

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Evaluation der Risikoprädiktion für postoperative Übelkeit und  
Erbrechen mit etablierten Vorhersagemodellen im Zeitalter moderner  
antiemetischer Prophylaxen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Kira Schüller

aus Bad Neuenahr-Ahrweiler

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
15.04.2024

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin

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

Referent: Herr Prof. Dr. L. Eberhart

1. Korreferent: Frau PD Dr. C. Trenker

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	1
Tabellenverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	6
1.1 Definition, Inzidenz & Komplikationen von PONV.....	6
1.2 Anatomie & Physiologie von Übelkeit & Erbrechen.....	7
1.3 Risikofaktoren für PONV .....	8
1.3.1 Patientenbezogene Faktoren.....	8
1.3.2 Operationsbezogene Faktoren .....	12
1.3.3 Anästhesiebezogene Faktoren.....	13
1.3.4 Postoperative Faktoren .....	18
1.4 Risikoscores nach Apfel & Koivuranta .....	20
1.5 Fragestellung.....	23
2 Material und Methoden.....	25
2.1 Studiendesign .....	25
2.2 Hintergrund der Studie .....	26
2.3 Ziel der Studie .....	27
2.4 Ablauf der Studie .....	27
2.5 Patientenrekrutierung .....	31
2.5.1 Einschlusskriterien .....	31
2.5.2 Ausschlusskriterien .....	31
2.6 Einschlussbaum.....	32
2.7 Datensatz der P6NV-Studie .....	34
2.8 PONV Intensity Scale (PIS) .....	35
2.9 Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS).....	36
2.10 Fallzahlkalkulation .....	37
2.11 Statistische Auswertung .....	38
3 Ergebnisse .....	40
3.1 Patientenkollektiv .....	40

3.2	Risikoprofil .....	42
3.3	Einteilung in Risikogruppen .....	44
3.4	Berechnung des Koivuranta-Scores und Apfel-Scores für das Studienkollektiv ...	45
3.5	PONV-Prophylaxe während der Narkose .....	47
3.6	PONV-Inzidenzen im Aufwachraum .....	49
3.7	PONV-Inzidenzen auf Station.....	51
3.8	PONV-Inzidenzen in den jeweiligen Risikogruppen.....	52
3.8.1	PONV-Inzidenzen in den Risikogruppen nach Koivuranta et al.....	52
3.8.2	PONV-Inzidenzen in den Risikogruppen nach Apfel et al.....	55
3.9	Gabe von Antiemetika im Aufwachraum und auf Station.....	57
3.10	Anwendung der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) an den Studiendaten .....	58
3.11	Klinisch relevantes PONV in den jeweiligen Risikogruppen .....	59
4	Diskussion .....	63
4.1	PONV-Inzidenzen der Studienteilnehmer.....	63
4.2	Kritik an der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles et al.....	65
4.3	Nutzung des Koivuranta-Scores und Apfel-Scores im klinischen Alltag .....	67
4.4	Empfehlungen für den klinischen Alltag.....	69
4.5	Limitationen der Studie und der Arbeit.....	72
4.6	Ausblick.....	76
5	Zusammenfassung .....	78
5.1	Summary.....	80
6	Literaturverzeichnis .....	83
7	Anhang .....	97
7.1	Ethikvotum.....	97
7.2	Muster des Case Report Forms (CRF) der P6NV-Studie .....	99
7.3	Muster der Prämedikationsunterlagen der P6NV-Studie .....	115
7.4	Patientenflyer der P6NV-Studie.....	120
7.5	Lebenslauf.....	121

7.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	122
7.7 Danksagung.....	123
7.8 Ehrenwörtliche Erklärung .....	124

Bemerkung: In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Soweit nicht anders vermerkt, beziehen sich die Aussagen aber auf jegliche Geschlechteridentitäten.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Koivuranta-Score.....	22
Abbildung 2: Lokalisation des Akupunkturpunkts Pericardium 6 (kurz: P6) (©Weber)	26
Abbildung 3: Seirin® New Pyonex Dauerakupunktornadeln (Länge 1,5mm) (©Weber)	28
Abbildung 4: Schematischer Studienablauf von Narkoseeinleitung bis Narkoseende ..	29
Abbildung 5: Im Studienfragebogen genutzte modifizierte Version der PONV Intensity Scale (mPIS) .....	30
Abbildung 6: Patientenanteile der einzelnen Studienzentren .....	32
Abbildung 7: Einschlussbaum .....	33
Abbildung 8: PONV Intensity Scale von Wengritzky et al.....	36
Abbildung 9: Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale von Myles et al. ....	37
Abbildung 10: Risikoprofil der P6NV-Studie.....	42
Abbildung 11: Grafische Darstellung der Risikogruppen .....	44
Abbildung 12: Grafische Darstellung des Koivuranta-Scores des Studienkollektivs.....	45
Abbildung 13: Grafische Darstellung des Apfel-Scores des Studienkollektivs .....	46
Abbildung 14: Häufigkeiten der Gabe einzelner antiemetischer Interventionen.....	48
Abbildung 15: Häufigkeiten der Gabe einzelner Opioiden im AWR.....	49
Abbildung 16: Häufigkeiten der Gabe einzelner Antiemetika im Aufwachraum und auf Station.....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PONV-Risikofaktoren mit Empfehlungsgraden nach Rüsç et al. ....	19
Tabelle 2: Risikofaktoren des Apfel-Scores & Koivuranta-Scores .....	20
Tabelle 3: PONV-Inzidenzen beim Vorliegen von null bis vier Risikofaktoren des Apfel-Scores und Risikokategorien nach Gan et al. ....	21
Tabelle 4: PONV-Inzidenzen beim Vorliegen von null bis fünf Risikofaktoren des Koivuranta-Scores.....	22
Tabelle 5: Charakteristika des Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 6: Häufigkeiten des Vorliegens von Risikofaktoren .....	43
Tabelle 7: Koivuranta-Score des Studienkollektivs .....	45
Tabelle 8: Apfel-Score des Studienkollektivs.....	46
Tabelle 9: Anzahl intraoperativ gegebener Antiemetika .....	47
Tabelle 10: Anzahl intraoperativ gegebener Antiemetika inkl. TIVA .....	48
Tabelle 11: Häufigkeiten von Übelkeit im AWR .....	50
Tabelle 12: Häufigkeiten von Würgen & Erbrechen im AWR.....	50
Tabelle 13: Häufigkeiten von Übelkeit auf Station.....	51
Tabelle 14: Häufigkeiten von Würgen & Erbrechen auf Station .....	51
Tabelle 15: Kreuztabelle „Übelkeit im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Koivuranta et al. ....	53
Tabelle 16: Kreuztabelle „Würgen & Erbrechen im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Koivuranta et al.....	53
Tabelle 17: Kreuztabelle „Übelkeit auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Koivuranta et al.....	54
Tabelle 18: Kreuztabelle „Würgen & Erbrechen auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen n. Koivuranta et al. ....	54
Tabelle 19: Kreuztabelle „Übelkeit im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al.....	55
Tabelle 20: Kreuztabelle „Würgen und Erbrechen im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al.....	56
Tabelle 21: Kreuztabelle „Übelkeit auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al.....	56

Tabelle 22: Kreuztabelle „Würgen und Erbrechen auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al. ....	57
Tabelle 23: Klinisch relevantes PONV im Aufwachraum aufgeteilt anhand des Koivuranta-Scores.....	59
Tabelle 24: Klinisch relevantes PONV auf Station aufgeteilt anhand des Koivuranta-Scores.....	60
Tabelle 25: Klinisch relevantes PONV im Aufwachraum aufgeteilt anhand des Apfel-Scores.....	61
Tabelle 26: Klinisch relevantes PONV auf Station aufgeteilt anhand des Apfel-Scores.	62

## Abkürzungsverzeichnis

ASA-Klassifikation = American Society of Anesthesiologists-Klassifikation

AWR = Aufwachraum

bspw. = beispielsweise

bzw. = beziehungsweise

cm = Zentimeter

CRF = Case Report Form

CTZ = Chemorezeptor-Triggerzone

CYP = Cytochrom P450

DRKS = Deutsches Register Klinischer Studien

engl. = englisch

ID = Identifikationsnummer

i.v. = intravenös

kg = Kilogramm

M = Mittelwert

Mdn = Median

Mo = Modalwert

mPIS = modifizierte PONV Intensity Scale

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

PCA = Patient-Controlled Analgesia (patientengesteuerte Analgesie)

PIS = PONV Intensity Scale

PONV = postoperative nausea and vomiting (postoperative Übelkeit und Erbrechen)

PPP33 = Patientenbewertung der perioperativen Phase

RF = Risikofaktor

RRR = relative Risikoreduktion

SD = Standardabweichung

SPIS = Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale

sog. = sogenannt

SOP = standard operating procedure

TIVA = totale intravenöse Anästhesie

v.a. = vor allem

z.B. = zum Beispiel

Z.n. = Zustand nach

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition, Inzidenz & Komplikationen von PONV

Übelkeit, Erbrechen und Würgen nach Operationen (engl. postoperative nausea and vomiting, PONV) gehören mit einer Inzidenz zwischen 20-30% neben postoperativen Schmerzen zu den häufigsten Beschwerden nach Narkosen. (Apfel et al., 2002a, Gan, 2002, Watcha and White, 1992, Apfel et al., 1999, Koivuranta et al., 1997, Rüscher et al., 2010)

Es kann zu jedem Zeitpunkt innerhalb der ersten 72 postoperativen Stunden auftreten. Eine Häufung ist aber zwischen der zweiten und zwölften postoperativen Stunde zu beobachten, sodass PONV nicht nur ein Problem für das Personal des Aufwachraumes, sondern auch für die Pflegekräfte und Ärzte auf der Peripherstation darstellt. (Veiga-Gil et al., 2017)

Diese Symptome werden von den meisten Patienten als äußerst unangenehm empfunden. Macario et al. haben herausgefunden, dass für die meisten der befragten Patienten die Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen höchste Priorität hat. (Macario et al., 1999, Kovac, 2000)

Durch das ausgeprägte Krankheitsgefühl kann es zu Verzögerungen bei der oralen Flüssigkeits-, Nahrungs- und Medikamentenaufnahme, sowie bei der postoperativen Mobilisation kommen. (Kovac, 2000)

Des Weiteren können sich auch schwerwiegende Komplikationen ergeben, wie zum Beispiel Dehydratation und Elektrolytungleichungen, Nachblutungen durch Nahtdehiszenzen, Mallory-Weiss-Syndrom, Boerhaave-Syndrom (Antonis et al., 2006), subkutane Emphyseme (Toprak et al., 2004), Erhöhung des intraokulären und intrakraniellen Drucks, Pneumothorax und Aspirationspneumonie, vor allem, wenn Schutzreflexe durch Anästhetika oder Analgetika noch verlangsamt sind. (Watcha and White, 1992, Kovac, 2000)

Auch aus ökonomischer Sicht ist PONV bedeutend, da es zu erhöhten Kosten, beispielsweise durch eine längere Krankenhausverweildauer, eine Wiederaufnahme nach Entlassung, insbesondere bei eigentlich ambulanten Operationen (Meeks et al., 1995), einen erhöhten Pflegeaufwand (Eberhart et al., 2014) und den Gebrauch von

Antiemetika, führen kann. (Apfel et al., 1999, Gan, 2002, Kovac, 2000, Rüsç et al., 2010)

## 1.2 Anatomie & Physiologie von Übelkeit & Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen sind wichtige Schutzmechanismen, beispielsweise um aufgenommene Toxine aus dem Gastrointestinaltrakt zu entfernen.

Der Prozess des Erbrechens wird durch das Brechzentrum koordiniert, welches sich aus Teilen der Formatio reticularis, die von der Medulla oblongata bis zum Zwischenhirn reicht, dem Nucleus tractus solitarii und der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels mit der sog. Chemorezeptor-Triggerzone (CTZ) zusammensetzt.

Das Brechzentrum erhält verschiedene Afferenzen sowohl aus der Peripherie, als auch aus dem zentralen Nervensystem.

Periphere Reize kommen zum Beispiel aus dem Pharynx, Gastrointestinaltrakt, Peritoneum, Nierenbecken, Mediastinum und den Genitalien. Dies erklärt, warum Schmerzen oder Reizungen in diesen Bereichen oft mit autonomen Reaktionen, wie Übelkeit oder Erbrechen, einhergehen.

Zudem werden optische, olfaktorische und vestibuläre Afferenzen, sowie Stimuli aus dem Cortex, Thalamus und Hypothalamus an das Brechzentrum weitergeleitet.

Letztere können psychogene Übelkeit bzw. Erbrechen induzieren.

Außerdem erhält das Brechzentrum Informationen direkt aus der Chemorezeptor-Triggerzone. Da die Area postrema zu den zirkumventrikulären Organen gehört und damit auf Grund von fenestrierten Kapillaren keine Blut-Hirn-Schranke aufweist, kann sie direkt von emetogenen Stoffen oder Toxinen im Blut oder Liquor cerebrospinalis stimuliert werden.

Die Chemorezeptor-Triggerzone und Area postrema enthalten viele verschiedene Rezeptorklassen, unter anderem dopaminerge, serotonerge, histaminerge, muskarinisch-cholinerge und Neurokinin-1-Rezeptoren, die für die Informationsweiterleitung an das Brechzentrum entscheidend sind. Durch die Blockade dieser Rezeptoren, lassen sich Übelkeit und Erbrechen verhindern bzw. therapieren. Durch diese Vielfalt der Rezeptoren konnte eine große Anzahl von

Antiemetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen entwickelt werden. (Watcha and White, 1992, Kovac, 2000, Shaikh et al., 2016)

Nach der Initiation des Brechreflexes, kommt es zu rhythmischen Kontraktionen des Zwerchfells, der Bauch- und Zwischenrippenmuskulatur bei geschlossener Glottis, sodass sich der intraabdominelle und intrathorakale Druck erhöht. Durch die Relaxation des unteren Ösophagusphinkters, Anspannung der antralen Magenanteile und retrograder Peristaltik des Ösophagus kann der Mageninhalt nun in Richtung Mund befördert werden. (Watcha and White, 1992, Shaikh et al., 2016)

### 1.3 Risikofaktoren für PONV

Es wurden bereits viele Untersuchungen durchgeführt, um potentielle Risikofaktoren für PONV herauszufinden. Davon sind einige etabliert und werden in der klinischen Patientenversorgung in Form von Risikoscores (s. 1.4.) genutzt, während andere zum aktuellen Zeitpunkt teilweise noch umstritten oder bereits widerlegt sind.

#### 1.3.1 Patientenbezogene Faktoren

- Alter:

Bei Erwachsenen kommt es mit steigendem Lebensalter zu einer Abnahme der PONV-Inzidenz. (Kovac, 2000, Sinclair et al., 1999, Apfel et al., 2012, Gan et al., 2014) Ein Alter unter 50 Jahren gilt als Risikofaktor. (Gan et al., 2020, Apfel et al., 2012)

Kindern unter drei Jahren leiden ebenfalls seltener an PONV, während es danach zu einem stetigen Anstieg der PONV-Inzidenz mit einem Maximum zwischen dem elften und vierzehnten Lebensjahr kommt. (Cohen et al., 1990, Watcha and White, 1992, Shaikh et al., 2016, Eberhart et al., 2004, Rowley and Brown, 1982)

- Gewicht:

Eine Zeit lang wurde vermutet, dass Patienten, die mehr als das Zweifache ihres idealen Körpergewichts wiegen, ein erhöhtes Risiko für postoperative Übelkeit

und Erbrechen haben. Dies wurde damit erklärt, dass potentiell emetogene Medikamente (bspw. volatile Anästhetika) länger als gewünscht wirken können, da sie ins Fettgewebe aufgenommen und auch nach Beendigung der Zufuhr kontinuierlich in den Blutstrom abgegeben werden.

Andere Erklärungen waren, dass adipöse Patienten ein größeres Magenvolumen haben, häufiger unter gastroösophagealem Reflux leiden und es öfter zu Atemwegskomplikationen und Luftinsufflation in den Magen bei der Maskenbeatmung kommt. (Liu et al., 2015, Kovac, 2000, Anonym, 1989)

Neuere systematische Literaturrecherchen können diesen vermuteten Zusammenhang allerdings nicht bestätigen. (Kranke et al., 2001, Horn et al., 2014, Gan et al., 2014)

- Geschlecht:

Es ist allgemein anerkannt, dass Frauen ein zwei- bis dreifach erhöhtes PONV-Risiko haben. (Kovac, 2000, Watcha and White, 1992, Sinclair et al., 1999, Palazzo and Evans, 1993, Stadler et al., 2003, Apfel et al., 2012, Gan et al., 2014) Das weibliche Geschlecht stellt den stärksten patientenbezogenen Prädiktor für postoperative Übelkeit dar. (Shaikh et al., 2016) Da sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern vor der Pubertät und nach dem 80. Lebensjahr finden lassen, wird davon ausgegangen, dass Hormone, wie Gonadotropin, Estrogen und Progesteron bei der Pathogenese eine Rolle spielen. (Kovac, 2000, Watcha and White, 1992, Anonym, 1989)

Auch der Menstruationszyklus wurde als potentieller Risikofaktor untersucht. Die Ergebnisse sind allerdings sehr widersprüchlich. In einige Studien ist das PONV-Risiko innerhalb der ersten acht Tage des weiblichen Zyklus erhöht mit der höchsten Inzidenz am fünften Zyklustag (Beattie et al., 1991, Beattie et al., 1993), während in anderen Studien das Risiko in der Follikelphase (Tag 8-12) (Sener et al., 2005) bzw. Lutealphase (Tag 20-24) (Honkavaara et al., 1991) am höchsten ist. In weiteren Publikationen ist das Risiko in der Lutealphase allerdings am geringsten (Šimurina et al., 2012) oder nur vor der Menstruation und/oder periovulatorisch erhöht (Bacić et al., 2000, Zou et al., 2020). Wegen mangelnder Übereinstimmung diverser Studien hat die Phase des

Menstruationszyklus vermutlich keinen Einfluss auf das PONV-Risiko. (Eberhart et al., 2000c, Gratz et al., 1996, Apfel et al., 2012)

- PONV in der Anamnese und Reiseübelkeit:

Patienten, die bereits bei vorherigen Operationen unter Übelkeit und Erbrechen gelitten haben oder regelmäßig unter Reiseübelkeit leiden, haben ein dreifach erhöhtes Risiko bei weiteren Operationen die gleichen Nebenwirkungen zu erleben. (Bellville et al., 1960, Kovac, 2000, Watcha and White, 1992, Shaikh et al., 2016, Gan et al., 2014, Rüscher et al., 2010, Apfel et al., 1999, Koivuranta et al., 1997, Gan, 2002, Sinclair et al., 1999, Palazzo and Evans, 1993, Apfel et al., 2012, Anonym, 1989) Man geht davon aus, dass diese Patienten stärker ausgeprägte Reflexbögen haben, die sie für Übelkeit und Erbrechen anfällig machen. (Watcha and White, 1992)

- Nichtraucherstatus

Personen, die nicht rauchen, haben ein erhöhtes PONV-Risiko. (Shaikh et al., 2016, Rüscher et al., 2010, Apfel et al., 1999, Koivuranta et al., 1997, Gan, 2002, Horn et al., 2014, Sinclair et al., 1999, Stadler et al., 2003, Apfel et al., 2012, Chimbira and Sweeney, 2000, Gan et al., 2014) Eine Erklärung dafür ist, dass regelmäßiges Rauchen zu einer Desensibilisierung der Chemorezeptor-Triggerzone führt, sodass Raucher nicht übermäßig anfällig für Übelkeit und Erbrechen sind. (Shaikh et al., 2016) Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass Zigarettenrauch bestimmte Unterformen der CYP-Enzyme in der Leber induziert bzw. hemmt, sodass es zu Veränderungen in der Verstoffwechslung von Anästhetika kommen kann. (Sweeney, 2002, Chimbira and Sweeney, 2000)

- Präoperative Angst

Bereits vor vielen Jahren wurde davon ausgegangen, dass Patienten, die vor ihrer Operation sehr starke Angst verspüren oder übermäßig aufgeregt sind, postoperativ öfter an Übelkeit und Erbrechen leiden. (Palazzo and Strunin, 1984) Es wird vermutet, dass dies durch höhere Katecholaminkonzentrationen im Plasma zustande kommt, da auch Medikamente, die mit einer

Katecholaminausschüttung einhergehen, wie zum Beispiel Ketamin, Übelkeit als Nebenwirkung haben. (Jenkins and Lahay, 1971, Anonym, 1989) Neben diesem  $\alpha$ -adrenergen Mechanismus gibt es noch weitere Erklärungsversuche, wie z.B. das vermehrte Schlucken von Luft, was wiederum zu einer Magendilatation führt. (Watcha and White, 1992)

Eine neue prospektive Studie beschäftigt sich mit dem Thema Angstsensitivität. Dies ist ein Begriff aus der Psychologie, der mit „Angst vor der Angst“ bzw. Phobophobie gleichgesetzt werden kann. Patienten, die unter Angstsensitivität leiden, interpretieren fälschlicherweise Symptome, die mit Angst einhergehen, wie z.B. Schwitzen, Palpitationen, Tachypnoe und Zittern als akute Gefahr oder schwere Erkrankung. (Taylor, 1999, Simon et al., 2004)

Die Autoren schlagen vor, dass Angstsensitivität als zusätzlicher Risikofaktor bei Patienten mit einem erhöhten PONV-Risiko zu beachten ist. (Laufenberg-Feldmann et al., 2019)

Auch in anderen Studien wird eine Korrelation zwischen präoperativer Angst und erhöhter PONV-Inzidenz vermutet und eine anxiolytische Prämedikation empfohlen. (Atanasova and Hinev, 2009, Chen et al., 2008) Eine weitere Studie hat zwar eine Assoziation gezeigt, diese aber als klinisch nicht relevant gewertet, insofern andere etablierte Risikofaktoren berücksichtigt werden. (Van den Bosch et al., 2005)

- Koexistente medizinische Probleme

Man geht davon aus, dass Patienten mit Erkrankungen, die die Magen-Darm-Passage verlängern, wie z.B. Ileus, Neuro- und Myopathien und Entzündungen oder Verletzung von Bauch- und Beckenorganen, ein erhöhtes Risiko für postoperative Übelkeit haben. (Kapur, 1991, Read and Houghton, 1989, Watcha and White, 1992) Ebenfalls haben metabolische Veränderungen, wie Urämie, Hyper- und Hypoglykämien, Elektrolytverschiebungen und hormonelle Imbalancen, sowie ein erhöhter intrakranieller Druck Auswirkungen auf das Brechzentrum. (Palazzo and Strunin, 1984, Kovac, 2000, Shaikh et al., 2016) Auch Blut im Magen ist ein starker emetogener Stimulus. In diesen Fällen ist oft das Absaugen von Mageninhalt bzw. Erbrechen notwendig, um eine

vollständige Linderung der Beschwerden zu erzielen. (Thompson and Ashley, 1978, Stein, 1982)

### 1.3.2 Operationsbezogene Faktoren

- Dauer der Operation bzw. Narkose

Längere Operationen gehen mit einer erhöhten PONV-Inzidenz einher. (Palazzo and Strunin, 1984, Sinclair et al., 1999, Apfel et al., 2002a, Gan et al., 2014) Das Risiko erhöht sich alle 30 Minuten um 60%. (Rüsch et al., 2010, Chatterjee et al., 2011)

Dies ist vermutlich durch die längere Expositionsdauer und höhere kumulative Dosen von potentiell emetogenen Medikamenten bedingt. (Bellville et al., 1960, Palazzo and Strunin, 1984)

- Art der Operation

Es ist umstritten, ob die Art der Operation einen signifikanten Einfluss auf postoperative Übelkeit und Erbrechen hat. Rüsch et al. haben der Operationsart als Vorhersagefaktor nur den Empfehlungsgrad D zugeteilt. (Rüsch et al., 2010)

In der Veröffentlichung von Kovac et al. gehen Operationen an Auge, Mund, Hals, Nase und Ohren, sowie gynäkologische, geburtshilfliche, laparoskopische und abdominelle Eingriffe häufiger mit Übelkeit und Erbrechen einher. (Kovac, 2000)

Laut Watcha et al. ist bei erwachsenen Patienten das Risiko bei Eizellentnahmen, Laparoskopien, Zahnextraktionen, Uteruskürettage, Arthroskopien des Knies, extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie und Operationen an Abdominalorganen erhöht. Bei Kindern werden Strabismus-Operationen, Orchidopexie, Mittelohr-Operationen und Ohrkorrekturen als Risikoeingriffe genannt. (Watcha and White, 1992)

Neue Untersuchungen schlagen Cholezystektomien, gynäkologische und laparoskopische Eingriffe als potentielle Risikofaktoren vor. (Gan et al., 2014, Shaikh et al., 2016)

### 1.3.3 Anästhesiebezogene Faktoren

- Benzodiazepine

Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen, wie z.B. Midazolam, verringert die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durch eine Verringerung der Plasmakonzentration von Katecholaminen. (Jenkins and Lahay, 1971) Auch führt es zu einer Verringerung der Notwendigkeit einer postoperativen antiemetischen Therapie. (Majumdar et al., 2019)

Eine neuere Metaanalyse bestätigt, dass sowohl prä- als auch intraoperativ verabreichtes Midazolam die PONV-Inzidenz senkt und als möglicher Bestandteil einer multimodalen antiemetischen Therapie berücksichtigt werden soll. (Grant et al., 2016, Ahn et al., 2016)

- Opioide

Opioide sind ein allgemein anerkannter Risikofaktor für PONV unabhängig davon, wann (intra- oder postoperativ) und auf welchem Weg sie verabreicht werden. (Watcha and White, 1992, Riding, 1960, Dundee et al., 1965, Shaikh et al., 2016, Henderson et al., 1988, Nelson et al., 1989, Rüscher et al., 2010, Apfel et al., 1999, Koivuranta et al., 1997) Neuere Untersuchungen zeigen, dass die intraoperative Gabe von Opioiden weniger Auswirkungen auf PONV hat als die postoperative Gabe. (Gan et al., 2014)

