	29 (74,4%)	26 (74,3%)	32 (84,2%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 9

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	22 (62,9%)	24 (66,7%)	28 (75,7%)	27 (75,0%)	25 (69,4%)	28 (71,8%)	26 (74,3%)	32 (84,2%)
Manchmal	9 (25,7%)	8 (22,2%)	6 (16,2%)	4 (11,1%)	10 (27,8%)	9 (23,1%)	7 (20,0%)	5 (13,2%)
Meiste Zeit	4 (11,4%)	4 (11,1%)	3 (8,1%)	5 (13,9%)	1 (2,8%)	2 (5,1%)	2 (5,7%)	1 (2,6%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 10

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	6 (17,1%)	7 (19,4%)	8 (21,6%)	8 (22,2%)	6 (16,7%)	5 (12,8%)	6 (17,1%)	10 (26,3%)
Manchmal	5 (14,3%)	9 (25%)	6 (16,2%)	4 (11,1%)	8 (22,2%)	5 (12,8%)	5 (14,3%)	6 (15,8%)
Meiste Zeit	24 (68,6%)	20 (55,6%)	23 (62,2%)	24 (66,7%)	22 (61,1%)	29 (74,4%)	24 (68,6%)	22 (57,9%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 11

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	0 (0%)	4 (11,1)	1 (2,7%)	2 (5,6%)	4 (11,1%)	3 (7,7%)	5 (14,3%)	2 (5,3%)
Manchmal	7 (20%)	7 (19,4%)	2 (5,4%)	5 (13,9%)	7 (19,4%)	6 (15,4%)	2 (5,7%)	6 (15,8%)
Meiste Zeit	28 (80%)	25 (69,5%)	34 (91,9%)	29 (80,5%)	25 (69,5%)	30 (76,9%)	28 (80%)	30 (78,9%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 12

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	19 (54,3%)	20 (55,5%)	14 (37,8%)	21 (58,3%)	19 (52,7%)	19 (48,7%)	21 (60%)	25 (65,8%)
Manchmal	11 (31,4%)	10 (27,8%)	16 (43,2%)	11 (30,6%)	11 (30,6%)	15 (38,5%)	11 (31,4%)	11 (28,9%)
Meiste Zeit	5 (14,3%)	6 (16,7%)	7 (19%)	4 (11,1%)	6 (16,7%)	5 (12,8)	3 (8,6%)	2 (5,3%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 13

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	10 (28,6%)	12 (33,3%)	14 (37,8%)	16 (44,4%)	17 (47,2%)	19 (48,8%)	17 (48,6%)	16 (42,1%)
Manchmal	23 (65,7%)	19 (52,8%)	18 (48,6%)	14 (38,9%)	15 (41,7%)	13 (33,3%)	17 (48,6%)	19 (50,0%)
Meiste Zeit	2 (5,7%)	5 (13,9%)	5 (13,6%)	6 (16,7%)	4 (11,1%)	7 (17,9%)	1 2,8%	3 (7,9%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 14

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	28 (80%)	28 (77,8%)	27 (73%)	25 (69,5%)	26 (72,2%)	32 (82,1%)	31 (88,6%)	34 (89,5%)
Manchmal	7 (20%)	6 (16,6%)	9 (24,3%)	7 (19,4%)	6 (22,2%)	7 (17,9%)	4 (11,4%)	4 (10,5%)
Meiste Zeit	0 (0%)	2 (5,6%)	1 (2,7%)	4 (11,1%)	2 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

Frage 15

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Gar nicht	14 (40%)	15 (61,6%)	7 (18,9%)	10 (27,8%)	18 (50,0%)	13 (33,3%)	14 (40%)	11 (28,9%)
Manchmal	13 (37,1)	11 (30,6%)	20 (54,1%)	17 (47,2%)	13 (36,1%)	14 (36,0%)	12 (34,3%)	16 (42,2%)
Meiste Zeit	8 (22,9%)	10 (27,8%)	10 (27%)	9 (25,0%)	5 (13,9%)	12 (30,7%)	9 (25,7%)	11 (28,9%)
Σ	35 (100%)	36 (100%)	37 (100%)	36 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	35 (100%)	38 (100%)