Die emetogene Wirkung ist abhängig von der Dosierung der Opioide. (Roberts et al., 2005, Hozumi et al., 2016)

Es wird davon ausgegangen, dass die Übelkeit-induzierende Wirkung durch eine direkte Stimulation der Opioidrezeptoren in der Area postrema und Chemorezeptor-Triggerzone, durch eine Verlängerung der Magenpassage und Verringerung der gastrointestinalen Motilität, sowie durch die Sensibilisierung des Vestibularorgans gegenüber Bewegung zustande kommt. (Atweh and Kuhar, 1977, Read and Houghton, 1989, Clarke, 1984)

Es konnte in Metaanalysen gezeigt werden, dass Maßnahmen, die ein Einsparen von Opioiden ermöglichen, wie beispielsweise die Kombination von

Opioiden mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die Inzidenz von PONV reduzieren können. (Marret et al., 2005)

Viele Studien haben sich mit dem Einfluss verschiedener Opiode auf die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen beschäftigt. Die Ergebnisse sind allerdings sehr variabel, sodass keine einheitliche Aussage dazu möglich ist, ob bestimmte Opiode stärker bzw. schwächer emetogen wirken und einige Autoren davon ausgehen, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV gibt. (Jaffe and Martin, 1980, White et al., 1986, Phitayakorn et al., 1987, Flacke et al., 1985, Sfez et al., 1990, Bovill, 1987, Gan et al., 2014)

In verschiedenen Übersichtsarbeiten konnten nur geringfügige Unterschiede zwischen den Opioiden bezüglich ihrer Emetogenität gefunden werden. (Rüsch et al., 2010, Dinges et al., 2019) Tramadol und Buprenorphin scheinen stärker emetogen zu sein als Morphin. (Hopkins et al., 1998, Pang et al., 1999, Silvasti et al., 2000, Erolçay and Yüceyar, 2003, Casali et al., 2000, Sudheer et al., 2007, Hadi et al., 2006, Dingus et al., 1993, Capogna et al., 1989, Ho et al., 1997, Harmer et al., 1983) Piritramid, Oxycodon und Hydromorphon sind vergleichbar mit Morphin, während Fentanyl und Remifentanyl ein geringeres emetogenes Potential haben. (Döpfmer et al., 2001, Breitfeld et al., 2003, Coda et al., 1997, Rapp et al., 1996, Silvasti et al., 1998, Kucukemre et al., 2005, Gurbet et al., 2004, Howell et al., 1995, Castro et al., 2003, Watt and Soulsby, 1995, Herrick et al., 1996, Ginsberg et al., 1995, Woodhouse et al., 1996)

Die Ergebnisse haben allerdings nur eine moderate Effektstärke, sodass keine Empfehlung ausgesprochen wurde, bestimmte Opiode im Hinblick auf ihre Emetogenität zu bevorzugen. (Rüsch et al., 2010)

- Lachgas (N<sub>2</sub>O)

Die Benutzung von Lachgas während der Narkose führt zu erhöhten PONV-Inzidenzen von 49-67%. (Lonie and Harper, 1986, Pandit et al., 1995, Melnick and Johnson, 1987, Felts et al., 1990, Rüsch et al., 2010, Gan et al., 2014, Tramèr et al., 1997a, Tramèr et al., 1996, Myles et al., 2007)

Dies lässt sich durch eine Stimulation des Brechzentrums und des sympathischen Nervensystems, durch Interaktion mit Opioidrezeptoren, sowie durch Druckveränderungen im Mittelohr und dadurch bedingter Stimulation des Vestibularapparates erklären. Ein weiteres Erklärungsmodell ist die Luftausdehnung im Abdomen durch Austausch von N<sub>2</sub>O und Stickstoff während der Maskenbeatmung. (Anonym, 1989, Jenkins and Lahay, 1971, Perreault et al., 1982, Eger and Saidman, 1965, Eger, 1981) In mehreren Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass das Vermeiden von Lachgas die PONV-Inzidenz reduziert. (Divatia et al., 1996, Tramèr et al., 1996) Neuere Studien zeigen, dass die Emetogenität von Lachgas abhängig von der Expositionsdauer ist. Die Verwendung von Lachgas bei kurzen Operationen, die weniger als eine Stunde dauern, scheint das PONV-Risiko nicht zu steigern. (Peyton and Wu, 2014)

- Inhalationsanästhetika

Ältere inhalative Anästhetika, wie Ether und Cyclopropan, führten zu extrem hohen PONV-Inzidenzen zwischen 75-80%. (Palazzo and Strunin, 1984, Bellville et al., 1960, Purkis, 1964, Clarke, 1984) Es wird vermutet, dass dies durch einen Konzentrationsanstieg der körpereigenen Katecholamine bedingt ist. (Jenkins and Lahay, 1971, Riding, 1960, Shaikh et al., 2016)

Durch Nutzung neuerer volatiler Anästhetika, wie beispielsweise Isofluran, Desfluran und Sevofluran, wurden die Inzidenzen zwar gesenkt, aber sie gehören neben Lachgas und Opioiden trotzdem zu den bedeutendsten Risikofaktoren für PONV. Sie führen vor allem in der frühen postoperativen Phase, nämlich 2 bis 6 Stunden nach OP, zu mehr Übelkeit und Erbrechen. Die emetogene Wirkung ist abhängig von der Menge und Dosierung der genutzten Narkosegase und es scheint keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Narkotika bezüglich der Auftretenswahrscheinlichkeit von PONV zu geben. (Rüsch et al., 2010, Apfel et al., 2002b, Kovac, 2000)

- Injektionsanästhetika

Schon früh wurde vermutet, dass intravenös verabreichte Narkotika mit einer langsam einsetzenden Wirkung und für die ein ruhiges Aufwachen nach der

Operation charakteristisch ist, wie zum Beispiel Thiopental oder Propofol, zu einer geringeren PONV-Inzidenz führen als Narkotika, die intra- und postoperativ zu exzitatorischen Effekten führen, wie beispielsweise Etomidat und Ketamin. (Dundee, 1962, Horrigan et al., 1980, Kestin and Dorje, 1987, Cookson, 1986, Thompson et al., 1973, White et al., 1983, Clarke, 1984) Die emetogene Wirkung von Ketamin sei auf die Freisetzung endogener Katecholamine zurückzuführen. (Jenkins and Lahay, 1971, Riding, 1960) Ob Ketamin und Etomidat tatsächlich eigenständige PONV-Risikofaktoren darstellen, wird allerdings kontrovers diskutiert. Andere Studien konnten keinen Anstieg der PONV-Inzidenzen zeigen. (St Pierre et al., 2000) Manche Autoren mutmaßen sogar, dass niedrigdosiertes Ketamin wegen seiner koanalgetischen Wirkung durch das Einsparen von Opioiden zu einer Reduktion der PONV-Inzidenzen führen kann. (Li and Chen, 2019, Subramaniam et al., 2004)

Die Nutzung von Propofol geht mit einem signifikant geringeren Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen und einer schnelleren Erholung nach der Narkose einher. (Stark et al., 1985, McCollum et al., 1988, Gunawardene and White, 1988, de Grood et al., 1987, Edelist, 1987, Millar and Jewkes, 1988, Sanderson and Blades, 1988, Doze et al., 1988, Borgeat et al., 1990, Doze et al., 1986, Langley and Heel, 1988, Bhakta et al., 2016, Lee et al., 2015b)

Eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Luft anstelle von Lachgas scheint eine vergleichbare Wirksamkeit zu haben, wie verschiedene Antiemetika und kann deshalb als wichtiger Bestandteil eines multimodalen antiemetischen Konzepts genutzt werden. (Gan et al., 1996, Honkavaara and Saarnivaara, 1998, Ewalenko et al., 1996, Apfel et al., 2004, Visser et al., 2001, Tramèr et al., 1997b, Gupta et al., 2004, Schaefer et al., 2016)

- Aufhebung der neuromuskulären Blockade

Es ist zurzeit noch unklar, ob die Beendigung einer Muskelrelaxation durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren, wie Neostigmin, Einfluss auf Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen hat. (Shaikh et al., 2016, Cheng et al., 2005, Tramèr

and Fuchs-Buder, 1999) Es wurde vermutet, dass diese Substanzen durch ihre muskarinerge Wirkung die gastrointestinale Motilität verstärken und so die PONV-Inzidenz erhöhen. (King et al., 1988) Dieser Effekt kann vermindert werden, indem gleichzeitig Anticholinergika, wie Atropin, gegeben werden. (Salmenperä et al., 1992) Durch die Nutzung von kurz- bis mittellang wirksamen, nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien, kann die Notwendigkeit einer Aufhebung der neuromuskulären Blockade verringert werden. (King et al., 1988, Hackett et al., 1986) Außerdem gibt es seit einigen Jahren das Medikament Sugammadex, welches Muskelrelaxantien vom Steroid-Typen, insbesondere Rocuronium, enkapsuliert und somit das Relaxans selbst antagonisiert, sodass keine cholinergen Nebenwirkungen auftreten. (Honing et al., 2019, Hawkins et al., 2019, Hristovska et al., 2017, Lee et al., 2017, Yağan et al., 2017, Tas Tuna et al., 2017)

- Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie

Patienten, die eine Regionalanästhesie erhalten, haben ein deutlich niedrigeres PONV-Risiko im Vergleich zu denen mit Vollnarkose. (Sinclair et al., 1999, Rickford et al., 1988, Liu et al., 2005, Koivuranta et al., 1997, Sansonnens et al., 2016) Nach Spinal- und Epiduralanästhesien leiden zwischen 10-20% unter Übelkeit und Erbrechen. (Palazzo and Strunin, 1984) Zentrale Blockierungen, wie Spinal- und Epiduralanästhesien, gehen häufiger mit PONV einher als periphere Nervenblockaden. Dies ist durch die Blockade des Sympathikus zu erklären, die wiederum zu einer systemischen Hypotonie und geringerer zerebraler Durchblutung führt. (Crocker and Vandam, 1959, Green, 1981, Ratra et al., 1972, Dent et al., 1955) Diesem Mechanismus kann durch eine Infusion mit Kristalloiden oder der Gabe von Vasopressoren bzw. Anticholinergika entgegengewirkt werden. (Kovac, 2000)

Es wird vermutet, dass die PONV-Inzidenz durch die Nutzung von lipidlöslichen Stoffen, wie Fentanyl und Sufentanil, verringert werden kann, da diese sich weniger stark in Richtung Brechzentrum und Chemorezeptor-Triggerzone ausbreiten als das weniger fettlösliche Morphin. (Torda, 1981, Bromage et al., 1982, Abboud et al., 1987, Lawhorn et al., 1991)

#### 1.3.4 Postoperative Faktoren

- Schmerzen

Schmerzen, insbesondere viszeraler oder pelviner Genese, sind häufige Gründe für Übelkeit nach Operationen. (Andersen and Krohg, 1976, Parkhouse, 1963, Bellville et al., 1960, White and Shafer, 1988) Eine adäquate Schmerztherapie, auch mit Opiaten, kann neben postoperativen Schmerzen auch Übelkeit lindern, wenn diese durch Schmerz induziert ist. Diese These wird durch eine Studie unterstützt, die zeigt, dass eine Aufhebung der analgetischen Wirkung der Opiate mittels Naloxon zu einem Wiederauftreten von Übelkeit und Erbrechen führt. (Anderson and Krohg, 1976, Palazzo and Strunin, 1984, Costello and Borison, 1977)

- Orthostatische Hypotension

Infolge von Dehydratation und Volumenmangel wird der Blutfluss zum zentralen Nervensystem verringert. Dies kann zu Benommenheit und Schwindelgefühlen führen, die oft mit Übelkeit einhergehen. Therapeutisch wird eine adäquate Hydrierung empfohlen. (Watcha and White, 1992, Yogendran et al., 1995, Goodarzi et al., 2006, Munsterman and Strauss, 2018)

- Bewegung

Eine plötzliche Änderung der Körperposition, z.B. beim Aufsetzen oder Transport vom Aufwachraum auf Station, kann bei Patienten, die Opiode erhalten haben, Übelkeit auslösen. Diese Tatsache unterstützt die Annahme, dass Opiode zu einer Sensibilisierung des Vestibularorgans gegenüber Bewegung führen. (White and Shafer, 1988, Parkhouse, 1963, Palazzo and Strunin, 1984, Adriani et al., 1961, Comroe and Dripps, 1948)

Eine der größten Schwierigkeiten bei der Identifikation von Risikofaktoren stellt die Unterscheidung zwischen echten PONV-Risikofaktoren und koexistenten Störgrößen, sog. Confoundern, dar. Dies stellt vor allem für den potentiellen Risikofaktor „Art der Operation“ ein Problem dar. Sind beispielsweise „gynäkologische Operationen“ ein

wahrer Risikofaktor oder doch die Tatsache, dass die meisten gynäkologischen Patienten Frauen sind? (Veiga-Gil et al., 2017, Apfel et al., 2012) Führen offene bzw. laparoskopische abdominelle Eingriffe an sich zu einer erhöhten PONV-Inzidenz oder liegt es daran, dass durch einen postoperativen Ileus vermehrt Serotonin wegen einer Darmischämie ausgeschüttet wird? (Elvir-Lazo et al., 2020)

Rüsch et al. haben eine Liste (*Tabelle 1*) mit Risikofaktoren erstellt, die durch mehrere, unabhängige Untersuchungen gesicherten wurden, und haben diese in Empfehlungsgrade von A bis D eingeteilt. (Rüsch et al., 2010)

*Tabelle 1: PONV-Risikofaktoren mit Empfehlungsgraden nach Rüsch et al.*

<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Risikofaktor</b>
A	Anästhesiebedingt	Volatile Anästhetika
		Lachgas
		Intra- & postoperative Opiode
B	Patientenbedingt	Weibliches Geschlecht
		PONV-Anamnese
		Reisekrankheit in Anamnese
	Nichtraucher	
	anästhesiebedingt	Anästhesiedauer (Risikozunahme um 60% (relativ) alle 30 Minuten)
D	Operationsbedingt	Art der Operation

Faktoren, für die es keine oder nur eine unzureichende Evidenz gibt, wie zum Beispiel das präoperative Fasten, der Zeitpunkt im Menstruationszyklus, Maskenbeatmung, die Art der Operation, der ASA-Status, die Nutzung von Neostigmin, die Anlage einer Magensonde oder der BMI, sollten für die präoperative Risikoevaluation von Patienten nicht genutzt werden. (Apfel et al., 2012, Gan et al., 2014)

## 1.4 Risikoscores nach Apfel & Koivuranta

In vielen Krankenhäusern werden zur Einschätzung des individuellen PONV-Risikos eines Patienten Risikoscores verwendet. Für erwachsene Patienten werden in der klinischen Praxis der sog. Apfel-Score oder der Koivuranta-Score, die in *Tabelle 2* erläutert werden, gerne genutzt.

*Tabelle 2: Risikofaktoren des Apfel-Scores & Koivuranta-Scores*

<b>Apfel-Score</b>	<b>Koivuranta-Score</b>
Weibliches Geschlecht	Weibliches Geschlecht
PONV oder Reisekrankheit in Anamnese	PONV in Anamnese
Nichtraucher	Längere OP-Dauer (>1 Stunde)
Postoperative Opiode	Nichtraucher
	Reisekrankheit in Anamnese

Apfel et al. haben im Jahre 1999 in einer Multicenter-Studie das Risiko für PONV innerhalb der ersten 24h nach OP bei Patienten mit inhalativer Anästhesie und ohne antiemetische Prophylaxe untersucht. Dabei wurden Geschlecht, Alter, Raucherstatus, PONV oder Reisekrankheit in der Anamnese, Dauer der Operation, Nutzung von postoperativen Opioiden und Art der Operation analysiert.

Es wurde herausgefunden, dass die wichtigsten Prädiktoren patientenspezifisch sind. Dazu gehören das weibliche Geschlecht, PONV oder Reisekrankheit in der Anamnese, Nichtraucherstatus und die Nutzung von postoperativen Opioiden.

Es fiel zwar eine Assoziation zwischen Art der Operation und PONV auf, allerdings ist ein kausaler Zusammenhang fraglich, nicht zuletzt durch das Vorkommen von Hochrisiko-Patienten in bestimmten Fachbereichen (z.B. Frauen in der Gynäkologie).

In der Studie konnte auch gezeigt werden, dass der vereinfachte Score nach Apfel, bei dem die Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren addiert werden, die gleiche Trennschärfe besitzt wie der Score, der sich auf ein Regressionsmodell bezieht.

Es wurde herausgefunden, dass die Inzidenzen für PONV beim Vorliegen von 0, 1, 2, 3 oder 4 Risikofaktoren 10%, 21%, 39%, 61% und 79% betragen (*Tabelle 3*).

Gan et al. haben anhand der Ergebnisse des Apfel-Scores die Patienten in die Kategorien „niedriges Risiko“ (0-1 Punkt), „mittleres Risiko“ (2 Punkte) und „hohes Risiko“ (3-4 Punkte) eingeteilt. (Gan et al., 2014)

*Tabelle 3: PONV-Inzidenzen beim Vorliegen von null bis vier Risikofaktoren des Apfel-Scores und Risikokategorien nach Gan et al.*

<b>Apfel-Score</b>	<b>PONV-Inzidenz</b>	<b>Risikokategorie nach Gan et al</b>
0	10%	Niedriges Risiko
1	21%	
2	39%	Mittleres Risiko
3	61%	Hohes Risiko
4	79%	

Apfel et al. schlagen vor, dass beim Vorliegen von zwei oder mehr Risikofaktoren die Anästhesietechnik geändert und eine antiemetische Prophylaxe bei Hochrisiko-Patienten eingesetzt werden sollte. (Apfel et al., 1999)

In der Studie von Koivuranta et al. aus dem Jahre 1997 wurden die Narkosen ebenfalls mit volatilen Anästhetika aufrechterhalten und es gab keine standardmäßige antiemetische Prophylaxe. Es wurden Geschlecht, PONV in der Anamnese, Dauer der OP, Reisekrankheit in der Anamnese, Raucherstatus, Nutzung von postoperativen Opioiden, Art des Anästhetikums, Übergewicht, Migräne in der Anamnese und ASA-Status als mögliche Prädiktoren für PONV untersucht.

In den ersten zwei Stunden nach der Operation lagen die Inzidenzen für Übelkeit und Erbrechen bei 18% bzw. 5%. Am häufigsten über Übelkeit klagten gynäkologische Patientinnen (27%). Nach den ersten zwei Stunden bis 24 Stunden nach OP betrug die Inzidenzen 49% bzw. 24%. Auch hier waren gynäkologischen Patientinnen am häufigsten betroffen.

Es wurde herausgefunden, dass für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen das weibliche Geschlecht, PONV in der Anamnese, Dauer der OP über eine Stunde, Reisekrankheit in der Anamnese und Raucherstatus die stärksten fünf Prädiktoren darstellen.

Die Autoren haben zunächst einen Risikoscore anhand der logistischen Regressionskoeffizienten dieser fünf Variablen erstellt. (Abbildung 1)

$$\text{Koivuranta-Score: } 0.93 \text{ (wenn weiblich)} + 0.82 \text{ (wenn PONV in der Anamnese)} + 0.75 \text{ (wenn OP-Dauer } >1 \text{ Stunde)} + 0.61 \text{ (wenn Nichtraucher)} + 0.59 \text{ (wenn Reisekrankheit in der Anamnese)}$$

Abbildung 1: Koivuranta-Score

Danach wurde ein vereinfachter Risikoscore, bei dem jedem potentiellen Risikofaktor der Punktwert „eins“ zugeteilt wurde, erstellt. Es zeigte sich, dass dieser eine ähnlich gute Vorhersage ermöglicht wie der komplexere Score. In *Tabelle 4* sind die Inzidenzen für Übelkeit bzw. Erbrechen beim Vorliegen von 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 Risikofaktoren dargestellt.

Tabelle 4: PONV-Inzidenzen beim Vorliegen von null bis fünf Risikofaktoren des Koivuranta-Scores

Koivuranta-Score	Übelkeit	Erbrechen
0	17%	7%
1	18%	7%
2	42%	17%
3	54%	25%
4	74%	38%
5	87%	61%

Auffallend ist, dass ca. die Hälfte der Patienten, die über Übelkeit klagten, auch erbrechen mussten. Wie in der Studie von Apfel et al. war der Anteil der weiblichen Patientinnen auch hier doppelt so hoch wie der der männlichen. Außerdem war die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern. Frauen waren auch öfter von schwerer Übelkeit betroffen und erhielten häufiger Antiemetika.

Die Autoren sind ebenfalls der Meinung, dass eine antiemetische Prophylaxe bei Patienten, mit einer hohen PONV-Wahrscheinlichkeit, indiziert ist. (Koivuranta et al., 1997)

Ein genauer Cut-off-Wert, ab dem Patienten als Hochrisiko-Patienten für PONV gelten und Antiemetika als Prophylaxe erhalten sollen, wurde nicht definiert.

Apfel et al. haben in einer weiteren Studie verschiedene Risikoscores auf ihre Validität und Praktikabilität untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die vereinfachten Vorhersagemodelle von Apfel et al. und Koivuranta et al. die beste Korrelation zwischen vorhergesagter und tatsächlicher PONV-Inzidenz zeigen und sich gut im klinischen Alltag nutzen lassen. Im Gegensatz dazu weichen die Vorhersagen von Palazzo und Evans, sowie von Sinclair et al. um ca. 30% von den tatsächlichen Inzidenzen ab. (Apfel et al., 2002a)

## 1.5 Fragestellung

In der 1997 veröffentlichten Studie von Koivuranta et al. wurden die Narkosen mit Thiopental oder Propofol eingeleitet und mit einem inhalativen Anästhetikum (meist Isofluran) aufrechterhalten. Alle Patienten wurden relaxiert und erhielten intraoperativ Opioide (meist Fentanyl). Postoperative Schmerzen wurden mittels nicht-steroidalen Analgetika, intramuskulärem oder intravenösem Oxycodon oder epiduralen Opioiden therapiert. (Koivuranta et al., 1997)

In der 1999 veröffentlichten Studie von Apfel et al. bekamen alle Patienten ein Benzodiazepin als Prämedikation. Die Narkosen wurden ebenfalls mit Thiopental eingeleitet und mit einem inhalativen Anästhetikum (Isofluran, Enfluran oder Sevofluran) aufrechterhalten. Den Patienten wurde Fentanyl oder Alfentanil zur Analgesie verabreicht. Postoperative Schmerzen wurden mit nicht-steroidalen Analgetika oder Opioiden (Oxycodon oder Tramadol) behandelt. (Apfel et al., 1999)  
In beiden Studien wurden Antiemetika nicht prophylaktisch, sondern nur bei Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen nach der Narkose gegeben.

In den meisten Krankenhäusern ist es heutzutage allerdings üblich, dass fast jeder Patient routinemäßig zumindest eine antiemetische Prophylaxe während seiner Narkose bekommt. Daher haben sich einige Fragen bezüglich der Aussagekraft und Sinnhaftigkeit der Risikoscores ergeben:

- Wie verändern sich die PONV-Inzidenzen, wenn prophylaktisch ein oder mehrere Antiemetika gegeben werden? Wie hoch ist der Anteil von klinisch relevantem PONV?
- Ist trotz antiemetischer Prophylaxe ein Unterschied der PONV-Inzidenzen zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten zu sehen und bleibt die Linearität zwischen den verschiedenen Risikogruppen so bestehen, wie sie von Apfel und Koivuranta gezeigt wurde?
- Ist die Nutzung der Risikoscores nach Apfel und Koivuranta sinnvoll, wenn bei jedem Patienten prophylaktisch Antiemetika gegeben werden?
- Sollen auch bei Patienten mit einem niedrigen Risiko prophylaktisch Antiemetika gegeben werden?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Daten, die Grundlage dieser Dissertation sind, wurden im Rahmen der P6NV-Studie gewonnen. Der vollständige Studientitel lautet:

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

Das Studiendesign ist randomisiert, kontrolliert, prospektiv und interventionell, sowie patienten- und beobachterverblindet. Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in folgenden Kliniken durchgeführt wird:

- Universitätsklinik Gießen und Marburg (UKGM), Standort Marburg
- Asklepios Klinikum Schwalmstadt
- Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen
- Ilmtalklinik GmbH, Klinik Mainburg
- Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen Trier

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg und die zuständige Hessische Datenschutzaufsichtsbehörde in Wiesbaden genehmigt. Das positive Ethikkommissionsvotum (Aktenzeichen: Studie 209/17) ist im Anhang zu finden. Im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) wurde die Studie unter der Identifikationsnummer DRKS00015272 registriert.

## 2.2 Hintergrund der Studie

In den meisten Kliniken erhalten Patienten während ihrer Narkose routinemäßig eine pharmakologische antiemetische Prophylaxe gemäß internen Leitlinien und SOPs (standard operating procedures). Jede antiemetische Intervention führt allerdings nur zu einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 26-30%, sodass eine Restinzidenz bleibt. (Apfel et al., 2004)

Während sich viele andere Studien mit den Wirkungen und Nebenwirkungen von Antiemetika beschäftigt haben, liegt der Schwerpunkt der P6NV-Studie auf der Integration einer P6-Akustimulation in ein bereits bestehendes antiemetisches Konzept. Der Pericardium-6-, kurz P6-, Akupunkturpunkt liegt distal am Unterarm zwischen den Sehnen des Musculus palmaris longus und des Musculus flexor carpi radialis und ist drei Patientenquerfinger vom Handgelenk entfernt (*Abbildung 2*). Eine 2015 veröffentlichte Cochrane-Review zeigt, dass diese nicht-pharmakologische Intervention eine mit konventionellen Antiemetika vergleichbare Wirksamkeit aufweist. (Lee et al., 2015a) Die in dieser Übersichtsarbeit analysierten Studien haben entweder die P6-Akupunktur mit Placebo oder einem Antiemetikum verglichen. Die P6NV-Studie ist die erste Studie, die die Kombination von P6-Akupunktur und pharmakologischer antiemetischer Prophylaxe in einem klinischen Setting untersucht. (Weber et al., 2022)



*Abbildung 2: Lokalisation des Akupunkturpunkts Pericardium 6 (kurz: P6) (©Weber)*

### 2.3 Ziel der Studie

Das Hauptziel der P6NV-Studie ist zu untersuchen, ob die Kombination einer P6-Akupunktur und die Gabe eines oder mehrerer Antiemetika im Vergleich zur alleinigen pharmakologischen Prophylaxe zu einer Reduktion der PONV-Inzidenzen führt. Weitere sekundäre Endpunkte sind zum Beispiel die Schwere von PONV anhand der PONV Intensity Scale (PIS) nach Wengritzky, die Patientenzufriedenheit anhand der Patientenbeurteilung der perioperativen Phase (PPP33-Fragebogen) und Nebenwirkungen von Antiemetika (PON-F-Fragebogen). (Weber et al., 2019b)

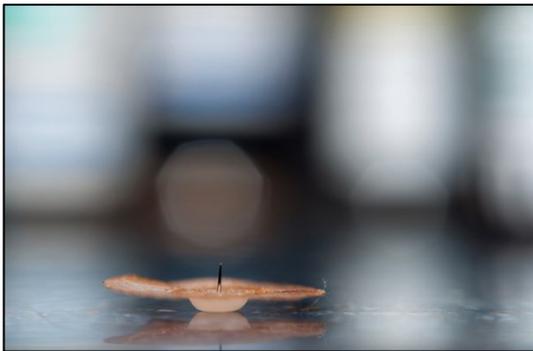
### 2.4 Ablauf der Studie

Die Doktoranden und Studienmitarbeiter suchen in den Prämedikationsambulanzen der teilnehmenden Kliniken anhand der Ein- und Ausschlusskriterien Patienten heraus, die potentiell an der Studie partizipieren können und erklären ihnen den Studienablauf.

Falls nichts gegen die Teilnahme an der Studie spricht und der Patient einwilligt, werden die Einwilligungserklärung und der Prämedikationsbogen zusammen mit dem Patienten ausgefüllt und ein Randomisierungsumschlag an das Narkoseprotokoll geheftet. Dieser enthält alle weiteren, für die Studie notwendigen Dokumente der Case Report Forms (CRF) inklusive der Studien-ID zur Pseudonymisierung der Teilnehmer. Außen am Umschlag ist der Prophylaxebogen befestigt. Auf diesem soll der Anästhesist vor Einleitung der Narkose und bevor er den Randomisierungsumschlag öffnet, die für den Patienten vorgesehene intraoperative antiemetische Prophylaxe, welche aus sieben verschiedenen Antiemetika und/oder einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) bestehen kann, sowie eine eventuelle Bedarfsmedikation für den Aufwachraum, dokumentieren. Hierbei ist der Anästhesist komplett frei in seiner Entscheidung, da es im Rahmen der Studie keine Vorgaben bezüglich der Auswahl der pharmakologischen Prophylaxe oder der Narkoseführung gibt. Auch erfolgt hier eine Kontrolle, ob der Patient bereits präoperativ Übelkeit empfindet und ob er formal nüchtern ist.

Erst nach der Narkoseeinleitung wird der Randomisierungsumschlag geöffnet und gegebenenfalls eine P6-Akupunktur durchgeführt, falls der Patient zur Interventionsgruppe gehört. Dadurch soll gewährleistet werden, dass der Patient weiterhin verblindet bleibt und bei der späteren Befragung nicht weiß, ob er tatsächlich eine Akupunktur erhalten hat. Auch soll dadurch einer Verfälschung der Daten vorgebeugt werden, da sich der Anästhesist vor Kenntnis des Randomisierungsergebnisses für eine medikamentöse PONV-Prophylaxe entscheiden muss.

Für die Akupunktur werden Seirin® New Pyonex Dauerakupunkturnadeln (Länge 1,5mm) genutzt (*Abbildung 3*). Die P6-Akupunktur erfolgt, wenn möglich, an beiden Unterarmen und wird für die gesamte Narkosedauer dort belassen.



*Abbildung 3: Seirin® New Pyonex Dauerakupunkturnadeln (Länge 1,5mm) (©Weber)*

Für die korrekte Ermittlung des P6-Punktes gibt es auf der Rückseite des Prophylaxebogens bei den allgemeinen Hinweisen zur Durchführung der Studie eine Abbildung der genauen P6-Lokalisation (*Abbildung 2*). Für weitergehende Fragen ist dort ebenfalls die Telefonnummer des Studientelefons angegeben.

Patienten der Kontrollgruppe erhalten keine Akupunktur.

Als nächstes wird ein Patientenetikett über das Randomisierungsergebnis geklebt, damit der Studienmitarbeiter, der später die Befragung durchführt, nicht entblindet wird.

Während der Operation wird der Narkosebogen ausgefüllt und sowohl die Patienten aus der Kontroll- als auch aus der Interventionsgruppe erhalten die vorher festgelegte antiemetischen Prophylaxe. Auf dem Narkosebogen werden die Operations- & Narkosedauer, Fachabteilung, Eingriffsart (offen oder laparoskopisch), Lagerung und

eine eventuelle Prämedikation mit Midazolam notiert. Auch die Narkoseführung wird genauer beschrieben. Hierzu werden Angaben zum Atemweg, zur Narkoseart (TIVA oder Inhalationsnarkose) sowie zur Verwendung von Hypnotika, Opioiden, Nicht-Opioid-Analgetika, Muskelrelaxantien und Antiemetika gemacht. Ebenfalls werden die Durchführung einer Regionalanästhesie und Infusionstherapie, der Blutverlust und sonstige Maßnahmen, wie die Gabe von Vasokonstriktoren oder Antagonisten, Anlage einer Magensonde oder eines Dauerkatheters beschrieben.

Bei einem erneuten Kontrollpunkt am Ende des Narkosebogens soll angegeben werden, ob und wenn ja, warum von der geplanten Prophylaxe abgewichen wurde. Kurz vor Narkoseende werden die Akupunkturnadeln entfernt und sowohl bei der Interventions- als auch bei der Kontrollgruppe undurchsichtige Pflaster auf den P6-Punkt angebracht, um eine Verblindung der Patienten und Untersucher auch nach der Operation zu gewährleisten.

Abbildung 4 zeigt schematisch den Ablauf bis zum Narkoseende.

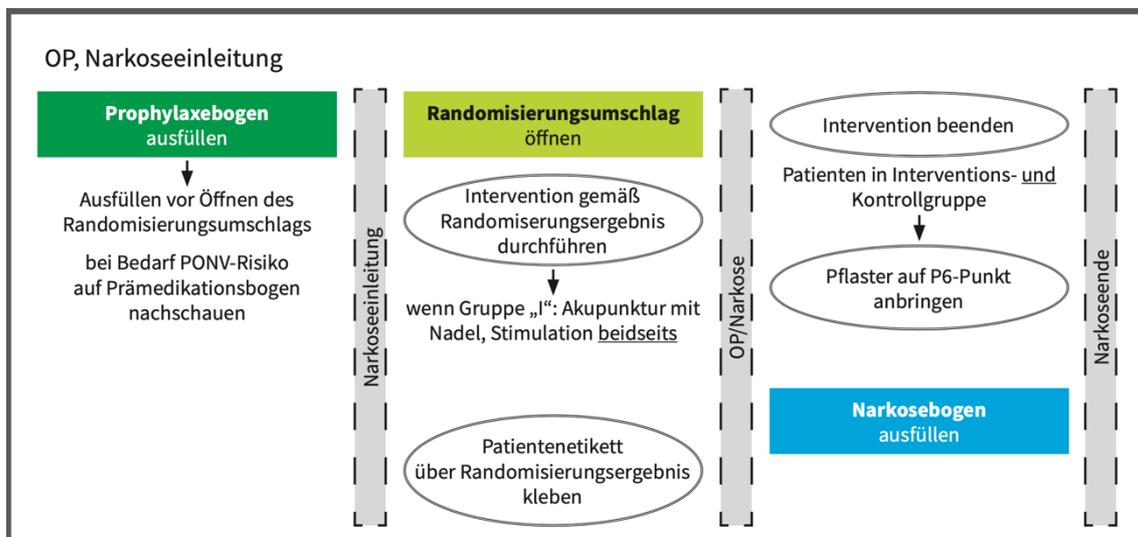


Abbildung 4: Schematischer Studienablauf von Narkoseeinleitung bis Narkoseende

Der Patient wird dann zusammen mit allen Studiendokumenten an das Personal des Aufwachraums übergeben. Diese sollen dem Patienten zwei Stunden postoperativ bzw. vor Verlegung auf die Peripherstation vier Fragen von der modifizierten PONV Intensity Scale (mPIS) stellen (Abbildung 5). Diese stellt eine, ins Deutsche übersetzte, Kombination der PONV Intensity Scale (PIS) von Wengritzky et al. (Wengritzky et al.,

2010) und der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles et al. (Myles and Wengritzky, 2012) dar.

PIS	
D10 Litten Sie unter Würgen und Erbrechen? (Episoden <5min = 1x)	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> 1x <input type="radio"/> 2x <input type="radio"/> ≥3x
D11 Hatten Sie ein Übelkeitsgefühl (ein flaes Gefühl im Magen oder den schwachen Drang, sich übergeben zu müssen)? <b>Wenn ja</b> , hat Sie dieses Gefühl im „Alltag“ beeinträchtigt (wie z.B. beim Aufstehen, bei Bewegungen im Bett, beim Umhergehen oder beim Essen und/oder Trinken)?	<input type="radio"/> überhaupt nicht <input type="radio"/> manchmal <input type="radio"/> oft oder meistens <input type="radio"/> die ganze Zeit
D12 War Ihre Übelkeit am ehesten: <input type="radio"/> durchgehend vorhanden <input type="radio"/> variierend	D13 Wie lange litten Sie insgesamt unter Übelkeit: <input type="text"/> Stunden

Abbildung 5: Im Studienfragebogen genutzte modifizierte Version der PONV Intensity Scale (mPIS)

Außerdem werden auf diesem Bogen auch die Gesamtaufenthaltszeit im Aufwachraum, eine eventuelle Gabe von Antiemetika, Opioiden, Nicht-Opioid-Analgetika oder Lokalanästhetika, sowie postoperative Symptome, wie Hypotonie, Hypoxämie, Shivering, Agitation oder Schmerzen angegeben.

Am ersten postoperativen Tag suchen die Studienmitarbeiter den Patienten auf der Peripherstation auf und bitten ihn die Patientenfragebögen auszufüllen. Es sollen erneut die vier Fragen der modifizierten PONV Intensity Scale (mPIS) sowie die Fragebögen zu Nebenwirkungen von Antiemetika (PON-F) und der perioperativen Lebensqualität (PPP33, Patientenbewertung der perioperativen Phase) beantwortet werden. Falls innerhalb der ersten 24 Stunden nach Entlassung aus dem Aufwachraum die Gabe von Antiemetika erforderlich war, wird diese auf dem Peripherstationsbogen eingetragen.

Nachdem alle Dokumente vollständig ausgefüllt wurden, werden die Unterlagen vom Studienpersonal eingesammelt. Auf dem Abschlussbogen wird notiert, ob die Studienteilnahme vorzeitig beendet wurde und ob die Dokumentation vollständig ist. Im Anschluss werden sämtliche Studienbögen in eine Online-Datenbank ([www.online.uni-marburg.de/p6nv](http://www.online.uni-marburg.de/p6nv)) eingegeben.

Sowohl der Patient als auch der Untersucher sind während des gesamten Erhebungszeitraums verblindet.

## 2.5 Patientenrekrutierung

### 2.5.1 Einschlusskriterien

- Patient ist über 18 Jahre alt
- Patient ist einwilligungsfähig
- Es besteht eine ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache, sodass ohne Übersetzer eine medizinische Anamnese und eine postoperative Befragung durchgeführt werden können.
- Eingriff in Allgemeinanästhesie

### 2.5.2 Ausschlusskriterien

- Patient erhielt in den letzten 4 Wochen eine Chemotherapie oder antineoplastische Therapie oder Radiojodtherapie
- Aktuell bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit
- Bestehende dementielle Erkrankung
- Patient hat bereits an der Studie teilgenommen oder nimmt aktuell an einer weiteren Studie teil oder hat unmittelbar vorher an einer Studie teilgenommen
- Bestehende Apoplexie mit Residuum
- Das Operationsgebiet bzw. die Operation betreffend:
  - Operationsgebiet am Unterarm
  - Infektion am Unterarm vorhanden
  - Hautläsion am Unterarm vorhanden
  - Lymphödem der oberen Extremität (z.B. bei Z.n. Lymphadenektomie) vorhanden
  - Ambulante Operation
- Alleiniges Regionalverfahren als Narkoseform

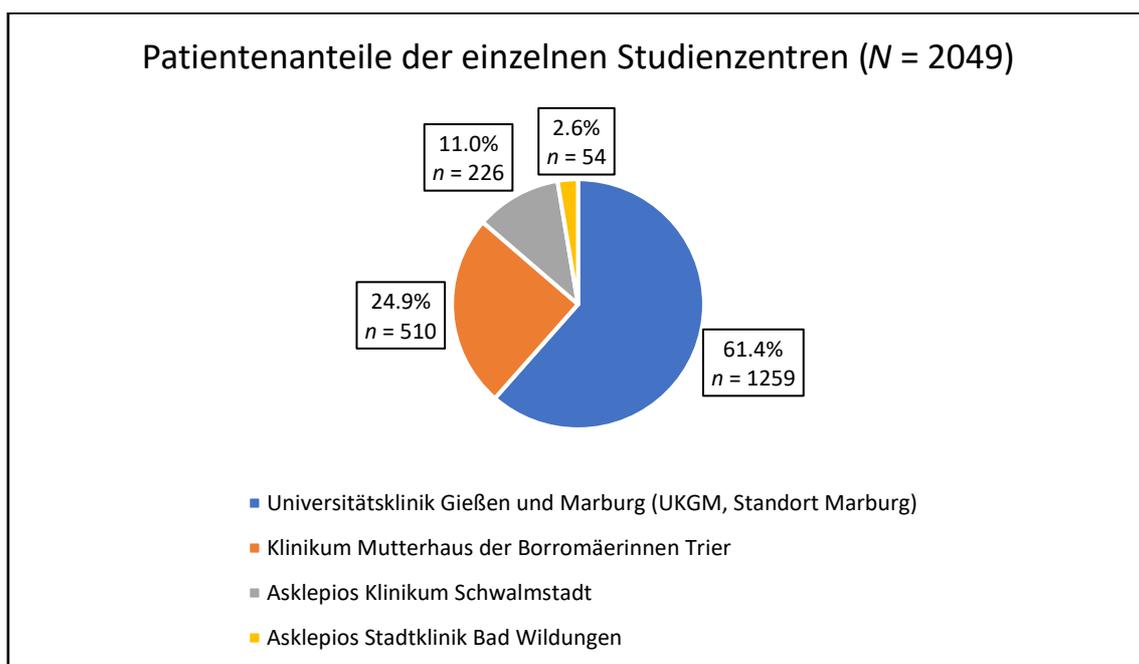
## 2.6 Einschlussbaum

Die Daten, die als Grundlage für diese Arbeit dienen, wurden in einem Zeitraum von 24 Monaten von Oktober 2018 bis Oktober 2020 in der Regelbetriebszeit erhoben und umfassten anfänglich 2347 Patienten.

Wie im Einschlussbaum (*Abbildung 7*) ersichtlich wird, wurden Patienten ausgeschlossen, die einen unvollständigen Risikoscore aufwiesen und die keine antiemetische Prophylaxe erhalten haben. Auch wurden Patienten mit unvollständigen mPIS-Abfragen im Aufwachraum oder auf Station nicht ausgewertet. Nicht berücksichtigt wurden ebenfalls Patienten, bei denen bestimmte demographische Parameter fehlten.

Die finale Stichprobengröße umfasst insgesamt  $N=2049$  Patienten.

Der Großteil, nämlich 61.4% ( $n = 1259$ ), wurde in der Universitätsklinik Gießen und Marburg (UKGM, Standort Marburg) rekrutiert. 24.9% ( $n = 510$ ) stammen aus dem Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen Trier und 11.0% ( $n = 226$ ) aus dem Asklepios Klinikum Schwalmstadt. Die Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen rekrutierte lediglich 2.6% ( $n = 54$ ). Von der Klinik Mainburg der Ilmtalklinik GmbH wurden für diese Auswertung keine Patienten analysiert. (*Abbildung 6*)



*Abbildung 6: Patientenanteile der einzelnen Studienzentren*

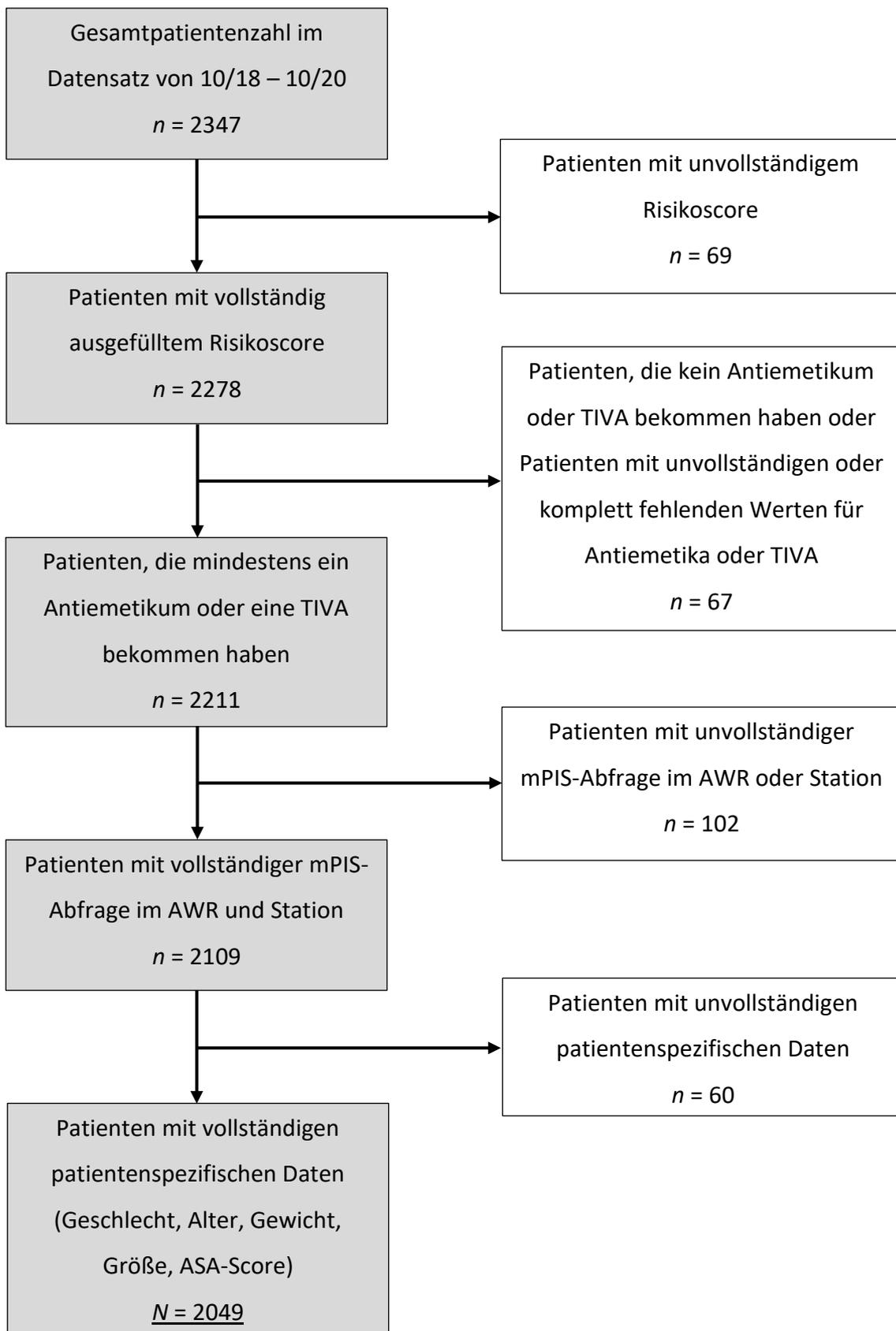


Abbildung 7: Einschlussbaum

## 2.7 Datensatz der P6NV-Studie

Der primäre Endpunkt der P6NV-Studie ist, wie weiter oben beschrieben, die Frage, ob die Kombination einer P6-Akupunktur und die Gabe eines oder mehrerer Antiemetika im Vergleich zur alleinigen pharmakologischen Prophylaxe zu einer Reduktion der PONV-Inzidenzen führt.

Die für diese Dissertation durchgeführten Analysen sind also Zweitauswertungen der im Rahmen der P6NV-Studie gewonnenen Daten.

Der Datensatz der Studie eignet sich äußerst gut für die Fragestellungen dieser Arbeit. Zum einen wurde eine große Anzahl verschiedener Patienten unterschiedlicher Fachrichtungen eingeschlossen.

Zum anderen konnten beim Großteil der Patienten der Apfel- und Koivuranta-Score durch die präoperative Erhebung der Anzahl zutreffender Risikofaktoren berechnet werden. Auch die PONV-Inzidenzen ließen sich gut analysieren, da sowohl im Aufwachraum als auch auf Station die modifizierte PONV Intensity Scale (mPIS) abgefragt wurde.

Der wichtigste Punkt ist allerdings, dass fast alle im Rahmen der Studie untersuchten Patienten irgendeine Form der antiemetischen Prophylaxe erhalten haben und somit für diese Datenanalyse genutzt werden konnten.

Auch die Tatsache, dass circa die Hälfte der Studienpatienten zusätzlich zur standardmäßigen, medikamentösen antiemetischen Prophylaxe eine P6-Akupunktur erhalten hat, ist für die Beantwortung der oben genannten Fragestellungen nicht hinderlich. Die P6-Stimulation wurde bei den Analysen für diese Dissertation nicht weiter berücksichtigt, da sie, selbst wenn die Akupunktur sehr effektiv wäre, lediglich als eine weitere antiemetische Prophylaxe anzusehen ist, die das Basisrisiko des Patienten weiter absenken würde.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit ist die Studie noch nicht beendet und der primäre Endpunkt noch nicht ausgewertet. Daher kann aktuell keine Aussage zur Effektivität der P6-Akupunktur gemacht werden.

## 2.8 PONV Intensity Scale (PIS)

Die PONV Intensity Scale wurde im Jahre 2010 von Wengritzky et al. entwickelt, um klinisch relevantes PONV detektieren und von milden, transienten Symptomen unterscheiden zu können. (Wengritzky et al., 2010)

Dazu werden dem Patienten postoperativ vier Fragen gestellt. Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit von Erbrechen bzw. Würgen (Q1), sowie die Schwere (Q2), Art (Q3) und Dauer (Q4) der Übelkeit. In *Abbildung 8* ist zu erkennen, dass die Antworten verschiedene Ausprägungsgrade der jeweiligen Frage darstellen. Es wird also nicht binär (ja/nein), sondern nach der Intensität der Symptome gefragt und diese Antworten werden mit bestimmten Punktwerten versehen. Klinisch relevantes PONV wird von den Autoren als ein Gesamtpunktwert von 50 oder mehr definiert. Dieser Wert entsteht durch Multiplikation des höchsten Punktwertes von Frage 1 (Q1) oder Frage 2 (Q2) mit dem Punktwert von Frage 3 (Q3) und der Dauer der Übelkeit in Stunden (Q4). Falls der Patient in der ersten Frage (Q1) allerdings schon einen Wert von 50 erreicht, also mindestens drei Mal erbrochen oder gewürgt hat, werden diese 50 Punkte als Gesamtpunktzahl gewertet. Mehrmaliges Würgen oder Erbrechen innerhalb eines kurzen Zeitraums, beispielsweise innerhalb von fünf Minuten, wird als eine Episode gezählt.

In besagter Studie litten 18% der Teilnehmer unter klinisch relevantem PONV. Dies ging mit einer verzögerten Genesung sowie einem erhöhten Bedarf an Antiemetika einher.

Assessment	Score
<b>A. At 6 hours after surgery (or time of discharge if after ambulatory surgery)</b>	
Q1 Have you vomited or had dry-retching*? a) No b) Once or twice c) Three or more times	0 2 50
Q2 Have you experienced a feeling of nausea (“ <i>an unsettled feeling in the stomach and slight urge to vomit</i> ”)? If yes, has your feeling of nausea interfered with activities of daily living, such as being able to get out of bed, being able to move about freely in bed, being able to walk normally or eating and drinking? a) No b) Sometimes c) Often or most of the time d) All of the time	0 1 2 25
Q3 Has your nausea been mostly: a) varying (“ <i>comes and goes</i> ”)? b) constant (“ <i>is nearly or almost always present</i> ”)?	1 2
Q4 What was the duration of your feeling of nausea (in hours [whole or fraction])?	___ . ___ h
For Part A, if answer to Q1 = c), score A = 50; otherwise, select the highest score of Q1 or Q2, then multiply x Q3 x Q4	PONV intensity score (0-6 h) <b>A =</b>
*Count distinct episodes: several vomits or retching events occurring over a short time frame, say 5 min, should be counted as one vomiting/dry-retching episode; multiple episodes require distinct time periods without vomiting/dry-retching	

Abbildung 8: PONV Intensity Scale von Wengritzky et al.

## 2.9 Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS)

Die Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) wurde zwei Jahre später als Überarbeitung der originalen PONV Intensity Scale (PIS) von Myles et al. veröffentlicht. Als Grundlage für die SPIS diente die bereits für die Entwicklung der PIS durchgeführte Studie aus dem Jahre 2010.