10 Abkürzungsverzeichnis

5-HT ₃	5-Hydroxytryptamine ₃
APPROVe	Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx-Studie
ASA	American Society of Anesthesiologists
BET	Brusterhaltende Therapie
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
LK	Lymphknoten
m-RNA	messanger-Ribonukleinacid
MSD	Merck, Sharp & Dohme
NMR	Nasenmuschelresektion
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
p.o.	Per os
PONV	Postoperative nausea and vomiting
QoR-15	Quality-of-recovery-15
SBB	Siebbein-Operation
SPL	Septumplastik
SRP	Septorhinoplastik
TEP	Totale Endoprothese
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
VRS	Verbale Rating-Skala

11 Lebenslauf

Name: Esther Zehren, geb. Kleine Büning

Geburtsdatum: 10. November 1978

Geburtsort: Haltern

Familienstand: verheiratet, ein Kind

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1985 – 1989 Marienschule Haltern (Grundschule)

1989 – 1998 Städtisches Gymnasium Haltern

06/1998 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

10/1998 – 03/1999 Lehramtstudium der Fächer Mathematik und Latein
Westfälische-Wilhelms-Universität Münster

04/1999 – 03/2004 Studium der Humanmedizin,
Philipps-Universität Marburg

03/2001 Ärztliche Vorprüfung

03/2002 1. Staatsexamen

03/2004 2. Staatsexamen

11/2005 3. Staatsexamen

Famulaturen:

08/2001 Gynäkologie & Geburtshilfe, Städt. Krankenhaus Kiel

08/2002 HNO-Heilkunde, Praxis Dr. Budde, Haltern

03/2003 Allgemein Chirurgie, Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien

08/2003 Anästhesie, Philipps-Universität Marburg

Praktisches Jahr:

10/2004 – 02/2005 Chirurgie, Klinikum Kassel

02/2005 – 06/2005 Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Kassel

06/2005 – 10/2005 Innere Medizin, Klinikum Kassel

Arbeitstätigkeit:

12/2005 – 10/2007 Assistenzärztin, Gynäkologie und Geburtshilfe
Klinikum Kassel

Seit 11/2007 Assistenzärztin, Gynäkologie und Geburtshilfe
St.-Vincenz-Hospital Coesfeld

12 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Münster die Damen und Herren
Dozenten und Professoren:

Brüggen, Cuntz, Lück, Schall

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen und Herren
Dozenten und Professoren:

Arnold, Aumüller, Bach, Barth, Basler, Baum, Becker, Christiansen, Daut,
Eberhart, Eilers, Feuser, Geus, Gotzen, Griss, Gudemann, Happle, Hellinger,
Hesse, Hofmann, Jungclas, Kern, Klenk, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll,
Lang, Moll, Mueller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Richter,
Roehm, Rothmund, Schäfer, Schepelmann, Schnabel, Seitz, Steiniger, Voigt,
Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf.

Meine akademischen Lehrer waren in Kassel die Damen und Herrn Dozenten
und Professoren:

Dimpfl, Fass, Neutzner, Pausch, Raible

13 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei den 320 Patienten bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Doktor Leopold Eberhart für die Überlassung des Themas, die fachliche Anregung und Anleitung sowie die Betreuung bei der Durchführung und dem Verfassen der Arbeit.

Ich bedanke mich weiterhin bei der gesamten Abteilung für Anästhesie der Uniklinik Marburg unter der Leitung von Professor Doktor Hinnerk Wulf, aber besonders bei Doktor Dirk Maybauer für die große Unterstützung bei der Aufklärung der Patienten.

Den Abteilungen für Gynäkologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde sei ebenfalls für die gute Zusammenarbeit bei der Datenerhebung gedankt.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern für die Unterstützung während meiner gesamten bisherigen Laufbahn und den stetigen Zuspruch, den ich durch sie erfahren habe.

14 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Auswirkung einer optimierten medikamentösen Prämedikation auf das postoperative Befinden“

in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin unter der Leitung von Herrn Professor Doktor Hinnerk Wulf mit Unterstützung durch Herrn Professor Doktor Leopold Eberhart ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht veröffentlicht.

Haltern am See, den 01.03.2010