Das Ziel der Autoren bestand darin, ein Instrument zur Detektion von klinisch relevantem PONV zu entwickeln, welches einfacher anwendbar ist als die PIS.

Anders als bei der PIS werden bei der SPIS nur die ersten beiden Fragen, also die Häufigkeit des Erbrechens bzw. Würgens (Q1) und die Schwere der Übelkeit (Q2) analysiert. In *Abbildung 9* ist zu erkennen, dass wie bei der Originalpublikation die Antworten verschiedene Ausprägungsgrade der jeweiligen Frage darstellen. Der Gesamtpunktwert wird durch Addition der Punktwerte beider Fragen errechnet.

Klinisch relevantes PONV wird von den Autoren als ein Gesamtpunktwert von 5 oder mehr definiert.

Ca. 20% der Teilnehmer litten unter klinisch relevantem PONV. Dies ging ebenfalls mit einer verzögerten Genesung und einem erhöhten Bedarf an Antiemetika einher.

(Myles and Wengritzky, 2012)

<p>Q1. Have you vomited or had dry-retching*?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>0. No</li><li>1. Once</li><li>2. Twice</li><li>3. Three or more times</li></ol> <p>Q2. Have you experienced a feeling of nausea (“<i>an unsettled feeling in the stomach and slight urge to vomit</i>”)? If yes, has your feeling of nausea interfered with activities of daily living, such as being able to get out of bed, being able to move about freely in bed, being able to walk normally, or eating and drinking?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>0. Not at all</li><li>1. Sometimes</li><li>2. Often or most of the time</li><li>3. All of the time.</li></ol> <p>To calculate the PONV Impact Scale score, add the numerical responses to questions 1 and 2. A PONV Impact Scale score of <math>\geq 5</math> defines clinically important PONV.</p> <hr/> <p><small>*count distinct episodes: several vomits or retching events occurring over a short time frame, say 5 min, should be counted as one vomiting/dry-retching episode; multiple episodes require distinct time periods without vomiting/dry-retching.</small></p>
--

Abbildung 9: Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale von Myles et al.

## 2.10 Fallzahlkalkulation

Zur Berechnung der benötigten Fallzahl wird von einer PONV-Inzidenz von 25% ausgegangen. Laut einer Metaanalyse von Lee et al. kann eine P6-Stimulation die PONV-Inzidenz um ca. 30% senken (RRR). (Lee et al., 2015a) Mithilfe des Exakten Tests nach Fischer kann mit einer Fallzahl von je 1503 Patienten für die Interventionsgruppe und für die Kontrollgruppe bei einem  $\alpha$  von 0.05 eine Power von 0.80 erreicht werden. Mit einem Sicherheitsaufschlag von circa 15% werden daher 3500 (2x1750) volljährige Patienten, die eine Allgemeinanästhesie erhalten und mindestens 24 Stunden stationär im Krankenhaus behandelt werden, eingeschlossen. (Weber et al., 2019a) Die Daten, die als Grundlage für diese Arbeit dienen, wurden in einem Zeitraum von 24 Monaten von Oktober 2018 bis Oktober 2020 in der Regelbetriebszeit erhoben. Die Studie ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht beendet.

## 2.11 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten aus der Studiendatenbank ([www.online.uni-marburg.de/p6nv](http://www.online.uni-marburg.de/p6nv)) erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (Version 29.0.1.0).

Bei der deskriptiven Auswertung des Patientenkollektivs wurden absolute und relative Zahlen angegeben. Außerdem wurden Mittelwerte (*M*), Standardabweichungen (*SD*), Median (*Mdn*) sowie Minimum und Maximum berechnet.

Die Einteilung in die sieben Risikogruppen erfolgte durch Summierung der zutreffenden Risikofaktoren, die im Rahmen des Prämedikationsgespräches abgefragt wurden. Traf keiner der abgefragten Risikofaktoren zu, so wurde der Patient der Risikogruppe „Null“ zugeteilt. Erfüllte ein Studienteilnehmer alle sechs Risikofaktoren, so gehörte er zur Risikogruppe „Sechs“. Es wurde graphisch überprüft, ob sich die Studiendaten einer Normalverteilung annähern.

Der Koivuranta-Score wurde gemäß der Originalpublikation durch Summierung der Risikofaktoren „weibliches Geschlecht“, „PONV-Anamnese“, „OP-Dauer >60 Minuten“, „Nichtraucher“ und „Anamnese von Reiseübelkeit“ berechnet. Somit ergaben sich insgesamt sechs Risikogruppen (Minimum: „Null“, Maximum: „Fünf“) nach Koivuranta et al.

Analog wurde der Apfel-Score durch Summierung der Risikofaktoren „weibliches Geschlecht“, „Anamnese von PONV oder Reisekrankheit“, „Nichtraucher“ und „Erwartete postoperative Opioidgabe“ berechnet. Dadurch ergaben sich fünf Risikogruppen (Minimum: „Null“, Maximum: „Vier“) nach Apfel et al.

Die Anzahl der verabreichten Antiemetika während der Narkose sowie die postoperative Opioidgabe wurden durch Addition berechnet und als absolute und relative Zahlen dargestellt.

Die PONV-Inzidenzen wurden getrennt nach „Übelkeitsgefühl“ und „Würgen und Erbrechen“ im Aufwachraum und auf Station als absolute und relative Zahlen dargestellt.

Mithilfe von Kreuztabellen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten aufgeteilt nach Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren nach Koivuranta et al. bzw. Apfel et al. abgebildet.

Hierbei ist anzumerken, dass sich die Inzidenzen nicht auf die Grundgesamtheit aller untersuchten Patienten beziehen, sondern nur auf die jeweilige Risikogruppe.

Da es sich um ordinale Variablen handelt, wurden die Zusammenhänge zwischen den Vorhersagescores und den PONV-Inzidenzen mittels Kendalls tau- $b$  berechnet.

Bei Signifikanzwerten von  $p < .05$  wurde von einem signifikanten Zusammenhang ausgegangen.

Ein Kendalls tau- $b < .3$  entspricht einer schwachen Korrelation.

Im Bereich zwischen  $b = .3$  bis  $b = .5$  spricht man von einem moderaten Zusammenhang.

Ab Kendalls tau- $b > .5$  liegt ein starker Zusammenhang vor.

Zur Berechnung von klinisch relevantem PONV wurde die Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles et al. (*Abbildung 9*) angewendet.

Diese Ergebnisse wurden ebenfalls als absolute und relative Zahlen mithilfe von Kreuztabellen aufgeteilt nach Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren nach Koivuranta et al. bzw. Apfel et al. abgebildet. Um den Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen zu bestimmen, wurde erneut Kendalls tau- $b$  berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden die erhobenen Daten von 2049 rekrutierten Patienten berücksichtigt.

Davon waren 62.8% ( $n = 1286$ ) weiblich und 37.2% ( $n = 763$ ) männlich.

Anhand der Altersverteilung zeigt sich ein medianes Alter von  $Mdn = 55$  Jahren. Der Durchschnitt der Stichprobe bezogen auf das Alter lag bei  $M = 53.36$  Jahren ( $SD = 15.67$ ). Der jüngste Patient war 18 Jahre alt und der älteste 89 Jahre.

Durchschnittlich wogen die Patienten  $M = 80.31$  kg ( $SD = 18.64$ ). Der Median der Gewichtsverteilung lag bei  $Mdn = 78$  kg. Der leichteste Patient wies ein Körpergewicht von 40 kg auf. Der schwerste Patient wog 195 kg.

Im Studienkollektiv zeigte sich eine mediane Körpergröße von 170cm. Der Mittelwert betrug  $M = 170.61$  ( $SD = 9.2$ ). Der kleinste Studienteilnehmer war 110 cm groß, der größte Patient 207 cm.

Im Median gehörten die Patienten zur ASA-Klasse 2. 21.8% ( $n = 447$ ) wurden der ASA-Klasse 1, 57.1% ( $n = 1169$ ) der ASA-Klasse 2, 20.8% ( $n = 427$ ) der ASA-Klasse 3 und 0.3% ( $n = 6$ ) der ASA-Klasse 4 zugeteilt. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Charakteristika des Patientenkollektivs

<b>Patientenkollektiv der P6NV-Studie (N=2049)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	763 (37.2%)
Weiblich	1286 (62.8%)
<b>Alter [in Jahren]</b>	
Median	55
Mittelwert (SD)	53.36 (15.67)
Minimum	18
Maximum	89
<b>Größe [in cm]</b>	
Median	170
Mittelwert (SD)	170.61 (9.2)
Minimum	110
Maximum	207
<b>Gewicht [in kg]</b>	
Median	78
Mittelwert (SD)	80.31 (18.64)
Minimum	40
Maximum	195
<b>ASA-Klassifikation</b>	
Median	2
1	447 (21.8%)
2	1169 (57.1%)
3	427 (20.8%)
4	6 (0.3%)

### 3.2 Risikoprofil

Im Rahmen des Informationsgesprächs bezüglich der P6NV-Studie in den Prämedikationsambulanzen wurde unter anderem ein PONV-Risikoprofil für jeden Patienten erstellt. Es wurden insgesamt sechs Risikofaktoren abgefragt, die eine Kombination der Apfel- und Koivuranta-Scores darstellen. (Abbildung 10)

A06 Risikoprofil		
a weibliches Geschlecht	<input type="checkbox"/> ja 1	<input type="checkbox"/> nein 0
b PONV-Anamnese	<input type="checkbox"/> ja 1	<input type="checkbox"/> nein 0
c Anamnese von Reiseübelkeit	<input type="checkbox"/> ja 1	<input type="checkbox"/> nein 0
d Nichtraucher	<input type="checkbox"/> ja 1	<input type="checkbox"/> nein 0
e erwartete postoperative Opioidgabe	<input type="checkbox"/> ja 1	<input type="checkbox"/> nein 0
f OP-Dauer >60 Minuten	<input type="checkbox"/> ja 1	<input type="checkbox"/> nein 0

Abbildung 10: Risikoprofil der P6NV-Studie

62.8% ( $n = 1286$ ) der Patienten waren weiblich und 71.2% ( $n = 1458$ ) waren Nichtraucher.

25.8% ( $n = 529$ ) litten bereits bei vorausgegangenen Operationen unter Übelkeit oder Erbrechen.

23.8% ( $n = 487$ ) haben schon einmal Reiseübelkeit verspürt.

Bei 73.8% ( $n = 1512$ ) wurde eine postoperative Opioidgabe und bei 71.4% ( $n = 1464$ ) eine Operationsdauer über eine Stunde erwartet. (Tabelle 6)

Tabelle 6: Häufigkeiten des Vorliegens von Risikofaktoren

<b>Risikofaktoren (N=2049)</b>	
<b>Weibliches Geschlecht</b>	
Ja	1286 (62.8%)
Nein	763 (37.2%)
<b>Nichtraucher</b>	
Ja	1458 (71.2%)
Nein	591 (28.8%)
<b>PONV-Anamnese</b>	
Ja	529 (25.8%)
Nein	1520 (74.2%)
<b>Anamnese von Reiseübelkeit</b>	
Ja	487 (23.8%)
Nein	1562 (76.2%)
<b>Erwartete postoperative Opioidgabe</b>	
Ja	1512 (73.8%)
Nein	537 (26.2%)
<b>OP-Dauer &gt; 60 Minuten</b>	
Ja	1464 (71.4%)
Nein	585 (28.6%)

### 3.3 Einteilung in Risikogruppen

Durch die Abfrage der sechs Risikofaktoren (*Abbildung 10*) konnten die Patienten in sieben Risikogruppen eingeteilt werden.

1.7% ( $n = 34$ ) der Patienten erfüllten keinen der sechs abgefragten Risikofaktoren, sodass sie zur „Risikogruppe Null“ zugeteilt wurden.

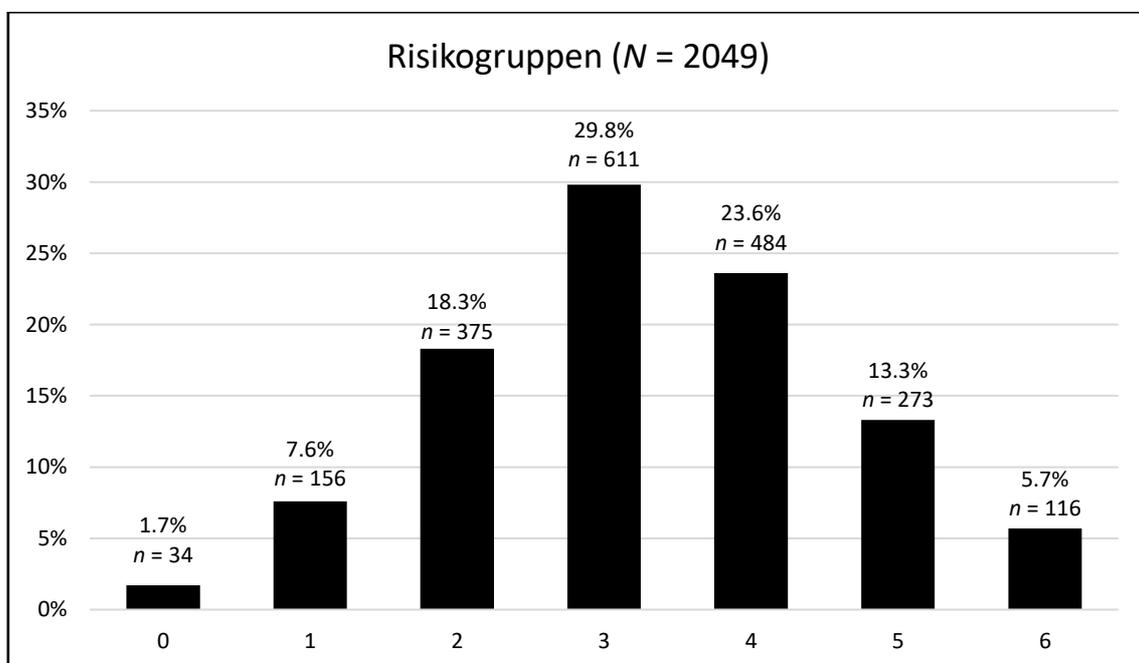
Bei 7.6% ( $n = 156$ ) traf ein Risikofaktor zu und bei 18.3% ( $n = 375$ ) trafen zwei Risikofaktoren zu.

Der Großteil der Patienten, nämlich 29.8% ( $n = 611$ ), wiesen insgesamt drei Risikofaktoren auf.

Die zweitgrößte Gruppe mit 23.6% ( $n = 484$ ) erfüllten vier Risikofaktoren.

Bei 13.3% ( $n = 273$ ) der Patienten trafen fünf Risikofaktoren zu und bei 5.7% ( $n = 116$ ) alle sechs abgefragten Risikofaktoren.

In *Abbildung 11* ist die Einteilung der Patienten in Risikogruppen als Säulendiagramm dargestellt. Anhand der Grafik ist ersichtlich, dass sich die Daten an eine Normalverteilung annähern.



*Abbildung 11: Grafische Darstellung der Risikogruppen*

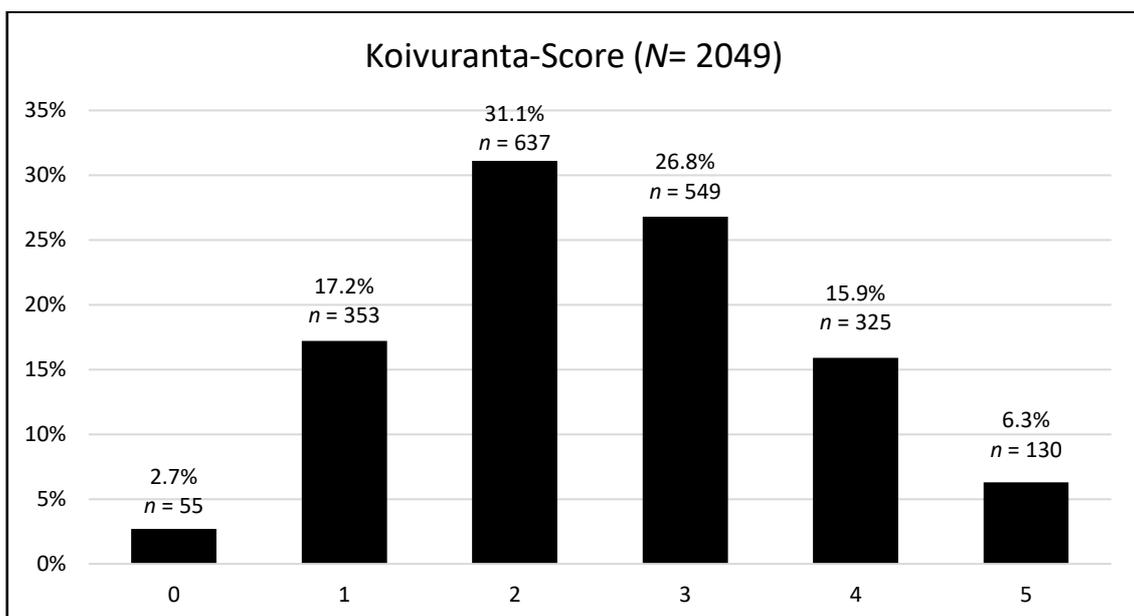
### 3.4 Berechnung des Koivuranta-Scores und Apfel-Scores für das Studienkollektiv

Für der Stichprobe  $N = 2049$  wurden gemäß *Tabelle 2* der Koivuranta-Score berechnet. In *Tabelle 7* ist zu erkennen, dass 2.7% ( $n = 55$ ) der Patienten einen Koivuranta-Score von null, 17.2% ( $n = 353$ ) einen Wert von eins, 31.1% ( $n = 637$ ) einen Wert von zwei, 26.8% ( $n = 549$ ) einen Wert von drei, 15.9% ( $n = 325$ ) einen Wert von vier und 6.3% ( $n = 130$ ) einen Punktwert von fünf aufwiesen. Der Modus, also der häufigste Wert, liegt bei  $Mo = 2$ .

In *Abbildung 12* ist erkennbar, dass sich die Daten an eine Normalverteilung annähern.

*Tabelle 7: Koivuranta-Score des Studienkollektivs*

Koivuranta-Score	Absolute Häufigkeiten ( $N = 2049$ )	Relative Häufigkeiten
0	$n = 55$	2.7%
1	$n = 353$	17.2%
2	$n = 637$	31.1%
3	$n = 549$	26.8%
4	$n = 325$	15.9%
5	$n = 130$	6.3%



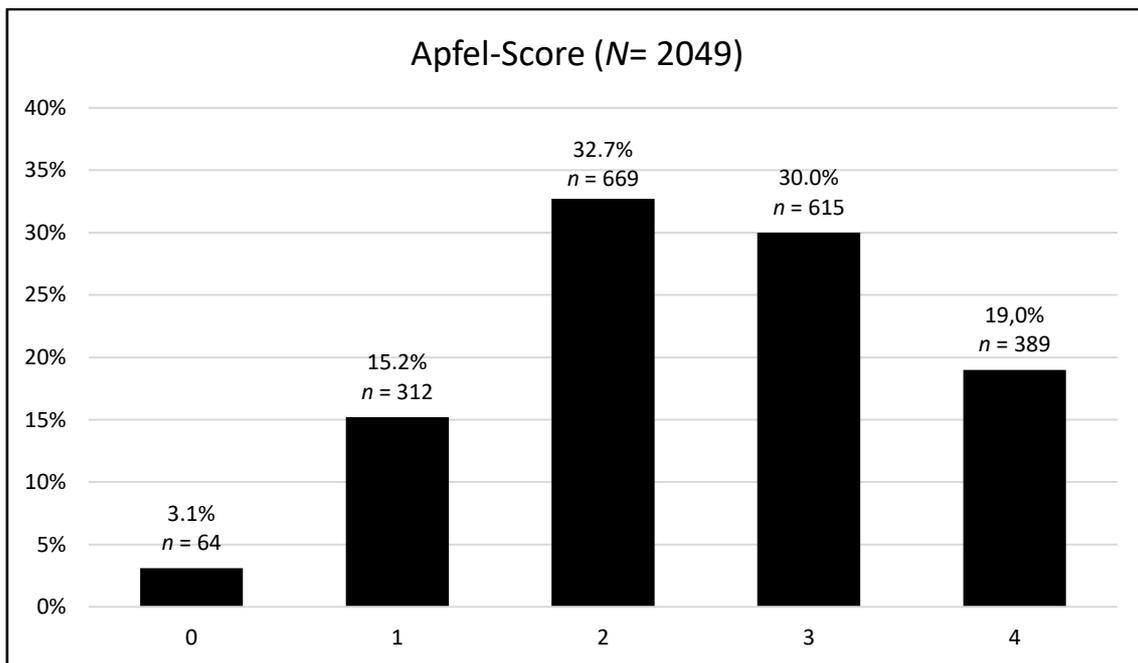
*Abbildung 12: Grafische Darstellung des Koivuranta-Scores des Studienkollektivs*

Analog wurde bei der Stichprobe  $N = 2049$  der Apfel-Score ermittelt.

In *Tabelle 8* und *Abbildung 13* ist ersichtlich, dass 3.1% ( $n = 64$ ) der Patienten einen Apfel-Score von null, 15.2% ( $n = 312$ ) einen Wert von eins, 32.7% ( $n = 669$ ) einen Wert von zwei, 30.0% ( $n = 615$ ) einen Wert von drei und 19.0% ( $n = 389$ ) einen Punktwert von vier aufwiesen. Der häufigste Wert liegt ebenfalls bei  $Mo = 2$ .

*Tabelle 8: Apfel-Score des Studienkollektivs*

Apfel-Score	Absolute Häufigkeiten ( $N = 2049$ )	Relative Häufigkeiten
0	$n = 64$	3.1%
1	$n = 312$	15.2%
2	$n = 669$	32.7%
3	$n = 615$	30.0%
4	$n = 389$	19.0%



*Abbildung 13: Grafische Darstellung des Apfel-Scores des Studienkollektivs*

### 3.5 PONV-Prophylaxe während der Narkose

Im Durchschnitt dauerte die Narkose  $M = 2$  Stunden 13 Minuten ( $SD = 1$  Stunde 17 Minuten). Die durchschnittliche Operationszeit von Hautschnitt bis Hautnaht betrug  $M = 1$  Stunde 24 Minuten ( $SD = 1$  Stunde 2 Minuten).

In *Tabelle 9* ist die Anzahl der intraoperativ gegebenen Antiemetika dargestellt. In den meisten Fällen, nämlich bei 79.5% ( $n = 1628$ ), wurden zwei Antiemetika verabreicht. Bei den Patienten, die in *Tabelle 9* keine Antiemetika während der Narkose erhalten haben, wurde eine TIVA mit Propofol als antiemetische Intervention durchgeführt.

*Tabelle 9: Anzahl intraoperativ gegebener Antiemetika*

Anzahl Antiemetika	Absolute Häufigkeiten ( $N = 2049$ )	Relative Häufigkeiten
0	$n = 63$	3.0%
1	$n = 291$	14.2%
2	$n = 1628$	79.5%
3	$n = 65$	3.2%
4	$n = 2$	0.1%

Am häufigsten wurden Dexamethason ( $n = 1718$ ) und Granisetron ( $n = 1046$ ) verwendet.

Neben den klassischen Antiemetika wird auch eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol als eine antiemetische Intervention genutzt.

Wie in *Tabelle 10* zu erkennen ist, bekamen die Patienten in 52.7% ( $n = 1079$ ) der Fälle zwei antiemetisch wirksame Substanzen verabreicht. In 36.0% ( $n = 737$ ) der Fälle kamen drei antiemetisch wirksame Medikamente zur Anwendung.

In *Tabelle 10* gibt es keine Patienten ohne irgendeine antiemetische Prophylaxe, da diese von der Analyse ausgeschlossen wurden (*Abbildung 7*).

In *Abbildung 14* sind die absoluten Häufigkeiten der einzelnen antiemetischen Interventionen graphisch dargestellt.

Tabelle 10: Anzahl intraoperativ gegebener Antiemetika inkl. TIVA

Anzahl Antiemetika inkl. TIVA	Absolute Häufigkeiten (N = 2049)	Relative Häufigkeiten
1	n = 200	9.8%
2	n = 1079	52.7%
3	n = 737	36.0%
4	n = 31	1.5%
5	n = 2	0.1%

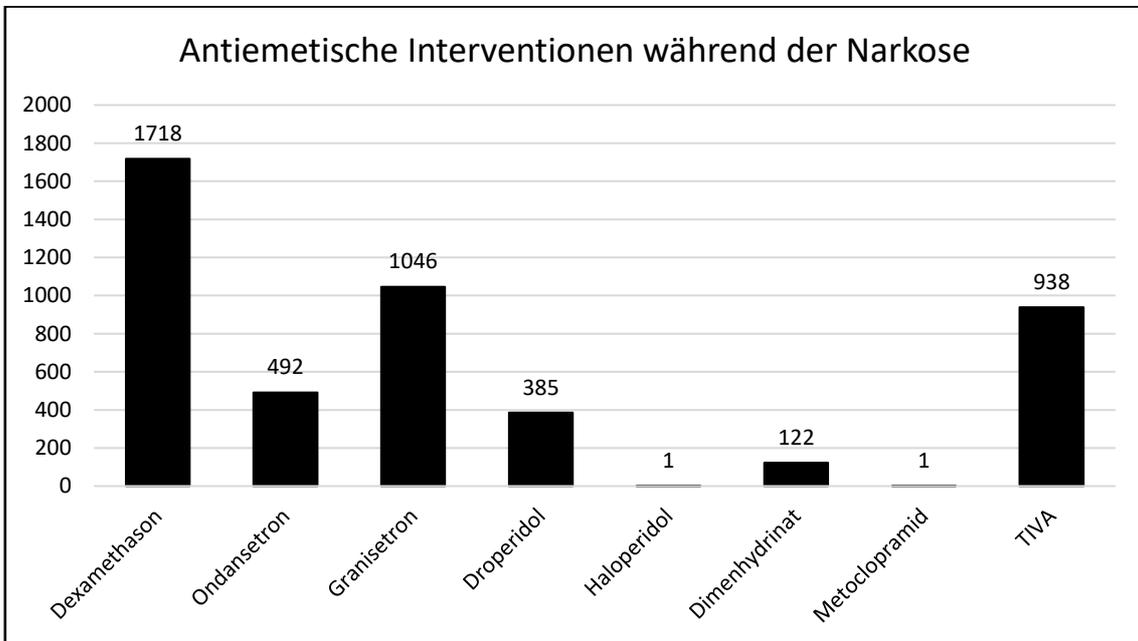


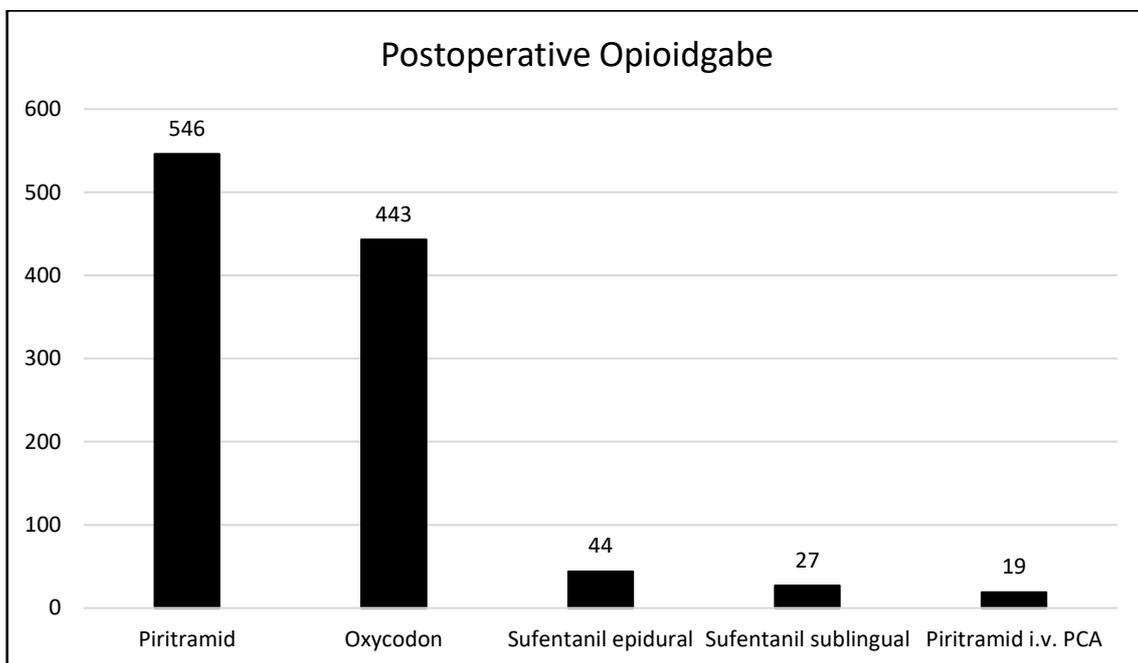
Abbildung 14: Häufigkeiten der Gabe einzelner antiemetischer Interventionen

### 3.6 PONV-Inzidenzen im Aufwachraum

Im Durchschnitt lagen die Patienten nach ihrer Operation  $M = 1$  Stunde 38 Minuten ( $SD = 59$  Minuten) im Aufwachraum bevor sie auf Station verlegt wurden.

Es erhielten 49.5% ( $n = 1016$ ) der Patienten postoperativ Opiode. Am häufigsten fanden Piritramid ( $n = 546$ ) und Oxycodon ( $n = 443$ ) Anwendung.

Weitere, nicht in *Abbildung 15* genannte Opiode wurden jeweils weniger als 10 Mal appliziert, weshalb sie der Übersicht halber hier nicht aufgezählt sind.



*Abbildung 15: Häufigkeiten der Gabe einzelner Opiode im AWR*

Insgesamt litten im Aufwachraum 10.0% ( $n = 204$ ) der Patienten unter irgendeiner Form von Übelkeit. *Tabelle 11* zeigt, dass von diesen Patienten die meisten, nämlich 5.8% ( $n = 119$ ) nur manchmal unter Übelkeit litten. Nur in 1.8% ( $n = 37$ ) bzw. 2.3% ( $n = 48$ ) der Fälle trat die Übelkeit oft oder meistens bzw. die ganze Zeit auf.

Der Großteil der Patienten, nämlich 90.0% ( $n = 1845$ ), verspürten überhaupt keine Übelkeit.

Tabelle 11: Häufigkeiten von Übelkeit im AWR

<b>Übelkeit im AWR</b>	<b>Absolute Häufigkeiten (N = 2049)</b>	<b>Relative Häufigkeiten</b>
Überhaupt nicht (0)	<i>n</i> = 1845	90.0%
Manchmal (1)	<i>n</i> = 119	5.8%
Oft oder meistens (2)	<i>n</i> = 37	1.8%
Die ganze Zeit (3)	<i>n</i> = 48	2.3%

Tabelle 12 zeigt, dass 2.4% (*n* = 50) der Patienten ein Mal, 1.1% (*n* = 22) zweimal und 1.0% (*n* = 21) dreimal und mehr erbrochen oder gewürgt haben.

Auch hier litten der Großteil der Studienteilnehmer, nämlich 95.5% (*n* = 1956), weder unter Würgen noch unter Erbrechen.

Tabelle 12: Häufigkeiten von Würgen & Erbrechen im AWR

<b>Würgen &amp; Erbrechen im AWR</b>	<b>Absolute Häufigkeiten (N = 2049)</b>	<b>Relative Häufigkeiten</b>
Nein (0)	<i>n</i> = 1956	95.5%
1x	<i>n</i> = 50	2.4%
2x	<i>n</i> = 22	1.1%
≥3x	<i>n</i> = 21	1.0%

### 3.7 PONV-Inzidenzen auf Station

Auf Station klagten 19.7% ( $n = 402$ ) der Patienten über irgendeine Form von Übelkeit. *Tabelle 13* zeigt, dass auch hier der Großteil, nämlich 13.1% ( $n = 268$ ), nur manchmal Übelkeit verspürte.

In 3.2% ( $n = 65$ ) bzw. 3.4% ( $n = 69$ ) der Fälle trat die Übelkeit oft oder meistens bzw. die ganze Zeit auf.

Der Teil der Patienten, der überhaupt keine Übelkeit verspürte, sinkt auf Normalstation auf 80.4% ( $n = 1647$ ).

*Tabelle 13: Häufigkeiten von Übelkeit auf Station*

<b>Übelkeit auf Station</b>	<b>Absolute Häufigkeiten (<math>N = 2049</math>)</b>	<b>Relative Häufigkeiten</b>
Überhaupt nicht (0)	$n = 1647$	80.4%
Manchmal (1)	$n = 268$	13.1%
Oft oder meistens (2)	$n = 65$	3.2%
Die ganze Zeit (3)	$n = 69$	3.4%

5.1% ( $n = 105$ ) der Patienten litten auf der Normalstation ein Mal unter Würgen oder Erbrechen, 2.0% ( $n = 42$ ) mussten zweimal und 2.7% ( $n = 55$ ) sogar dreimal oder öfter würgen oder erbrechen. (*Tabelle 14*)

Auch beim Würgen und Erbrechen sinkt der Teil der Studienteilnehmer, die auf Station vollständig symptomlos waren, auf 90.1% ( $n = 1847$ )

*Tabelle 14: Häufigkeiten von Würgen & Erbrechen auf Station*

<b>Würgen &amp; Erbrechen auf Station</b>	<b>Absolute Häufigkeiten (<math>N = 2049</math>)</b>	<b>Relative Häufigkeiten</b>
Nein (0)	$n = 1847$	90.1%
1x	$n = 105$	5.1%
2x	$n = 42$	2.0%
$\geq 3x$	$n = 55$	2.7%

Insgesamt war die Anzahl der Patienten sowohl mit Übelkeit als auch mit Würgen oder Erbrechen auf Station größer als im Aufwachraum.

### 3.8 PONV-Inzidenzen in den jeweiligen Risikogruppen

Sowohl Apfel et al. als auch Koivuranta et al. haben in ihren Publikationen gezeigt, dass das PONV-Risiko kontinuierlich mit Zunahme der Anzahl an Risikofaktoren steigt.

Ob diese Linearität, also ein merkbarer Unterschied der PONV-Inzidenzen zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten, trotz einer multimodalen antiemetischen Prophylaxe bestehen bleibt, ist eine weitere zentrale Frage.

Dafür wurden im Aufwachraum und auch auf Station die PONV-Inzidenzen aufgeteilt nach Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren untersucht.

#### 3.8.1 PONV-Inzidenzen in den Risikogruppen nach Koivuranta et al.

In *Tabelle 15* und *Tabelle 16* sind die Häufigkeiten von Übelkeit bzw. Würgen und Erbrechen im Aufwachraum aufgeteilt anhand der Risikofaktoren des Koivuranta-Scores gezeigt.

Wie bereits in Kapitel 3.6. beschrieben wurde, verspürten 90.0% ( $n = 1845$ ) der Patienten keine Übelkeit im Aufwachraum und 95.5% ( $n = 1956$ ) mussten weder erbrechen noch würgen.

Um die Korrelation zwischen diesen beiden ordinalen Variablen zu analysieren, wurde Kendalls tau- $b$  berechnet. Es zeigte sich sowohl ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen „Koivuranta-Score“ und „Übelkeit im AWR“ ( $b = .180, p < .001$ ) als auch zwischen den Variablen „Koivuranta-Score“ und „Würgen und Erbrechen im AWR“ ( $b = .120, p < .001$ ).

Bei beiden Analysen beträgt Kendalls tau- $b < .3$ , was für einen schwachen positiven Zusammenhang spricht.

Auch bei Betrachtung der beiden Kreuztabellen ist zu erkennen, dass ab einem Koivuranta-Score von  $\geq 2$  sowohl die Inzidenzen für Übelkeit als auch für Würgen und Erbrechen im Aufwachraum merklich steigen.

Hierbei ist anzumerken, dass sich die Inzidenzen nicht auf die Grundgesamtheit aller untersuchten Patienten beziehen, sondern nur auf die jeweilige Risikogruppe

Tabelle 15: Kreuztabelle „Übelkeit im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Koivuranta et al.

Koivuranta-Score	Übelkeit im AWR				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	n = 54	n = 1	n = 0	n = 0	n = 55	1.8%
1	n = 347	n = 4	n = 1	n = 1	n = 353	1.7%
2	n = 594	n = 25	n = 7	n = 11	n = 637	6.6%
3	n = 480	n = 35	n = 17	n = 17	n = 549	12.6%
4	n = 274	n = 30	n = 8	n = 13	n = 325	15.7%
5	n = 96	n = 24	n = 4	n = 6	n = 130	26.6%
<b>Total</b>	n = 1845	n = 119	n = 37	n = 48	N = 2049	

Tabelle 16: Kreuztabelle „Würgen & Erbrechen im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Koivuranta et al.

Koivuranta-Score	Würgen und Erbrechen im AWR				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	n = 54	n = 1	n = 0	n = 0	n = 55	1.8%
1	n = 351	n = 2	n = 0	n = 0	n = 353	0.6%
2	n = 620	n = 9	n = 3	n = 5	n = 637	2.7%
3	n = 511	n = 22	n = 10	n = 6	n = 549	6.9%
4	n = 306	n = 6	n = 6	n = 7	n = 325	5.8%
5	n = 114	n = 10	n = 3	n = 3	n = 130	12.3%
<b>Total</b>	n = 1956	n = 50	n = 22	n = 21	N = 2049	

Analog wurden Kreuztabellen für Übelkeit (Tabelle 17) bzw. Würgen und Erbrechen (Tabelle 18) auf Station erstellt. Es verspürten 80.4% (n = 1647) keine Übelkeit und 90.1 % (n = 1847) mussten weder würgen noch erbrechen.

Auch für diese Variablen wurde Kendalls tau-b zur Korrelationsprüfung berechnet.

Ebenfalls zeigte sich sowohl zwischen den Variablen „Koivuranta-Score“ und „Übelkeit auf Station“ ( $b = .204, p < .001$ ) als auch zwischen den Variablen „Koivuranta-Score“ und „Würgen und Erbrechen auf Station“ ( $b = .146, p < .001$ ) ein signifikanter, wenn auch schwacher positiver Zusammenhang.

Wie auch im Aufwachraum ist bei Betrachtung der Kreuztabellen eine Tendenz erkennbar, dass mit zunehmendem Koivuranta-Score die Häufigkeiten für Übelkeit sowie Würgen und Erbrechen steigen.

Tabelle 17: Kreuztabelle „Übelkeit auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Koivuranta et al.

Koivuranta-Score	Übelkeit auf Station				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	$n = 53$	$n = 0$	$n = 1$	$n = 1$	$n = 55$	3.6%
1	$n = 321$	$n = 22$	$n = 7$	$n = 3$	$n = 353$	9.1%
2	$n = 543$	$n = 71$	$n = 11$	$n = 12$	$n = 637$	14.8%
3	$n = 433$	$n = 77$	$n = 22$	$n = 17$	$n = 549$	21.1%
4	$n = 221$	$n = 65$	$n = 15$	$n = 24$	$n = 325$	32.0%
5	$n = 76$	$n = 33$	$n = 9$	$n = 12$	$n = 130$	41.5%
<b>Total</b>	$n = 1647$	$n = 268$	$n = 65$	$n = 69$	$N = 2049$	

Tabelle 18: Kreuztabelle „Würgen & Erbrechen auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen n. Koivuranta et al.

Koivuranta-Score	Würgen und Erbrechen auf Station				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	$n = 53$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 2$	$n = 55$	3.6%
1	$n = 339$	$n = 7$	$n = 3$	$n = 4$	$n = 353$	4.0%
2	$n = 593$	$n = 25$	$n = 12$	$n = 7$	$n = 637$	6.9%
3	$n = 489$	$n = 30$	$n = 16$	$n = 14$	$n = 549$	10.9%
4	$n = 268$	$n = 31$	$n = 9$	$n = 17$	$n = 325$	17.5%
5	$n = 105$	$n = 12$	$n = 2$	$n = 11$	$n = 130$	19.2%
<b>Total</b>	$n = 1847$	$n = 105$	$n = 42$	$n = 55$	$N = 2049$	

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit steigendem Koivuranta-Score die Wahrscheinlichkeit für Übelkeit bzw. für Würgen und Erbrechen, sowohl früh nach der Narkose als auch im späteren Verlauf, zunimmt.

### 3.8.2 PONV-Inzidenzen in den Risikogruppen nach Apfel et al.

In *Tabelle 19* und *Tabelle 20* sind die Häufigkeiten von Übelkeit bzw. Würgen und Erbrechen im Aufwachraum aufgeteilt anhand der Risikofaktoren des Apfel-Scores gezeigt.

Man kann erkennen, dass die Inzidenzen für Übelkeit bzw. Würgen und Erbrechen im Aufwachraum steigen, je mehr Risikofaktoren des Apfel-Scores die Patienten erfüllen. Analog zu Kapitel 3.8.1 wurde Kendalls tau-*b* berechnet, um den Zusammenhang zwischen den Variablen „Apfel-Score“ und „Übelkeit im Aufwachraum“ sowie „Würgen und Erbrechen im Aufwachraum“ zu untersuchen.

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang sowohl zwischen den Variablen „Apfel-Score“ und „Übelkeit im AWR“ ( $b = .177, p < .001$ ) als auch zwischen den Variablen „Apfel-Score“ und „Würgen und Erbrechen im AWR“ ( $b = .110, p < .001$ ).

Bei beiden Analysen beträgt Kendalls tau-*b*  $< .3$ , was für einen schwachen positiven Zusammenhang spricht.

*Tabelle 19: Kreuztabelle „Übelkeit im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al.*

Apfel-Score	Übelkeit im AWR				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	$n = 62$	$n = 2$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 64$	3.1%
1	$n = 307$	$n = 3$	$n = 1$	$n = 1$	$n = 312$	1.6%
2	$n = 626$	$n = 20$	$n = 9$	$n = 14$	$n = 669$	6.4%
3	$n = 537$	$n = 48$	$n = 13$	$n = 17$	$n = 615$	12.7%
4	$n = 313$	$n = 46$	$n = 14$	$n = 16$	$n = 389$	19.5%
<b>Total</b>	$n = 1845$	$n = 119$	$n = 37$	$n = 48$	$N = 2049$	

Tabelle 20: Kreuztabelle „Würgen und Erbrechen im AWR“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al.

Apfel-Score	Würgen und Erbrechen im AWR				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	<i>n</i> = 62	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 64	3.1%
1	<i>n</i> = 312	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 312	0%
2	<i>n</i> = 647	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 669	3.3%
3	<i>n</i> = 577	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 615	6.2%
4	<i>n</i> = 358	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 389	8.0%
<b>Total</b>	<i>n</i> = 1956	<i>n</i> = 50	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 21	<i>N</i> = 2049	

Es wurden ebenfalls Kreuztabellen für Übelkeit (Tabelle 21) bzw. Würgen und Erbrechen (Tabelle 22) auf Station erstellt.

Auch hier steigen die PONV-Inzidenzen mit Zunahme der Anzahl an Risikofaktoren. Durch die Berechnung von Kendalls tau-*b* konnte sowohl zwischen den Variablen „Apfel-Score“ und „Übelkeit auf Station“ ( $b = .212, p < .001$ ) als auch zwischen den Variablen „Apfel-Score“ und „Würgen und Erbrechen auf Station“ ( $b = .143, p < .001$ ) ein signifikanter, wenn auch schwacher positiver Zusammenhang gezeigt werden.

Tabelle 21: Kreuztabelle „Übelkeit auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al.

Apfel-Score	Übelkeit auf Station				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	<i>n</i> = 61	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 64	4.7%
1	<i>n</i> = 288	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 312	7.7%
2	<i>n</i> = 574	<i>n</i> = 69	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 17	<i>n</i> = 669	14.2%
3	<i>n</i> = 475	<i>n</i> = 94	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 615	22.8%
4	<i>n</i> = 249	<i>n</i> = 89	<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 31	<i>n</i> = 389	36.0%
<b>Total</b>	<i>n</i> = 1647	<i>n</i> = 268	<i>n</i> = 65	<i>n</i> = 69	<i>N</i> = 2049	

Tabelle 22: Kreuztabelle „Würgen und Erbrechen auf Station“ aufgeteilt anhand der Risikogruppen nach Apfel et al.

Apfel-Score	Würgen und Erbrechen auf Station				Total	Inzidenz in Risikogruppe
	0	1	2	3		
0	n = 62	n = 1	n = 0	n = 2	n = 64	4.7%
1	n = 300	n = 4	n = 4	n = 4	n = 312	3.8%
2	n = 623	n = 26	n = 11	n = 9	n = 669	6.9%
3	n = 546	n = 38	n = 16	n = 15	n = 615	11.2%
4	n = 317	n = 36	n = 11	n = 25	n = 389	18.5%
Total	n = 1847	n = 105	n = 42	n = 55	N = 2049	

Bei Betrachtung des Apfel-Scores erhöht sich die Wahrscheinlichkeit sowohl für frühes als auch für spätes PONV ab dem Vorliegen von zwei Risikofaktoren merklich. Dieser Wert entspricht einer Gruppe mit einem mittleren PONV-Risiko nach Gan et al. (Gan et al., 2014)

Hervorzuheben ist, dass Apfel et al. empfehlen, dass ab einem Punktwert von zwei die Narkoseführung geändert und prophylaktisch Antiemetika verabreicht werden sollen. (Apfel et al., 1999)

### 3.9 Gabe von Antiemetika im Aufwachraum und auf Station

Im Aufwachraum erhielten 91.6% ( $n = 1877$ ) der Patienten keine Antiemetika.

Bei 7.1% ( $n = 145$ ) der Patienten kam ein Antiemetikum zu Anwendung. Bei 1.2% ( $n = 25$ ) wurden zwei und bei 0.1% ( $n = 2$ ) der Patienten wurden drei Antiemetika verabreicht. Am häufigsten, nämlich  $n = 114$  Mal, kam Dimenhydrinat zum Einsatz. Auf Normalstation erhielten 95.5% ( $n = 1954$ ) der Patienten keine Antiemetika. Bei 4.2% ( $n = 87$ ) wurde ein Antiemetikum appliziert. Bei 0.4% ( $n = 8$ ) kamen zwei Antiemetika zum Einsatz. Am häufigsten wurde ebenfalls Dimenhydrinat ( $n = 65$ ) genutzt.

Andere Antiemetika wurden sowohl im Aufwachraum als auch auf Station bedeutend seltener angewendet (Abbildung 16).

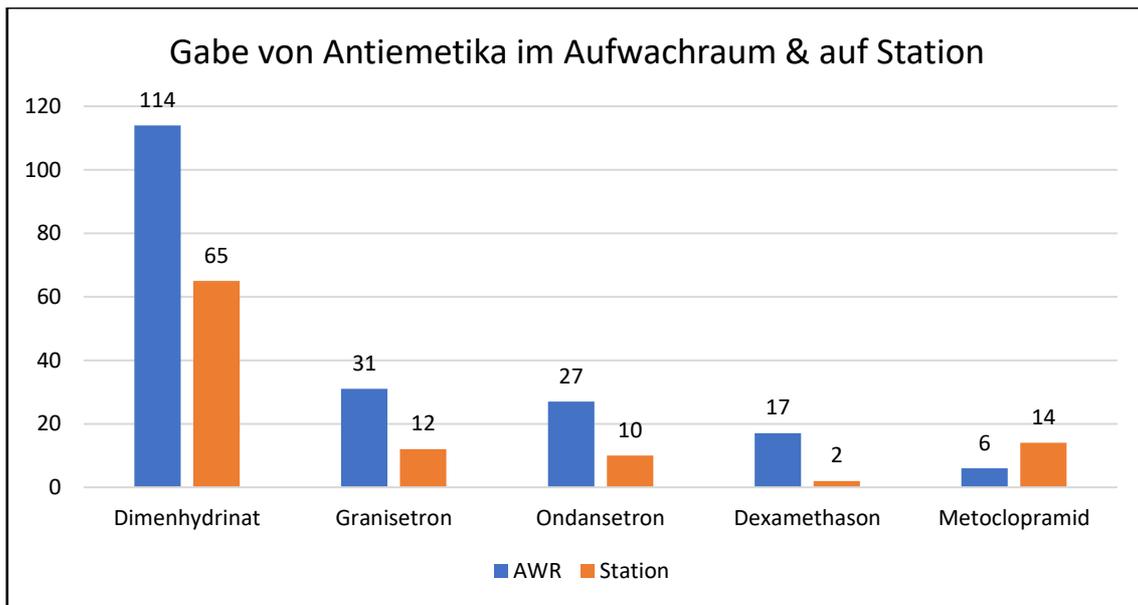


Abbildung 16: Häufigkeiten der Gabe einzelner Antiemetika im Aufwachraum und auf Station

### 3.10 Anwendung der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) an den Studiendaten

Ein weiteres Ziel der Studie ist, herauszufinden, wie groß die Anzahl der Personen mit klinisch relevantem PONV unter allen Studienteilnehmern ist, die irgendeine Form von Übelkeit oder Erbrechen aufwiesen.

Dafür wurde die Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles et al. (Myles and Wengritzky, 2012) verwendet. Als Grundlage wurden die Daten, die mithilfe der modifizierten PONV Intensity Scale (mPIS) im Rahmen der P6NV-Studie gewonnen wurden, genutzt.

Im Aufwachraum hatten  $n = 20$  der  $N = 2049$  Patienten einen Gesamtpunktwert von fünf oder mehr. Somit litten nach der Definition von Myles et al. 1.0% der Studienteilnehmer unter klinisch relevantem PONV.

Auf Station erreichten  $n = 46$  der  $N = 2049$  Patienten einen Gesamtpunktwert von fünf oder mehr. 24 Stunden postoperativ war also der Anteil der Patienten mit klinisch relevantem PONV höher als im Aufwachraum und betrug 2.2%.

### 3.11 Klinisch relevantes PONV in den jeweiligen Risikogruppen

Wie bereits oben beschrieben, ist die Anzahl der Patienten mit klinisch relevantem PONV gemäß der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles et al. sehr viel geringer als die Patientenzahl mit irgendeiner Form von PONV. In *Tabelle 23* und *Tabelle 24* sind die Ergebnisse der Berechnungen der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale im Aufwachraum bzw. auf Station aufgeteilt anhand der Anzahl zutreffender Risikofaktoren des Koivuranta-Scores aufgezeigt. Dunkelgrau markiert sind die Gruppen, die mit einem Punktwert  $\geq 5$  der Definition von klinisch relevantem PONV gemäß Myles et al. entsprechen. Es wurden die Inzidenzen von klinisch relevantem PONV in der jeweiligen Risikogruppe nach Koivuranta et al. in Relation zu allen Patienten mit klinisch relevantem PONV berechnet.

*Tabelle 23: Klinisch relevantes PONV im Aufwachraum aufgeteilt anhand des Koivuranta-Scores*

	Koivuranta-Score						Total	
	0	1	2	3	4	5		
<b>SPIS AWR</b>	<b>0</b>	<i>n</i> = 54	<i>n</i> = 347	<i>n</i> = 593	<i>n</i> = 477	<i>n</i> = 270	<i>n</i> = 96	<i>n</i> = 1837
	<b>1</b>	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 17	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 81
	<b>2</b>	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 49
	<b>3</b>	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 44
	<b>4</b>	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 18
	<b>5</b>	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 9
	<b>6</b>	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 11
	<b>Total</b>	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 353	<i>n</i> = 637	<i>n</i> = 549	<i>n</i> = 325	<i>n</i> = 130	<i>N</i> = 2049
<b>Inzidenzen bei SPIS <math>\geq 5</math></b>	0%	0%	20%	25%	45%	10%	100%	

Tabelle 24: Klinisch relevantes PONV auf Station aufgeteilt anhand des Koivuranta-Scores

	Koivuranta-Score							Total
	0	1	2	3	4	5		
SPIS Station	0	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 320	<i>n</i> = 536	<i>n</i> = 430	<i>n</i> = 213	<i>n</i> = 73	<i>n</i> = 1625
	1	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 52	<i>n</i> = 45	<i>n</i> = 50	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 186
	2	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 22	<i>n</i> = 34	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 92
	3	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 16	<i>n</i> = 16	<i>n</i> = 16	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 61
	4	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 39
	5	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 26
	6	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 20
Total	<i>n</i> = 55	<i>n</i> = 353	<i>n</i> = 637	<i>n</i> = 549	<i>n</i> = 325	<i>n</i> = 130	<i>N</i> = 2049	
Inzidenzen bei SPIS ≥5	4.3%	0%	17.4%	28.3%	34.8%	15.2%	100%	

Es ist zu erkennen, dass die wenigen Patienten, die unter klinisch relevantem PONV litten, sei es früh postoperativ im Aufwachraum oder im späteren Verlauf auf Station, tendenziell eher einen hohen Koivuranta-Score aufwiesen. Patienten, die keinen oder nur einen Risikofaktor gemäß dem Koivuranta-Score hatten, litten selten bis nie an klinisch relevantem PONV.

Um den Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen zu untersuchen, wurde erneut Kendalls tau-*b* berechnet.

Für die Variablen „Klinisch relevantes PONV im Aufwachraum“ und „Koivuranta-Score“ zeigte sich ein signifikanter, wenn auch schwacher positiver Zusammenhang ( $b = .185, p < .001$ ).

Derselbe Zusammenhang zeichnete sich auch bei den Variablen „Klinisch relevantes PONV auf Station“ und „Koivuranta-Score“ ab ( $b = .208, p < .001$ ).

Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich, wenn die Patienten mit klinisch relevantem PONV nach Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren gemäß dem Apfel-Score aufgeteilt werden.

In *Tabelle 25* ist ersichtlich, dass die Studienteilnehmer mit klinisch relevantem PONV im Aufwachraum zwei bis vier Risikofaktoren des Apfel-Scores aufwies.

Auch auf Station erfüllten die meisten Patienten mit klinisch relevantem PONV mindestens zwei Risikofaktoren des Apfel-Scores. Nur drei Studienteilnehmer litten auf Station unter klinisch relevantem PONV und hatten einen Apfel-Score kleiner als zwei.

Durch die Berechnung von Kendalls tau-*b* konnte ein signifikanter, wenn auch schwacher, Zusammenhang sowohl für frühes PONV im Aufwachraum ( $b = .177, p < .001$ ) als auch für spätes PONV auf Station ( $b = .216, p < .001$ ) gezeigt werden.

Diese Beobachtungen stimmen mit den Untersuchungen von Myles et al. überein. Die Autoren konnten bei der Erstellung der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) ebenfalls die Nützlichkeit des Apfel-Scores, Patienten mit klinisch relevantem PONV unter der Gesamtheit der PONV-Patienten zu identifizieren, feststellen. (Myles and Wengritzky, 2012)

*Tabelle 25: Klinisch relevantes PONV im Aufwachraum aufgeteilt anhand des Apfel-Scores*

	Apfel-Score					Total
	0	1	2	3	4	
0	$n = 62$	$n = 307$	$n = 623$	$n = 534$	$n = 311$	$n = 1837$
1	$n = 0$	$n = 3$	$n = 12$	$n = 31$	$n = 35$	$n = 81$
2	$n = 2$	$n = 1$	$n = 14$	$n = 18$	$n = 14$	$n = 49$
3	$n = 0$	$n = 1$	$n = 12$	$n = 17$	$n = 14$	$n = 44$
4	$n = 0$	$n = 0$	$n = 3$	$n = 10$	$n = 5$	$n = 18$
5	$n = 0$	$n = 0$	$n = 2$	$n = 2$	$n = 5$	$n = 9$
6	$n = 0$	$n = 0$	$n = 3$	$n = 3$	$n = 5$	$n = 11$
Total	$n = 64$	$n = 312$	$n = 669$	$n = 615$	$n = 389$	$N = 2049$
Inzidenzen bei SPIS $\geq 5$	0%	0%	25%	25%	50%	100%

Tabelle 26: Klinisch relevantes PONV auf Station aufgeteilt anhand des Apfel-Scores

	Apfel-Score					Total	
	0	1	2	3	4		
SPIS Station	0	<i>n</i> = 61	<i>n</i> = 287	<i>n</i> = 568	<i>n</i> = 469	<i>n</i> = 240	<i>n</i> = 1625
	1	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 47	<i>n</i> = 62	<i>n</i> = 69	<i>n</i> = 186
	2	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 38	<i>n</i> = 21	<i>n</i> = 92
	3	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 13	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 61
	4	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 39
	5	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 26
	6	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 0	<i>n</i> = 3	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 20
	Total	<i>n</i> = 64	<i>n</i> = 312	<i>n</i> = 669	<i>n</i> = 615	<i>n</i> = 389	<i>N</i> = 2049
Inzidenzen bei SPIS ≥5	4.3%	2.2%	21.7%	28.3%	43.5%	100%	

Bei den Analysen zum klinisch relevanten PONV ist anzumerken, dass es sich nur um eine kleine Patientengruppe (*n* = 20 im Aufwachraum bzw. *n* = 46 auf Station) handelt, da der Schwellenwert für klinisch relevantes PONV von Myles et al. recht hoch definiert wurde. Diese Tatsache schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein.

## 4 Diskussion

### 4.1 PONV-Inzidenzen der Studienteilnehmer

Um herauszufinden, ob und wie sich die PONV-Inzidenzen verändern, wenn prophylaktisch ein oder mehrere Antiemetika gegeben werden, wurde die Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit oder Erbrechen im gesamten Studienkollektiv untersucht. Für diese Ausarbeitung wurden nur Patienten berücksichtigt, die irgendeine Form einer antiemetischen Intervention erhalten haben, sei es ein Antiemetikum, wie beispielsweise Dexamethason oder Granisetron, oder eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol.

Deshalb ist es nicht überraschend, dass die PONV-Inzidenzen dieser Stichprobe im Vergleich zu den Studien von Apfel et al. und Koivuranta et al., die ohne prophylaktische Gabe von Antiemetika durchgeführt wurde, um einiges geringer sind. 90% der Patienten verspürten im Aufwachraum überhaupt keine Übelkeit und 95.5% mussten weder würgen noch erbrechen.

Auf Station, also 24 Stunden nach der Operation, war die Inzidenz von PONV höher als unmittelbar postoperativ im Aufwachraum. Hier sanken die Prozentzahlen der Patienten, die keine Übelkeit verspürten auf 80.4% und der Teilnehmer, die weder würgen noch erbrechen mussten, auf 90.1%.

Summiert man jegliche Form der Übelkeit, also unabhängig davon, ob die Übelkeit nur manchmal, oft bzw. meistens oder die ganze Zeit über bestand, zusammen, so ähneln die PONV-Inzidenzen unserer Studie der in der Literatur zu findender Angabe von ca. 20-30%. Von den knapp 20% der Patienten, die im Rahmen unserer Studie auf Station unter Übelkeit litten, empfand der Großteil dieser Patienten, nämlich 13.1%, nur manchmal Übelkeit. Länger anhaltende Übelkeit war glücklicherweise selten.

Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich bei der Befragung nach Würgen und Erbrechen. Auch hier mussten von den knapp 10% der Teilnehmer, die unter irgendeiner Form von Würgen oder Erbrechen litten, die meisten Patienten nur maximal ein Mal erbrechen.

Ein Problem bei der Erhebung von PONV-Inzidenzen ist, dass es keine feste Definition von leichter Übelkeit gibt. Im Rahmen der Erhebung des mPIS fiel auf, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der Patienten, die angaben, manchmal unter Übelkeit gelitten zu haben, keinen starken Leidensdruck empfanden. Bei expliziter Nachfrage, gaben sie trotzdem leichte Übelkeitsgefühle an. Diese Tatsache könnte zu einer Verzerrung der Daten beigetragen haben. Über dieses Phänomen referierte bereits Prof. Dr. Kranke auf einem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Er empfahl, sich auf Patienten mit schwerer Übelkeit ( $VRS \geq 7$ ) bzw. schwerem Erbrechen ( $\geq 3$  Episoden in einem bestimmten Zeitintervall) zu konzentrieren, die ca. ein Drittel bis die Hälfte der Patienten, mit jeglicher Form von Übelkeit oder Erbrechen, ausmachen. (Waxenegger, 2021)

Aufgrund dessen wurde für das Studienkollektiv die Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles et al. berechnet. (Myles and Wengritzky, 2012)

Durch Anwendung dieser Skala konnte gezeigt werden, dass die Inzidenzen von klinisch relevantem PONV um einiges niedriger sind als die oben genannten Werte. Während 10% der Studienteilnehmer im Aufwachraum unter irgendeiner Form der Übelkeit litten und knapp 5% der Teilnehmer im Aufwachraum mindestens ein Mal erbrochen oder gewürgt haben, erfüllen nur 1.0% dieser Patienten die Kriterien von klinisch relevantem PONV.

Auf Station stehen den knapp 20% bzw. 10% der Patienten, die unter jeglicher Form der Übelkeit litten bzw. sich übergeben oder würgen mussten, 2.2% der Patienten mit klinisch relevantem PONV gegenüber.

Auffällig ist die Diskrepanz zwischen den in dieser Studie ermittelten Prozentwerten für klinisch relevantes PONV und den Werten von Myles et al. In besagter Studie litten 20% der Teilnehmer unter klinisch relevantem PONV.

Dieser Unterschied ist eventuell damit zu begründen, dass in der Studie von Myles et al. 33% keine antiemetische Prophylaxe erhielten, während für diese Ausarbeitung nur Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens ein Antiemetikum bzw. eine TIVA als antiemetische Intervention erhalten haben.

#### 4.2 Kritik an der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles et al.

Die Idee von Myles et al. ein Instrument zu entwickeln, um Patienten mit nur gering ausgeprägtem PONV herauszufiltern, ist angesichts der Tatsache, dass einige Patienten bei Befragung ein gewisses Ausmaß an Übelkeit angeben, auch wenn sie nicht darunter leiden und keiner Intervention bedürfen, sicherlich sinnvoll. Der Nutzen und die Sinnhaftigkeit der SPIS wurde bereits von anderen Autoren validiert (Dalila et al., 2013), unter anderem auch für bestimmte Patientengruppen, wie gynäkologische Patientinnen. (Allen et al., 2011)

Allerdings ist der Schwellenwert für klinisch relevantes PONV meiner Meinung nach sehr hoch gewählt. Dieses Problem wurde bereits durch andere Autoren kritisiert. (Shin et al., 2018)

Ein Patient, der die ganze Zeit Übelkeit empfindet (3 Punkte), aber nur ein Mal erbrochen hat (1 Punkt), erreicht den Schwellenwert von fünf nicht. Um unter klinisch relevantem PONV gemäß der Definition von Myles et al. zu leiden, muss man entweder zwei Mal erbrochen (2 Punkte) und die ganze Zeit Übelkeit empfunden haben (3 Punkte) beziehungsweise drei oder mehr Mal erbrochen (3 Punkte) und mindestens oft oder meistens Übelkeit empfunden haben (2 Punkte).

Um den Begriff der klinischen Relevanz zu definieren, haben Wengritzky und Myles während der Entwicklungsphase der PONV Intensity Scale (PIS) 122 Patienten und deren Familienangehörige, sowie 58 Kliniker (Anästhesisten, Pflegekräfte und Chirurgen) befragt, welche Ausprägungsgrade der Punkte „Häufigkeit des Erbrechens“, sowie „Schwere, Art und Dauer der Übelkeit“ sie als relevant empfinden. Die Aussagen der Laien-Gruppe und der Gruppe des medizinischen Personals stimmten größtenteils überein. Allerdings legten die Kliniker mehr Wert auf potentiell schwere Komplikationen von PONV, die vor allem durch Würgen oder Erbrechen und weniger durch Übelkeit entstehen können und maßen daher schwerer Übelkeit weniger Gewichtung bei.

Für die Patienten stand im Gegensatz dazu der Komfort und die Qualität der Genesung an erster Stelle. (Wengritzky et al., 2010)

Dies stimmt mit Befragungen von Patienten über ihre Wünsche für die unmittelbar postoperative Phase überein. Für die Befragten ist das Vermeiden von Übelkeit und Erbrechen von höchster Priorität und ist teilweise sogar wichtiger als Schmerzfreiheit nach der Operation. (Macario et al., 1999, Eberhart et al., 2002b, Jenkins et al., 2001)

Wenn man sich selbst in die Lage eines Patienten, der frisch operiert ist, hineinversetzt, wirkt die Grenzsetzung von Myles und Wengritzky zu streng, da sicherlich auch ein Wert unter fünf sehr unangenehm sein und mit einem hohen Leidensdruck einhergehen kann. Die Autoren haben meiner Meinung nach zu viel Wert auf den Punkt „häufiges Erbrechen“ gelegt. Da postoperative Übelkeit und Erbrechen als „big little problem“ (Kapur, 1991) glücklicherweise in den meisten Fällen nicht mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen, sondern sich primär auf die postoperative Lebensqualität auswirken, sollte man einer stark ausgeprägten Übelkeit mehr Bedeutung zuschreiben. Wenn man bedenkt, dass das Vermeiden von Übelkeit und Erbrechen für Patienten teilweise wichtiger als Schmerzfreiheit ist, sollte eine adäquate PONV-Prophylaxe als unentbehrlicher Teil einer qualitativ hochwertigen Patientenversorgung angesehen werden.

Explorativ wurde ein Schwellenwert von vier für klinisch relevantes PONV definiert, der beispielsweise bei zweimaligem Erbrechen (2 Punkte) und einer Übelkeit, die oft oder meistens existent war, erreicht wird.

Durch Nutzung dieses niedrigeren Wertes, gelangen logischerweise mehr Patienten in die Gruppe mit klinisch relevantem PONV.

Im Aufwachraum erreichten  $n = 38$  der  $N = 2049$  Patienten einen Punktwert von  $\geq 4$ , was 1.86% entspricht.

Auf Station waren es deutlich mehr Patienten, nämlich  $n = 85$  der  $N = 2049$  Patienten. Nach dieser neuen Definition litten somit 4.1% unter klinisch relevantem PONV.

Myles et al. empfehlen, dass in Zukunft primär nur klinisch relevantes PONV in Studien untersucht werden soll. (Myles and Wengritzky, 2012)

Die Festlegung eines gewissen Schwellenwertes ist sicherlich hilfreich, um Studien, bei denen PONV-Inzidenzen thematisiert werden, besser einschätzen zu können.

Allerdings kann der Begriff „klinisch relevantes PONV“ meiner Meinung nach dazu verleiten, dass Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, im klinischen Alltag weniger ernst genommen und eventuell nicht ausreichend therapiert werden.

Daher sollte in der Krankenversorgung weniger an starren Grenzwerten festgehalten, sondern Patienten individuell nach ihrem Befinden und Leidensdruck befragt werden. Nur so kann es gelingen, dass Patienten korrekt eingeschätzt und adäquat behandelt werden können.

Alternativ könnte man andere Grenzwerte in Studien untersuchen, bei denen der Fokus sowohl auf der Vermeidung von bedrohlichen PONV-Komplikationen als auch auf der subjektiv empfundenen Lebensqualität der Patienten liegt.

Eine weitere Überlegung ist, ob es Sinn macht, sich mit geschlossenen Fragen („Ist Ihnen schlecht?“ oder „Verspüren Sie Übelkeit?“) über das Befinden der Patienten zu erkundigen. Vielleicht wäre es im klinischen Alltag hilfreicher, das Gespräch mit offenen Fragen („Gab es irgendwelche Beschwerden seit der Operation?“) zu starten und die Patienten ihre Antworten selbst formulieren zu lassen. So kann die allgemeine Verfassung des Patienten exploriert werden. Wenn dann ein interventionsbedürftiges Problem vermutet wird, kann gezielter nachgefragt werden.

#### 4.3 Nutzung des Koivuranta-Scores und Apfel-Scores im klinischen Alltag

Eine weitere zentrale Frage dieser Arbeit ist, ob die Nutzung von Vorhersage-Scores wie des Koivuranta- oder Apfel-Scores sinnvoll ist, selbst wenn jedem Patienten prophylaktisch während der Narkose Antiemetika verabreicht werden.

In unserer Studienpopulation, in der jeder Patient eine antiemetische Intervention erhalten hat, litten knapp 10% der Patienten früh postoperativ unter Übelkeit und knapp 5% mussten erbrechen bzw. würgen. Im weiteren Verlauf verdoppelte sich sowohl die Anzahl der Patienten mit Übelkeit auf knapp 20% als auch die Zahl der Patienten, die erbrechen bzw. würgen mussten, auf knapp 10%.

Davon erfüllten 1.0% der Patienten im Aufwachraum und 2.2% der Patienten auf Station die Kriterien von klinisch relevantem PONV nach Myles et al.

Durch eine multimodale antiemetische Therapie konnten die PONV-Inzidenzen also auf ein relativ geringes Maß reduziert werden.

Bei Analyse der Inzidenzen aufgeteilt anhand der Anzahl zutreffender Risikofaktoren gemäß dem Koivuranta- bzw. Apfel-Score konnte allerdings gezeigt werden, dass es trotz der insgesamt geringeren PONV-Inzidenzen unserer Studie im Vergleich zu den Studien von Apfel et al. und Koivuranta et al. einen signifikanten Unterschied zwischen den Niedrig- und Hochrisikogruppen gab.

Die präoperativ als Hochrisikopatienten eingeschätzten Studienteilnehmer litten häufiger unter PONV als die Niedrigrisikogruppen. Ab dem Zutreffen von zwei bzw. drei Risikofaktoren stieg das PONV-Risiko sowohl früh postoperativ als auch im Verlauf merklich an.

Dies zeigt, dass die gewählten Prophylaxen offensichtlich bei Patienten mit einem erhöhten Risiko nicht ausreichen. Um die Wahrscheinlichkeit für PONV besser einschätzen zu können, sollten also präoperativ Risikofaktoren, die mit ausreichend Evidenz belegt sind, abgefragt und die antiemetische Prophylaxe gegebenenfalls eskaliert werden. Die Nutzung von validen Scores, wie dem Koivuranta- und Apfel-Score, sind in diesem Fall hilfreich, da sie gut verständlich und während der Narkoseaufklärung schnell abzufragen sind. Ein Nachteil der Scores ist ihre nur moderate Genauigkeit bei der Vorhersage von PONV-Wahrscheinlichkeiten. (Eberhart et al., 2000a, Apfel et al., 2002a) Da zum aktuellen Zeitpunkt keine Scores mit einer höheren Vorhersagekraft existieren, sollten die Genauigkeit der oben genannten Scores, mit AUC-Werten von ca. 0.7, als akzeptabel gewertet und diese trotzdem präoperativ zur Einschätzung genutzt werden. (Eberhart et al., 2003, Tabrizi et al., 2019, Pym and Ben-Menachem, 2018, Apfel et al., 2002a, Gan et al., 2020)

Auch in anderen Studien konnte der Nutzen von Vorhersage-Scores im Rahmen von präoperativen systematischen Einschätzungen der Patienten belegt werden. (Sigaut et al., 2010, Kumar et al., 2012, Pierre, 2011, Smith and Ruth-Sahd, 2016)

Kumar et al. weisen auch darauf hin, dass die Funktion von Vorhersage-Scores oft missverstanden werden würde. Solche Scores seien dafür gedacht, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses einzuschätzen und wurden nicht dafür konzipiert, individuelle Outcomes vorherzusagen. (Kumar et al., 2012) Das individuelle Risiko von Patienten muss zusätzlich zu den Scores beachtet werden.

Wenn postoperatives Erbrechen ein medizinisch relevantes Risiko für den Patienten darstellt, wie beispielsweise bei neurochirurgischen Operationen durch einen erhöhten Hirndruck oder bei gefährdeten Anastomosen, sollte die antiemetische Prophylaxe entsprechend angepasst werden. (Gan et al., 2020)

#### 4.4 Empfehlungen für den klinischen Alltag

Dass eine multimodale Kombinationstherapie als antiemetische Prophylaxe bei Hochrisikopatienten indiziert ist, wurde bereits hinreichend bewiesen. (Eberhart et al., 2002a, Elvir-Lazo et al., 2020, Gan et al., 2020, Weibel et al., 2020, Apfel et al., 2004) Ob auch bei Patienten mit einem niedrigen Risiko prophylaktisch Antiemetika verabreicht werden sollten, ist allerdings weiterhin umstritten.

In der Literatur sind zwei Lager zu finden, nämlich „risk adapted vs ‚one fits all‘ PONV prophylaxis“. (Dewinter et al., 2018) Einige Autoren plädieren für eine generelle antiemetische Prophylaxe für alle Patienten, andere sprechen sich für eine rein Risiko-basierte Strategie aus. Beide Varianten haben sowohl Vor- als auch Nachteile.

Eine Prophylaxe für alle Patienten senkt unstrittig die Inzidenz von PONV. Als Nachteil dieser Herangehensweise wird genannt, dass unnütze Kosten für das Gesundheitssystem entstehen und dass ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen besteht, vor allem, wenn bestimmte Patienten eigentlich keiner Prophylaxe bedürfen. (Pierre, 2011, Elvir-Lazo et al., 2020)

Allerdings konnte durch verschiedene Untersuchungen gezeigt werden, dass die in der Klinik verwendeten Antiemetika nur selten Nebenwirkungen hervorrufen und als sehr sichere Arzneimittel anzusehen sind. (Veiga-Gil et al., 2017) Auch sind in den letzten Jahren durch die Zulassung von Generika viele Antiemetika um einiges preisgünstiger geworden. (Scuderi, 2010) Es konnte sogar gezeigt werden, dass ein großzügiger intraoperativer Einsatz von Antiemetika kostengünstiger ist als der Verzicht auf eine Prophylaxe, da PONV ein häufiger Grund für verzögerte Entlassungen und ungeplante stationäre Wiederaufnahmen ist. (Frighetto et al., 1999, Dzwonczyk et al., 2012)

Die prophylaktische Gabe von Antiemetika ausschließlich für Risikogruppen würde die oben genannten Probleme von unnötigen Kosten und Nebenwirkungen theoretisch lösen, allerdings gibt es berechtigterweise Zweifel daran, wie einfach sich dieses Konzept in den klinischen Alltag integrieren lässt. (Eberhart and Morin, 2011, Kranke, 2014) Außerdem können Vorhersage-Scores, wie der Apfel- bzw. Koivuranta-Score nur mit mäßiger Genauigkeit das tatsächliche PONV-Risiko von Patienten vorhersagen. (Eberhart et al., 2003, Tabrizi et al., 2019, Apfel et al., 2002a, Pym and Ben-Menachem, 2018) Ein blindes Vertrauen auf die Scores könnte dafür sorgen, dass Patienten, die eigentlich eine antiemetische Prophylaxe bräuchten, keine erhalten.

Sowohl die Ergebnisse dieser Studienarbeit als auch eine ausführliche Literaturrecherche weisen darauf hin, dass eine Kombination der beiden Herangehensweisen vermutlich die beste Lösung für das Problem darstellt. Verschiedene Autoren haben folgende Maßnahmen für eine effektive PONV-Prophylaxe vorgeschlagen. (Gan et al., 2020, Cao et al., 2017) Zunächst sollte das PONV-Risiko präoperativ für alle Patienten mithilfe des Apfel- oder Koivuranta-Scores erhoben werden.

Als Basismaßnahme für alle Patienten sollte über grundlegende Mechanismen zur Risikominimierung nachgedacht werden. Dazu gehört das Vermeiden von volatilen Anästhetika und Lachgas, sowie ein sparsames Nutzen von Opioiden sowohl intra- als auch postoperativ. Dies kann durch eine multimodale Schmerztherapie gelingen, bei der Opioide mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), alpha2-Agonisten, wie Clonidin oder Dexmedetomidin, oder kurzwirksamen Beta-Blockern kombiniert werden. (Maund et al., 2011, Blandszun et al., 2012, Collard et al., 2007)

Die Narkose sollte wenn möglich mit Propofol im Rahmen einer TIVA eingeleitet und aufrechterhalten werden und wenn möglich sollten Regionalanästhesien gegenüber Vollnarkosen bevorzugt werden. Außerdem sollte stets auf eine adäquate Hydrierung, v.a. bei intraoperativen Blutungen, geachtet werden.

Entsprechend der Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren, sollte eine adäquate Anzahl an Antiemetika verabreicht werden. Patienten ohne erhöhtes Risiko können eine antiemetische Monotherapie erhalten. Meiner Meinung nach sollte selbst bei einem niedrigen Risikoprofil trotzdem eine antiemetische Prophylaxe verabreicht werden, da

die Scores, wie weiter oben beschrieben, nur über eine moderate Vorhersagekraft verfügen und die Gefahr besteht, Patienten fälschlicherweise ein zu niedriges Risiko zuzuschreiben. Dies wurde auch von anderen Autoren empfohlen. (Skledar et al., 2007, Gan et al., 2014) Bei ein oder zwei zutreffenden Risikofaktoren, sollte die Prophylaxe aus zwei Antiemetika mit verschiedenen Wirkmechanismen bestehen. Ab dem Vorliegen von drei Risikofaktoren sollte man von einem hohen PONV-Risiko ausgehen und prophylaktisch mindestens drei Antiemetika applizieren. Studien, die unterschiedliche Kombinationen von Antiemetika zur PONV-Prophylaxe untersucht haben, konnten keinen synergistischen Effekt oder einen sonstigen signifikanten Vorteil einer bestimmten Kombination feststellen. (Eberhart et al., 2003, Apfel, 2003, Habib et al., 2004) Nachgewiesen ist jedoch, dass jede einzelne antiemetische Intervention das PONV-Risiko um knapp 30% senkt (RRR) und eine Kombinationstherapie mit unterschiedlich wirkenden Antiemetika einen additiven Effekt hat. (Apfel et al., 2004, Eberhart et al., 2000b)

Falls PONV trotz aller Bemühungen auftritt, sollte es zügig und aktiv behandelt werden. Das Abwarten einer spontanen Besserung sorgt nur für einen unnötigen Leidensdruck der Patienten und sollte daher unterlassen werden. Bei der Gabe sogenannter „rescue medications“ sollte v.a. bei frühem PONV (innerhalb der ersten sechs Stunden postoperativ) darauf geachtet werden, dass es sich um eine andere Klasse von Antiemetika mit einem unterschiedlichen Wirkmechanismus im Vergleich zu der intraoperativ verabreichten Prophylaxe handelt. (Habib and Gan, 2005, Elvir-Lazo et al., 2020)

Wichtig ist, im klinischen Alltag darauf zu achten, dass solche Empfehlungen beispielsweise als verbindliche standard operating procedures (SOP) festgehalten werden und das Personal ausreichend geschult wird. Eine mangelnde Compliance, sei es aufgrund von Unwissenheit oder aufgrund von fehlenden Gedächtnisstützen im perioperativen Setting, resultiert in einer verminderten Gabe von Antiemetika und führt daher zu einem Anstieg der PONV-Inzidenzen. (Kooij et al., 2010, Kappen et al., 2014, Gillmann et al., 2019)

Auch konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass auf Station nur wenige Patienten ein Antiemetikum erhielten. Meist wurde Dimenhydrinat appliziert.

Demgegenüber stehen ca. 20% bzw. 10% der Studienteilnehmer, die Übelkeit empfunden haben bzw. erbrechen mussten. Dies zeigt, dass die Pflegekräfte auf den Peripherstationen entweder die tatsächliche Anzahl an Patienten, die unter PONV litten, unterschätzt haben oder dass die Hemmschwelle, Antiemetika zu verabreichen, zu hoch war. Durch Fortbildungen und einfache Handlungsanweisungen könnte diese Problematik verbessert werden.

Durch eine liberale Herangehensweise, bei der alle Patienten eine antiemetische Prophylaxe erhalten und diese je nach Ausmaß der Risikofaktoren eskaliert wird, wird es vermutlich nicht gelingen, PONV komplett aus den Krankenhäusern zu verbannen, da der Ursprung multifaktoriell ist und die Entstehung noch nicht vollständig verstanden ist. Aber es kann gelingen, die PONV-Inzidenzen auf ein akzeptables Maß zu senken und die postoperative Lebensqualität von Patienten zu verbessern.

#### 4.5 Limitationen der Studie und der Arbeit

Es fand keine intensive Schulung der Ärzte und des Pflegepersonals bezüglich der Durchführung der Akupunktur und der Dokumentation, insbesondere der Abfrage der modifizierten PONV Intensity Scale (mPIS), statt. Die Mitarbeiter wurden per E-Mail und zum Teil mündlich über die Studie informiert. Der Ablauf und die korrekte Durchführung der P6-Akupunktur konnten in ebendieser E-Mail, auf der Rückseite des Prophylaxebogens des Case Report Forms (CRF) oder auf den Informationsblättern in den jeweiligen Einleitungen und im Aufwachraum nachgelesen werden. Auch war die dienstliche Telefonnummer des Studienteams bekannt, sodass zu jedem Zeitpunkt Fragen schnell beantwortet werden konnten.

Trotzdem unterliefen den Mitarbeitern vor allem am Anfang der P6NV-Studie einige Fehler, sodass manche Daten aufgrund einer fehlerhaften Durchführung oder Dokumentation nicht genutzt werden konnten.

Ein häufiger Fehler war, dass das Randomisierungsergebnis nicht wie gefordert mit einem undurchsichtigen Aufkleber überklebt wurde, sodass eine Verblindung des Studienpersonals während der Befragung nicht immer gewährleistet war.

Außerdem wurde die Studienintervention auf dem Narkosebogen des Case Report Forms (CRF) angekreuzt, sodass die Befragenden die Möglichkeit gehabt haben, sich zu entblenden, auch wenn natürlich versucht wurde, dies zu unterlassen.

Des Weiteren wurde die Studie manchmal aufgrund einer Zeitknappheit während der Narkose nicht durchgeführt, beispielsweise bei sehr kurzen Operationen in der Augenheilkunde.

Je länger die Studie lief, desto seltener kam es aber zu solchen Fehlern.

Trotz alledem mussten bei vielen Patienten wegen einer unvollständigen Dokumentation bestimmte Daten aus dem normalen Narkoseprotokoll in die Studienunterlagen nachgetragen werden. Dies stellte aber in den meisten Fällen kein Problem dar.

Ein weiteres Problem war das ständig wechselnde Personal des Aufwachraums. So hat es lange gedauert, bis alle Krankenpfleger/-innen mit der Studie vertraut waren und die Abfrage der modifizierten PONV Intensity Scale (mPIS) korrekt durchgeführt haben. In einigen dieser Fälle wurde versucht die eigentlich für den Aufwachraum geplante mPIS-Abfrage am nächsten Tag auf Station nachzuholen. Es ist nicht auszuschließen, dass es dabei zu einer Verfälschung der Ergebnisse gekommen ist, wenn Patienten sich nicht mehr genau an den unmittelbar postoperativen Zeitraum erinnern konnten.

Vor allem nach großen gynäkologischen und viszeralchirurgischen Operationen hatten viele Patienten postoperativ noch eine Magensonde. Einige Krankenpfleger im Aufwachraum und auf Station haben deshalb die Sinnhaftigkeit der Befragungen des Studienteams zum Thema Übelkeit und Erbrechen in Frage gestellt, da die Patienten durch die liegende Magensonde meist nicht erbrochen haben bzw. dies durch die kontinuierliche Ableitung des Mageninhaltes gar nicht möglich war. Wir haben uns dafür entschieden, Patienten, bei denen nach einem größeren Eingriff die Magensonde potentiell nach Operationsende nicht entfernt wird, weiterhin in die Studie einzuschließen, da sie trotz Magensonde Übelkeit verspüren und würgen können.

In den Prämedikationsambulanzen haben die Doktoranden des Studienteams die ersten vier Punkte des Risikoprofils, nämlich weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, Anamnese von Reiseübelkeit und Nichtraucherstatus, erfragt. Die aufklärenden

Anästhesisten sollten die Punkte „OP-Dauer über eine Stunde“ und „erwartete postoperative Opioidgabe“ bearbeiten. Da in den Ambulanzen vor allem Berufsanfänger eingesetzt werden, fiel es diesen zum Teil schwer die Länge der geplanten Operation und die Wahrscheinlichkeit der Gabe von Opioiden nach der Narkose einzuschätzen.

Obwohl in der P6NV-Studie ein sehr breites Spektrum an Patienten eingeschlossen wurden, ist das Patientenkollektiv nicht komplett repräsentativ. Es wurden keine Kinder, schwangere oder stillende Patienten eingeschlossen. Auch Patienten, bei denen absehbar war, dass sie nach ihrer Operation auf eine Intensivstation verlegt und eventuell sogar intubiert und beatmet werden, wurden wegen der fehlenden Möglichkeit der Befragung ausgeschlossen.

Bei der Befragung der Patienten 24 Stunden nach der Narkose auf der Peripherstation sollten die Fragebögen von den Patienten selbstständig gelesen und ausgefüllt werden. Dies war aber in manchen Fällen nicht möglich, zum Beispiel nach Augenoperationen, wegen einer verlegten Lesebrille oder einfach wegen Erschöpfung. Die Befragung wurde dann mündlich durch das Studienteam durchgeführt. Eventuell wurden die Fragen im Sinne des Effektes der sozialen Erwünschtheit anders beantwortet, als wenn die Patienten alleine gewesen wären.

Bei der Befragung der Patienten auf Station fiel auf, dass es zum Teil sehr verschiedene Definitionen von Übelkeit gab. Einige Studienteilnehmer haben Übelkeit mit Schwindel nach dem ersten Aufstehen oder allgemeinem Unwohlsein gleichgesetzt. Um zu differenzieren, ob es sich um klinisch relevante Übelkeit handelt, wurde die Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) von Myles und Wengritzky berechnet.

Ebenfalls gab es zum Teil Unklarheiten, wann beispielsweise der Punkt „Nichtraucher“ bei der Erhebung der Risikoscores anzukreuzen war, wenn Patienten in der Vergangenheit geraucht haben. Es wurde vom Studienteam kein fester Cut-off-Wert für diese Fragestellung definiert. In den meisten Fällen wurde der Patient als

Nichtraucher deklariert, wenn er seit sechs bis zwölf Monaten nicht mehr geraucht hat.

Auch bei dem Punkt „Anamnese von Reiseübelkeit“ gab es Unstimmigkeiten darüber, ob Übelkeit auf einem Schiff, vor allem bei starkem Seegang, als signifikante Reiseübelkeit gewertet werden soll. Es wurde sich darauf geeinigt, dass wenn Patienten nur in dem oben genannten Szenario Übelkeit verspüren, aber bei normalen Autofahrten oder Flugreisen keine Beschwerden empfinden, dies nicht als für die Studie bedeutsame Reiseübelkeit gewertet wird.

Selbst der Punkt „Anamnese von PONV“ muss kritisch hinterfragt werden. Dieser Risikofaktor wird als positiv gewertet, sobald ein Patient mindestens ein Mal Übelkeit oder Erbrechen nach einer Operation empfunden hat. Es wird allerdings nicht differenziert, ob PONV beispielsweise bei einer von zehn Narkosen oder bei jeder der zehn Narkosen auftrat. Im Rahmen der P6NV-Studie reichte ein einmaliges Auftreten von PONV unter vielen Narkosen aus, damit der Punkt „PONV-Anamnese“ angekreuzt wurde.

Viele der oben genannten Punkte werden ebenfalls durch Thomas et al. kritisiert.

Beispielsweise merken die Autoren an, dass die Beantwortung der Punkte „Nichtraucher“ und „Anamnese von Reiseübelkeit“ durch Patienten sehr subjektiv sei. Gelegenheitsraucher könnten ihren Zigarettenkonsum als nicht signifikant einschätzen oder auch stärkere Raucher könnten aus Angst vor Stigmatisierung ihr Laster verschweigen. Auch weisen die Autoren darauf hin, dass Patienten, die vorher noch nie operiert wurden, fälschlicherweise ein weniger hohes PONV-Risiko zugeschrieben werden könnte, obwohl deren wahres Risiko in diesem Fall unbekannt ist. Die Punkte „OP-Dauer über eine Stunde“ und „erwartete postoperative Opioidgabe“ werden von Thomas et al. ebenfalls in Frage gestellt, da diese Punkte präoperativ nicht mit Sicherheit beantwortet werden können. (Thomas et al., 2002)

## 4.6 Ausblick

Obwohl es bereits viel Literatur und Forschungsarbeiten zum Thema PONV gibt, hat diese Arbeit gezeigt, dass noch einige Fragen offenbleiben.

Zum einen bedarf es Untersuchungen, ob die Definition von klinisch relevantem PONV nach Myles et al. mit SPIS  $\geq 5$  Punkten sinnvoll für die Patientenversorgung ist oder ob ein geringerer Schwellenwert nützlicher wäre. Auch sollte kritisch hinterfragt werden, ob eine Unterteilung in „irgendeine Form von PONV“ und „klinisch relevantes PONV“ überhaupt sinnvoll ist oder ob besser jegliches Unbehagen des Patienten als relevant angesehen und auch behandelt werden sollte. Da die „Nauseometrie“, also die Erhebung von Übelkeit, sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag ein Problem darstellt, sollte nach alternativen Herangehensweisen gesucht werden. Man könnte beispielsweise eine Gruppe von Patienten mithilfe von Modellen, wie der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) nach Myles et al., befragen und das Befinden der anderen Gruppe im Rahmen eines offenen Gespräches explorieren. Es könnte dann untersucht werden, ob es einen Unterschied bei der postoperativen Patientenzufriedenheit und der Behandlung von gegebenenfalls aufgetretenem PONV gibt.

Zum anderen konnte gezeigt werden, dass die Nutzung von etablierten Vorhersagemodellen, wie des Apfel- oder Koivuranta-Scores, im klinischen Alltag nützlich ist, da diese gut verständlich und einfach im Rahmen des Prämedikationsgespräches abzufragen sind.

Ein Nachteil der Scores ist ihre nur moderate Vorhersagekraft. Allein die Tatsache, dass es sowohl für Erwachsene also auch für Kinder verschiedenste Vorhersagemodelle gibt, zeigt, dass keines alleine gut genug ist. Da es meiner Meinung nach aufgrund der multifaktoriellen Genese von postoperativer Übelkeit und Erbrechen fast unmöglich ist, das individuelle Risiko eines Patienten mit einer hundertprozentigen Genauigkeit vorherzusagen, sollten Untersuchungen durchgeführt werden, die diese Vorhersagemodelle zwar als Basis-Diagnostikum nutzen, sich aber auch auf weitere patienteneigene Faktoren konzentrieren.

Außerdem wäre es interessant zu wissen, wie sich die PONV-Inzidenzen verändern und ob es zu vermehrten Nebenwirkungen oder Kosten kommt, wenn jeder Patient,

unabhängig vom präoperativ vorhergesagten Risiko, eine ausgeprägte PONV-Prophylaxe mit beispielsweise drei verschiedenen antiemetischen Interventionen erhalten würde.

## 5 Zusammenfassung

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) gehört mit einer Inzidenz von 20-30% zu den häufigsten Beschwerden nach einer Narkose. In Hochrisikogruppen steigt diese auf bis zu 80% an. Die Einteilung von Patienten in Niedrig- und Hochrisikogruppen kann mithilfe des Apfel-Scores bzw. Koivuranta-Scores erfolgen. Diese Vorhersage-Scores werden anhand der Anzahl von zutreffenden Risikofaktoren berechnet und können zur Einschätzung des PONV-Risikos von Patienten genutzt werden. Der Apfel-Score (0-4 Punkte) bzw. Koivuranta-Score (0-5 Punkte) werden mithilfe der folgenden Risikofaktoren berechnet: „weibliches Geschlecht“, „PONV oder Kinetose in der Anamnese“, „Nichtraucherstatus“, „postoperativer Gebrauch von Opioiden“ bzw. „Operationsdauer über eine Stunde“.

Weder in der Studie von Apfel et al. noch in der von Koivuranta et al. erhielten die untersuchten Patienten prophylaktisch Antiemetika.

Ein Ziel dieser Studie ist daher zu untersuchen, wie sich die PONV-Inzidenzen verändern, wenn eine antiemetische Prophylaxe erfolgt und ob weiterhin ein messbarer Unterschied zwischen den Inzidenzen der Niedrig- und Hochrisikopatienten zu beobachten ist. Außerdem soll analysiert werden, ob eine präoperative Nutzung der Risikoscores in einem klinischen Setting, in dem alle Patienten eine multimodale antiemetische Prophylaxe erhalten, sinnvoll ist und welchen Patienten solch eine Prophylaxe zuteil werden soll.

Ausgewertet wurden die Daten von 2049 erwachsenen Patienten, die im Rahmen der P6NV-Studie erhoben wurden. Dies ist eine randomisierte, patienten- und beobachterverblindete Multicenterstudie, die eine P6-Stimulation zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine routinemäßige pharmakologische Prophylaxe erhalten, evaluieren soll.

Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Patienten sowohl einen Koivuranta-Score als auch einen Apfel-Score von zwei bzw. drei Punkten hatten und während der Narkose zwei Antiemetika, meist Dexamethason und Granisetron, erhielten.

Sowohl im Aufwachraum (2 Stunden postoperativ) als auch auf der Station (24 Stunden postoperativ) wurde eine modifizierte Version der sog. PONV Intensity Scale

(PIS) nach Wengritzky et al. erhoben, um die Häufigkeit von Erbrechen bzw. Würgen, sowie die Schwere, Art und Dauer der Übelkeit analysieren zu können.

Im Aufwachraum litten 10% der Patienten unter irgendeiner Form von Übelkeit und ca. 5% mussten mindestens ein Mal erbrechen oder würgen. Auf Station verdoppelten sich diese Zahlen auf knapp 20% bzw. 10%. Durch die Nutzung der Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) nach Myles et al. wurde die Inzidenz des sog. klinisch relevanten PONVs berechnet. Diese betrug im Aufwachraum 1.0% und auf Station 2.2%. Anzumerken und zu kritisieren ist, dass der Schwellenwert für klinisch relevantes PONV von den Autoren recht hoch gewählt wurde, weshalb nur wenige Patienten dieser Definition entsprachen.

Die PONV-Inzidenzen im Aufwachraum und auf Station wurden aufgeteilt nach Anzahl der zutreffenden Risikofaktoren gemäß dem Apfel- bzw. Koivuranta-Score untersucht. Es konnte bei beiden Scores gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit sowohl für frühes als auch für spätes PONV linear zunimmt, je mehr Risikofaktoren erfüllt werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen der ursprünglichen Publikationen von Koivuranta et al. und Apfel et al. überein.

Auch fiel auf, dass Patienten mit klinisch relevantem PONV meist einen hohen Apfel- bzw. Koivuranta-Score hatten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die präoperative Erhebung der Risikoscores in einem klinischen Setting, in dem alle Patienten eine umfassende antiemetische Prophylaxe erhalten, sinnvoll ist. Die Inzidenzen wurden durch die Prophylaxe absolut zwar gesenkt, aber die Hochrisikopatienten litten trotzdem verhältnismäßig oft unter PONV. Diese Erkenntnis weist darauf hin, dass die gewählte Prophylaxe für diese Patientengruppe nicht ausreichend war.

Zur Reduktion von PONV können verschiedene Maßnahmen angewendet werden. Zunächst sollte für alle Patienten präoperativ das PONV-Risiko ermittelt werden. Auch soll immer über grundlegende Maßnahmen zur Risikominimierung nachgedacht werden. Dazu gehört das Vermeiden von volatilen Anästhetika und Lachgas, das Einsparen von Opioiden sowohl intra- als auch postoperativ und eine adäquate Hydrierung des Patienten. Außerdem soll, wenn möglich, eine Regionalanästhesie gegenüber einer Vollnarkose bevorzugt und Propofol im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) für die Narkoseführung genutzt werden. Alle Patienten

sollen eine antiemetische Prophylaxe erhalten, welche je nach Anzahl der Risikofaktoren eskaliert wird. Patienten ohne erhöhtes Risiko sollen ein Antiemetikum erhalten. Bei ein bis zwei Risikofaktoren sollen zwei und ab drei Risikofaktoren mindestens drei Antiemetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen appliziert werden.

Ein Auftreten von PONV sollte zügig mit einem Antiemetikum einer anderen Wirkstoffklasse therapiert werden.

## 5.1 Summary

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the most common complaints after anesthesia, with an incidence of 20-30%. In high-risk groups, this rises up to 80%. A classification of patients into low- and high-risk groups can be done by using the Apfel score and Koivuranta score, respectively. These predictive scores are calculated based on the number of applicable risk factors and can be used to assess patients' risk of PONV. The Apfel score (0-4 points) or Koivuranta score (0-5 points) are calculated using the following risk factors: "female gender," "history of PONV or kinesis," "nonsmoking status," "postoperative use of opioids," or "duration of surgery over one hour."

Neither in the study by Apfel et al. nor in that by Koivuranta et al. did the patients receive prophylactic antiemetics.

Therefore, one aim of this study is to investigate how PONV incidences change when antiemetic prophylaxis is given and whether there is still a measurable difference between the incidences of low- and high-risk patients. In addition, we will analyze whether preoperative use of risk scores is appropriate in a clinical setting in which all patients receive multimodal antiemetic prophylaxis and which patients should receive such prophylaxis.

Data from 2049 adult patients collected as part of the P6NV trial were analyzed. This is a randomized, patient- and observer-blinded multicenter trial designed to evaluate P6-stimulation for prophylaxis of nausea and vomiting in the postoperative period in patients receiving routine pharmacologic prophylaxis.

It was shown that most patients had both a Koivuranta score and an Apfel score of two and three points, respectively, and received two antiemetics, mostly dexamethasone and granisetron, during anesthesia.

Both in the recovery room (2 hours postoperatively) and in the ward (24 hours postoperatively), a modified version of the so-called PONV Intensity Scale (PIS) according to Wengritzky et al. was determined to analyze the frequency of vomiting or retching, as well as the severity, type, and duration of nausea.

In the recovery room, 10% of patients suffered from some form of nausea and approx. 5% experienced vomiting or retching at least once. On the ward, these numbers doubled to just under 20% and 10%, respectively. By using the Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale (SPIS) according to Myles et al., the incidence of so-called clinically important PONV was calculated. This was 1.0% in the recovery room and 2.2% in the ward. It should be noted and criticized that the threshold for clinically important PONV was chosen quite high by the authors, which is why only few patients meet this definition.

The incidences of PONV in the recovery room and in the ward were examined divided according to the number of applicable risk factors from the Apfel and Koivuranta scores, respectively. It was shown for both scores that the probability of both early and late PONV increased linearly as more risk factors were met. This is consistent with the results of the original publications by Koivuranta et al. and Apfel et al.

It was also noticed that patients with clinically important PONV usually had a high Apfel or Koivuranta score.

These results indicate that preoperative use of risk scores is useful in a clinical setting in which all patients receive comprehensive antiemetic prophylaxis. Although the incidences were reduced in absolute terms by prophylaxis, the high-risk patients still suffered from PONV very often. This finding indicates that the chosen prophylaxis was not adequate for this group of patients.

Several measures can be used to reduce PONV. First, the risk of PONV should be determined preoperatively for all patients. Also, basic risk reduction measures should always be considered. These include avoiding volatile anesthetics and nitrous oxide, sparing opioids both intraoperatively and postoperatively, and adequately hydrating the patient. In addition, regional anesthesia should be preferred over general

anesthesia when possible, and propofol should be used as a total intravenous anesthesia (TIVA) for anesthetic management. All patients should receive antiemetic prophylaxis, which is escalated according to the number of risk factors. Patients without increased risk should receive one antiemetic. With one to two risk factors, two antiemetics with different mechanisms of action should be applied, and with three risk factors or more, at least three.

An occurrence of PONV should be treated quickly with an antiemetic of a different drug class.

## 6 Literaturverzeichnis

- ABBOUD, T. K., MOORE, M., ZHU, J., MURAKAWA, K., MINEHART, M., LONGHITANO, M., TERRASI, J., KLEPPER, I. D., CHOI, Y., KIMBALL, S. & ET AL. 1987. Epidural butorphanol or morphine for the relief of post-cesarean section pain: ventilatory responses to carbon dioxide. *Anesth Analg*, 66, 887-93.
- ADRIANI, J., SUMMERS, F. W. & ANTONY, S. O. 1961. Is the prophylactic use of antiemetics in surgical patients justified? *Jama*, 175, 666-71.
- AHN, E. J., KANG, H., CHOI, G. J., BAEK, C. W., JUNG, Y. H. & WOO, Y. C. 2016. The Effectiveness of Midazolam for Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*, 122, 664-676.
- ALLEN, M. L., LESLIE, K. & JANSEN, N. 2011. Validation of the postoperative nausea and vomiting intensity score in gynaecological patients. *Anaesth Intensive Care*, 39, 73-8.
- ANDERSEN, R. & KROHG, K. 1976. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth Soc J*, 23, 366-9.
- ANDERSON, R. & KROHG, K. 1976. Pain as a major cause of postoperative nausea. *Can Anaesth Soc J*, 23, 366-9.
- ANONYM 1989. Nausea and Vomiting after General Anesthesia. *Lancet*, 1, 651-652.
- ANTONIS, J. H., POEZE, M. & VAN HEURN, L. W. 2006. Boerhaave's syndrome in children: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg*, 41, 1620-3.
- APFEL, C. 2003. Bei welchem Patienten ist welche antiemetische Strategie sinnvoll? Abstractband des Deutschen Anästhesiekongress München.
- APFEL, C. C., HEIDRICH, F. M., JUKAR-RAO, S., JALOTA, L., HORNUSS, C., WHELAN, R. P., ZHANG, K. & CAKMAKKAYA, O. S. 2012. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 109, 742-53.
- APFEL, C. C., KORTTILA, K., ABDALLA, M., KERGER, H., TURAN, A., VEDDER, I., ZERNAK, C., DANNER, K., JOKELA, R., POCOCK, S. J., TRENKLER, S., KREDEL, M., BIEDLER, A., SESSLER, D. I. & ROEWER, N. 2004. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 350, 2441-51.
- APFEL, C. C., KRANKE, P., EBERHART, L. H., ROOS, A. & ROEWER, N. 2002a. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 88, 234-40.
- APFEL, C. C., KRANKE, P., KATZ, M. H., GOEPFERT, C., PAPENFUSS, T., RAUCH, S., HEINECK, R., GREIM, C. A. & ROEWER, N. 2002b. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth*, 88, 659-68.
- APFEL, C. C., LÄÄRÄ, E., KOIVURANTA, M., GREIM, C. A. & ROEWER, N. 1999. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*, 91, 693-700.
- ATANASOVA, M. & HINEV, S. 2009. [Preoperative anxiety and its influence over the postoperative nausea and vomiting]. *Khirurgiia (Sofiia)*, 40-3.
- ATWEH, S. F. & KUHAR, M. J. 1977. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brain stem. *Brain Res*, 129, 1-12.

- BACIĆ, A., RUMBOLDT, Z., GLUNCIĆ, I., BUKLIJAS, J. & CAPKUN, V. 2000. [Effect of the menstrual cycle and ondansetron on postoperative nausea and vomiting]. *Lijec Vjesn*, 122, 165-7.
- BEATTIE, W. S., LINDBLAD, T., BUCKLEY, D. N. & FORREST, J. B. 1991. The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle. *Can J Anaesth*, 38, 298-302.
- BEATTIE, W. S., LINDBLAD, T., BUCKLEY, D. N. & FORREST, J. B. 1993. Menstruation increases the risk of nausea and vomiting after laparoscopy. A prospective randomized study. *Anesthesiology*, 78, 272-6.
- BELLVILLE, J. W., BROSS, I. D. & HOWLAND, W. S. 1960. Postoperative nausea and vomiting. IV. Factors related to postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, 21, 186-93.
- BHAKTA, P., GHOSH, B. R., SINGH, U., GOVIND, P. S., GUPTA, A., KAPOOR, K. S., JAIN, R. K., NAG, T., MITRA, D., RAY, M., SINGH, V. & MUKHERJEE, G. 2016. Incidence of postoperative nausea and vomiting following gynecological laparoscopy: A comparison of standard anesthetic technique and propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 54, 108-113.
- BLAUDSZUN, G., LYSAKOWSKI, C., ELIA, N. & TRAMÈR, M. R. 2012. Effect of perioperative systemic  $\alpha_2$  agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 116, 1312-22.
- BORGEAT, A., POPOVIC, V., MEIER, D. & SCHWANDER, D. 1990. Comparison of propofol and thiopental/halothane for short-duration ENT surgical procedures in children. *Anesth Analg*, 71, 511-5.
- BOVILL, J. G. 1987. Which potent opioid? Important criteria for selection. *Drugs*, 33, 520-30.
- BREITFELD, C., PETERS, J., VOCKEL, T., LORENZ, C. & EIKERMANN, M. 2003. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth*, 91, 218-23.
- BROMAGE, P. R., CAMPORESI, E. M., DURANT, P. A. & NIELSEN, C. H. 1982. Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology*, 56, 431-6.
- CAO, X., WHITE, P. F. & MA, H. 2017. An update on the management of postoperative nausea and vomiting. *J Anesth*, 31, 617-626.
- CAPOGNA, G., CELLENO, D., SEBASTIANI, M., COSTANTINO, P. & REGGIO, S. 1989. [Continuous intravenous infusion with patient-controlled anesthesia for postoperative analgesia in cesarean section: morphine versus buprenorphine]. *Minerva Anestesiol*, 55, 33-8.
- CASALI, R., LEPRI, A., CANTINI, Q., LANDI, S. & NOVELLI, G. P. 2000. [Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain]. *Minerva Anestesiol*, 66, 147-52.
- CASTRO, C., THARMARATNAM, U., BROCKHURST, N., TUREANU, L., TAM, K. & WINDRIM, R. 2003. Patient-controlled analgesia with fentanyl provides effective analgesia for second trimester labour: a randomized controlled study. *Can J Anaesth*, 50, 1039-46.
- CHATTERJEE, S., RUDRA, A. & SENGUPTA, S. 2011. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol Res Pract*, 2011, 748031.
- CHEN, C. C., LIN, C. S., KO, Y. P., HUNG, Y. C., LAO, H. C. & HSU, Y. W. 2008. Premedication with mirtazapine reduces preoperative anxiety and

- postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 106, 109-13, table of contents.
- CHENG, C. R., SESSLER, D. I. & APFEL, C. C. 2005. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*, 101, 1349-55.
- CHIMBIRA, W. & SWEENEY, B. P. 2000. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 55, 540-4.
- CLARKE, R. S. 1984. Nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, 56, 19-27.
- CODA, B. A., O'SULLIVAN, B., DONALDSON, G., BOHL, S., CHAPMAN, C. R. & SHEN, D. D. 1997. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*, 72, 333-46.
- COHEN, M. M., CAMERON, C. B. & DUNCAN, P. G. 1990. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg*, 70, 160-7.
- COLLARD, V., MISTRALETTI, G., TAQI, A., ASENJO, J. F., FELDMAN, L. S., FRIED, G. M. & CARLI, F. 2007. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 105, 1255-62, table of contents.
- COMROE, J. H., JR. & DRIPPS, R. D. 1948. Reactions to morphine in ambulatory and bed patients. *Surg Gynecol Obstet*, 87, 221-4.
- COOKSON, R. F. Mechanisms and Treatment of Post-Operative Nausea and Vomiting. 1986 Berlin, Heidelberg. Springer Berlin Heidelberg, 130-150.
- COSTELLO, D. J. & BORISON, H. L. 1977. Naloxone antagonizes narcotic self blockade of emesis in the cat. *J Pharmacol Exp Ther*, 203, 222-30.
- CROCKER, J. S. & VANDAM, L. D. 1959. Concerning nausea and vomiting during spinal anesthesia. *Anesthesiology*, 20, 587-92.
- DALILA, V., PEREIRA, H., MORENO, C., MARTINHO, C., SANTOS, C. & ABELHA, F. J. 2013. Postoperative nausea and vomiting: Validation of the Portuguese version of the Postoperative Nausea and Vomiting Intensity Score. *Braz J Anesthesiol*, 63, 340-6.
- DE GROOD, P. M., MITSUKURI, S., VAN EGMOND, J., RUTTEN, J. M. & CRUL, J. F. 1987. Comparison of etomidate and propofol for anaesthesia in microlaryngeal surgery. *Anaesthesia*, 42, 366-72.
- DENT, S. J., RAMACHANDRA, V. & STEPHEN, C. R. 1955. Postoperative vomiting: incidence, analysis, and therapeutic measures in 3,000 patients. *Anesthesiology*, 16, 564-72.
- DEWINTER, G., STAELENS, W., VEEF, E., TEUNKENS, A., VAN DE VELDE, M. & REX, S. 2018. Simplified algorithm for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a before-and-after study. *Br J Anaesth*, 120, 156-163.
- DINGES, H. C., OTTO, S., STAY, D. K., BÄUMLEIN, S., WALDMANN, S., KRANKE, P., WULF, H. F. & EBERHART, L. H. 2019. Side Effect Rates of Opioids in Equianalgesic Doses via Intravenous Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Anesth Analg*, 129, 1153-1162.
- DINGUS, D. J., SHERMAN, J. C., ROGERS, D. A., DIPIRO, J. T., MAY, R. & BOWDEN, T. A., JR. 1993. Buprenorphine versus morphine for patient-controlled analgesia after cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 177, 1-6.

- DIVATIA, J. V., VAIDYA, J. S., BADWE, R. A. & HAWALDAR, R. W. 1996. Omission of nitrous oxide during anesthesia reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Anesthesiology*, 85, 1055-62.
- DOZE, V. A., SHAFER, A. & WHITE, P. F. 1988. Propofol-nitrous oxide versus thiopental-isoflurane-nitrous oxide for general anesthesia. *Anesthesiology*, 69, 63-71.
- DOZE, V. A., WESTPHAL, L. M. & WHITE, P. F. 1986. Comparison of propofol with methohexital for outpatient anesthesia. *Anesth Analg*, 65, 1189-95.
- DUNDEE, J. W. 1962. Studies of drugs given before anaesthesia II: a method for the assessment of their influence on the course of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 34, 523-526.
- DUNDEE, J. W., KIRWAN, M. J. & CLARKE, R. S. 1965. Anaesthesia and premedication as factors in postoperative vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*, 9, 223-31.
- DZWONCZYK, R., WEAVER, T. E., PUENTE, E. G. & BERGESE, S. D. 2012. Postoperative nausea and vomiting prophylaxis from an economic point of view. *Am J Ther*, 19, 11-5.
- DÖPFMER, U. R., SCHENK, M. R., KUSCIC, S., BECK, D. H., DÖPFMER, S. & KOX, W. J. 2001. A randomized controlled double-blind trial comparing piritramide and morphine for analgesia after hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol*, 18, 389-93.
- EBERHART, L., KOCH, T., KRANKE, P., RÜSCH, D., TOROSSIAN, A. & NARDI-HIEBL, S. 2014. Activity-based cost analysis of opioid-related nausea and vomiting among inpatients. *Journal of Opioid Management*, 10, 415-422.
- EBERHART, L., MORIN, A., GELDNER, G. & WULF, H. 2003. Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Dtsch Arztebl International*, 100, 2584-.
- EBERHART, L. H., HÖGEL, J., SEELING, W., STAACK, A. M., GELDNER, G. & GEORGIEFF, M. 2000a. Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand*, 44, 480-8.
- EBERHART, L. H., MAUCH, M., MORIN, A. M., WULF, H. & GELDNER, G. 2002a. Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 57, 1022-7.
- EBERHART, L. H. & MORIN, A. M. 2011. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: con--'life is really simple, but we insist on making it complicated'. *Eur J Anaesthesiol*, 28, 155-9.
- EBERHART, L. H., MORIN, A. M., BOTHNER, U. & GEORGIEFF, M. 2000b. Droperidol and 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*, 44, 1252-7.
- EBERHART, L. H., MORIN, A. M. & GEORGIEFF, M. 2000c. [The menstruation cycle in the postoperative phase. Its effect of the incidence of nausea and vomiting]. *Anaesthesist*, 49, 532-5.
- EBERHART, L. H., MORIN, A. M., GUBER, D., KRETZ, F. J., SCHÄUFFELEN, A., TREIBER, H., WULF, H. & GELDNER, G. 2004. Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth*, 93, 386-92.
- EBERHART, L. H., MORIN, A. M., WULF, H. & GELDNER, G. 2002b. Patient preferences for immediate postoperative recovery. *Br J Anaesth*, 89, 760-1.
- EDELIST, G. 1987. A comparison of propofol and thiopentone as induction agents in outpatient surgery. *Can J Anaesth*, 34, 110-6.

- EGER, E. I. 1981. *Anesthesia uptake and action*, Baltimore, Williams and Wilkins.
- EGER, E. I., 2ND & SAIDMAN, L. J. 1965. Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumothorax. *Anesthesiology*, 26, 61-6.
- ELVIR-LAZO, O. L., WHITE, P. F., YUMUL, R. & CRUZ ENG, H. 2020. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review. *F1000Res*, 9.
- EROLÇAY, H. & YÜCEYAR, L. 2003. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesthesiol*, 20, 141-6.
- EWALENKO, P., JANNY, S., DEJONCKHEERE, M., ANDRY, G. & WYNS, C. 1996. Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth*, 77, 463-7.
- FELTS, J. A., POLER, S. M. & SPITZNAGEL, E. L. 1990. Nitrous oxide, nausea, and vomiting after outpatient gynecologic surgery. *J Clin Anesth*, 2, 168-71.
- FLACKE, J. W., BLOOR, B. C., KRIPKE, B. J., FLACKE, W. E., WARNECK, C. M., VAN ETTEN, A. P., WONG, D. H. & KATZ, R. L. 1985. Comparison of morphine, meperidine, fentanyl, and sufentanil in balanced anesthesia: a double-blind study. *Anesth Analg*, 64, 897-910.
- FRIGHETTO, L., LOEWEN, P. S., DOLMAN, J. & MARRA, C. A. 1999. Cost-effectiveness of prophylactic dolasetron or droperidol vs rescue therapy in the prevention of PONV in ambulatory gynecologic surgery. *Can J Anaesth*, 46, 536-43.
- GAN, T. J. 2002. Postoperative nausea and vomiting--can it be eliminated? *JAMA*, 287, 1233-6.
- GAN, T. J., BELANI, K. G., BERGESE, S., CHUNG, F., DIEMUNSCH, P., HABIB, A. S., JIN, Z., KOVAC, A. L., MEYER, T. A., URMAN, R. D., APFEL, C. C., AYAD, S., BEAGLEY, L., CANDIOTTI, K., ENGESAKIS, M., HEDRICK, T. L., KRANKE, P., LEE, S., LIPMAN, D., MINKOWITZ, H. S., MORTON, J. & PHILIP, B. K. 2020. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*, 131, 411-448.
- GAN, T. J., DIEMUNSCH, P., HABIB, A. S., KOVAC, A., KRANKE, P., MEYER, T. A., WATCHA, M., CHUNG, F., ANGUS, S., APFEL, C. C., BERGESE, S. D., CANDIOTTI, K. A., CHAN, M. T., DAVIS, P. J., HOOPER, V. D., LAGOO-DEENADAYALAN, S., MYLES, P., NEZAT, G., PHILIP, B. K. & TRAMÈR, M. R. 2014. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 118, 85-113.
- GAN, T. J., GINSBERG, B., GRANT, A. P. & GLASS, P. S. 1996. Double-blind, randomized comparison of ondansetron and intraoperative propofol to prevent postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, 85, 1036-42.
- GILLMANN, H. J., WASILENKO, S., ZÜGER, J., PETERSEN, A., KLEMANN, A., LEFFLER, A. & STUEBER, T. 2019. Standardised electronic algorithms for monitoring prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Arch Med Sci*, 15, 408-415.
- GINSBERG, B., GIL, K. M., MUIR, M., SULLIVAN, F., WILLIAMS, D. A. & GLASS, P. S. 1995. The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain*, 62, 95-100.
- GOODARZI, M., MATAR, M. M., SHAFI, M., TOWNSEND, J. E. & GONZALEZ, I. 2006. A prospective randomized blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery. *Paediatr Anaesth*, 16, 49-53.

- GRANT, M. C., KIM, J., PAGE, A. J., HOBSON, D., WICK, E. & WU, C. L. 2016. The Effect of Intravenous Midazolam on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*, 122, 656-63.
- GRATZ, I., ALLEN, E., AFSHAR, M., JOSLYN, A. F., BUXBAUM, J. & PRILLIMAN, B. 1996. The effects of the menstrual cycle on the incidence of emesis and efficacy of ondansetron. *Anesth Analg*, 83, 565-9.
- GREEN, N. M. 1981. *Physiology of spinal anesthesia*, Baltimore, Williams and Wilkins.
- GUNAWARDENE, R. D. & WHITE, D. C. 1988. Propofol and emesis. *Anaesthesia*, 43 Suppl, 65-7.
- GUPTA, A., STIERER, T., ZUCKERMAN, R., SAKIMA, N., PARKER, S. D. & FLEISHER, L. A. 2004. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg*, 98, 632-41, table of contents.
- GURBET, A., GOREN, S., SAHIN, S., UCKUNKAYA, N. & KORFALI, G. 2004. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18, 755-8.
- HABIB, A. S., EL-MOALEM, H. E. & GAN, T. J. 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. *Can J Anaesth*, 51, 311-9.
- HABIB, A. S. & GAN, T. J. 2005. The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *J Clin Anesth*, 17, 62-5.
- HACKETT, G. H., HUGHES, R. & PAYNE, J. P. 1986. Recovery of spontaneous breathing following neuromuscular blockade with atracurium. *Br J Anaesth*, 58, 494-7.
- HADI, M. A., KAMARULJAN, H. S., SAEDAH, A. & ABDULLAH, N. M. 2006. A comparative study of intravenous patient-controlled analgesia morphine and tramadol in patients undergoing major operation. *Med J Malaysia*, 61, 570-6.
- HARMER, M., SLATTERY, P. J., ROSEN, M. & VICKERS, M. D. 1983. Intramuscular on demand analgesia: double blind controlled trial of pethidine, buprenorphine, morphine, and meptazinol. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 286, 680-2.
- HAWKINS, J., KHANNA, S. & ARGALIOUS, M. 2019. Sugammadex for Reversal of Neuromuscular Blockade: Uses and Limitations. *Curr Pharm Des*, 25, 2140-2148.
- HENDERSON, J. M., BRODSKY, D. A., FISHER, D. M., BRETT, C. M. & HERTZKA, R. E. 1988. Pre-induction of anesthesia in pediatric patients with nasally administered sufentanil. *Anesthesiology*, 68, 671-5.
- HERRICK, I. A., GANAPATHY, S., KOMAR, W., KIRKBY, J., MOOTE, C. A., DOBKOWSKI, W. & ELIASZIW, M. 1996. Postoperative cognitive impairment in the elderly. Choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia*, 51, 356-60.
- HO, S. T., WANG, J. J., LIU, H. S., TZENG, J. I. & LIAW, W. J. 1997. The analgesic effect of PCA buprenorphine in Taiwan's gynecologic patients. *Acta Anaesthesiol Sin*, 35, 195-9.
- HONING, G., MARTINI, C. H., BOM, A., VAN VELZEN, M., NIESTERS, M., AARTS, L., DAHAN, A. & BOON, M. 2019. Safety of sugammadex for reversal of neuromuscular block. *Expert Opin Drug Saf*, 18, 883-891.

- HONKAVAARA, P., LEHTINEN, A. M., HOVORKA, J. & KORTTILA, K. 1991. Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of the menstrual cycle. *Can J Anaesth*, 38, 876-9.
- HONKAVAARA, P. & SAARNIVAARA, L. 1998. Comparison of subhypnotic doses of thiopentone vs propofol on the incidence of postoperative nausea and vomiting following middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 42, 211-5.
- HOPKINS, D., SHIPTON, E. A., POTGIETER, D., VAN DERMERWE, C. A., BOON, J., DE WET, C. & MURPHY, J. 1998. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth*, 45, 435-42.
- HORN, C. C., WALLISCH, W. J., HOMANICS, G. E. & WILLIAMS, J. P. 2014. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*, 722, 55-66.
- HORRIGAN, R. W., MOYERS, J. R., JOHNSON, B. H., EGER, E. I., 2ND, MARGOLIS, A. & GOLDSMITH, S. 1980. Etomidate vs. thiopental with and without fentanyl--a comparative study of awakening in man. *Anesthesiology*, 52, 362-4.
- HOWELL, P. R., GAMBLING, D. R., PAVY, T., MCMORLAND, G. & DOUGLAS, M. J. 1995. Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine. *Can J Anaesth*, 42, 41-5.
- HOZUMI, J., EGI, M., SUGITA, S. & SATO, T. 2016. Dose of intraoperative remifentanyl administration is independently associated with increase in the risk of postoperative nausea and vomiting in elective mastectomy under general anesthesia. *J Clin Anesth*, 34, 227-31.
- HRISTOVSKA, A. M., DUCH, P., ALLINGSTRUP, M. & AFSHARI, A. 2017. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, Cd012763.
- JAFFE, J. & MARTIN, W. 1980. The pharmacologic basis of therapeutics.
- JENKINS, K., GRADY, D., WONG, J., CORREA, R., ARMANIOUS, S. & CHUNG, F. 2001. Post-operative recovery: day surgery patients' preferences. *Br J Anaesth*, 86, 272-4.
- JENKINS, L. C. & LAHAY, D. 1971. Central mechanisms of vomiting related to catecholamine response: anaesthetic implication. *Can Anaesth Soc J*, 18, 434-41.
- KAPPEN, T. H., MOONS, K. G., VAN WOLFSWINKEL, L., KALKMAN, C. J., VERGOUWE, Y. & VAN KLEI, W. A. 2014. Impact of risk assessments on prophylactic antiemetic prescription and the incidence of postoperative nausea and vomiting: a cluster-randomized trial. *Anesthesiology*, 120, 343-54.
- KAPUR, P. A. 1991. The big "little problem". *Anesth Analg*, 73, 243-5.
- KESTIN, I. G. & DORJE, P. 1987. Anaesthesia for evacuation of retained products of conception. Comparison between alfentanil plus etomidate and fentanyl plus thiopentone. *Br J Anaesth*, 59, 364-8.
- KING, M. J., MILAZKIEWICZ, R., CARLI, F. & DEACOCK, A. R. 1988. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth*, 61, 403-6.
- KOIVURANTA, M., LÄÄRÄ, E., SNÅRE, L. & ALAHUHTA, S. 1997. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, 52, 443-9.
- KOOIJ, F. O., KLOK, T., HOLLMANN, M. W. & KAL, J. E. 2010. Automated reminders increase adherence to guidelines for administration of prophylaxis for postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol*, 27, 187-91.

- KOVAC, A. L. 2000. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*, 59, 213-43.
- KRANKE, P. 2014. General multimodal or scheduled risk-adopted postoperative nausea and vomiting prevention: just splitting hairs? *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 114, 190-193.
- KRANKE, P., APEFEL, C. C., PAPPENFUSS, T., RAUCH, S., LÖBMANN, U., RÜBSAM, B., GREIM, C. A. & ROEWER, N. 2001. An increased body mass index is no risk factor for postoperative nausea and vomiting. A systematic review and results of original data. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45, 160-6.
- KUCUKEMRE, F., KUNT, N., KAYGUSUZ, K., KILICCIOGLU, F., GURELIK, B. & CETIN, A. 2005. Remifentanyl compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 22, 378-85.
- KUMAR, A., BRAMPTON, W., WATSON, S., REID, V. L. & NEILLY, D. 2012. Postoperative nausea and vomiting: simple risk scoring does work. *Eur J Anaesthesiol*, 29, 57-9; author reply 59-60.
- LANGLEY, M. S. & HEEL, R. C. 1988. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*, 35, 334-72.
- LAUFENBERG-FELDMANN, R., MÜLLER, M., FERNER, M., ENGELHARD, K. & KAPPIS, B. 2019. Is 'anxiety sensitivity' predictive of postoperative nausea and vomiting?: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 36, 369-374.
- LAWHORN, C. D., MCNITT, J. D., FIBUCH, E. E., JOYCE, J. T. & LEADLEY, R. J., JR. 1991. Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth Analg*, 72, 53-7.
- LEE, A., CHAN, S. K. & FAN, L. T. 2015a. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, Cd003281.
- LEE, O. H., CHOI, G. J., KANG, H., BAEK, C. W., JUNG, Y. H., WOO, Y. C., OH, J. & PARK, Y. H. 2017. Effects of sugammadex vs. pyridostigmine-glycopyrrolate on postoperative nausea and vomiting: propensity score matching. *Acta Anaesthesiol Scand*, 61, 39-45.
- LEE, W. K., KIM, M. S., KANG, S. W., KIM, S. & LEE, J. R. 2015b. Type of anaesthesia and patient quality of recovery: a randomized trial comparing propofol-remifentanyl total i.v. anaesthesia with desflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 114, 663-8.
- LI, Z. & CHEN, Y. 2019. Ketamine reduces pain and opioid consumption after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Surg*, 70, 70-83.
- LIU, F. L., CHERNG, Y. G., CHEN, S. Y., SU, Y. H., HUANG, S. Y., LO, P. H., LEE, Y. Y. & TAM, K. W. 2015. Postoperative recovery after anesthesia in morbidly obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 62, 907-17.
- LIU, S. S., STRODTBECK, W. M., RICHMAN, J. M. & WU, C. L. 2005. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*, 101, 1634-42.
- LONIE, D. S. & HARPER, N. J. 1986. Nitrous oxide anaesthesia and vomiting. The effect of nitrous oxide anaesthesia on the incidence of vomiting following gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia*, 41, 703-7.

- MACARIO, A., WEINGER, M., CARNEY, S. & KIM, A. 1999. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. *Anesth Analg*, 89, 652-8.
- MAJUMDAR, J. R., VERTOSICK, E., LONG, M., CANSINO, C., ASSEL, M. & TWERSKY, R. 2019. Effects of Midazolam on Postoperative Nausea and Vomiting and Discharge Times in Outpatients Undergoing Cancer-Related Surgery. *Aana j*, 87, 179-183.
- MARRET, E., KURDI, O., ZUFFEREY, P. & BONNET, F. 2005. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 102, 1249-60.
- MAUND, E., MCDAID, C., RICE, S., WRIGHT, K., JENKINS, B. & WOOLACOTT, N. 2011. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth*, 106, 292-7.
- MCCOLLUM, J. S., MILLIGAN, K. R. & DUNDEE, J. W. 1988. The antiemetic action of propofol. *Anaesthesia*, 43, 239-40.
- MEEKS, G. R., MEYDRECH, E. F., BRADFORD, T. H. & HOLLIS, R. S. 1995. Comparison of unscheduled hospital admission following ambulatory operative laparoscopy at a teaching hospital and a community hospital. *J Laparoendosc Surg*, 5, 7-13.
- MELNICK, B. M. & JOHNSON, L. S. 1987. Effects of eliminating nitrous oxide in outpatient anesthesia. *Anesthesiology*, 67, 982-4.
- MILLAR, J. M. & JEWKES, C. F. 1988. Recovery and morbidity after daycase anaesthesia. A comparison of propofol with thiopentone-enflurane with and without alfentanil. *Anaesthesia*, 43, 738-43.
- MUNSTERMAN, C. & STRAUSS, P. 2018. Early Rehydration in Surgical Patients With Prolonged Fasting Decreases Postoperative Nausea and Vomiting. *J Perianesth Nurs*, 33, 626-631.
- MYLES, P. S., LESLIE, K., CHAN, M. T., FORBES, A., PAECH, M. J., PEYTON, P., SILBERT, B. S. & PASCOE, E. 2007. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 107, 221-31.
- MYLES, P. S. & WENGRITZKY, R. 2012. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review. *Br J Anaesth*, 108, 423-9.
- NELSON, P. S., STREISAND, J. B., MULDER, S. M., PACE, N. L. & STANLEY, T. H. 1989. Comparison of oral transmucosal fentanyl citrate and an oral solution of meperidine, diazepam, and atropine for premedication in children. *Anesthesiology*, 70, 616-21.
- PALAZZO, M. & EVANS, R. 1993. Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth*, 70, 135-40.
- PALAZZO, M. G. & STRUNIN, L. 1984. Anaesthesia and emesis. I: Etiology. *Can Anaesth Soc J*, 31, 178-87.
- PANDIT, U. A., MALVIYA, S. & LEWIS, I. H. 1995. Vomiting after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children: the role of nitrous oxide. *Anesth Analg*, 80, 230-3.
- PANG, W. W., MOK, M. S., LIN, C. H., YANG, T. F. & HUANG, M. H. 1999. Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Can J Anaesth*, 46, 1030-5.
- PARKHOUSE, J. 1963. The cure for postoperative vomiting. *Br J Anaesth*, 35, 189-93.

- PERREAULT, L., NORMANDIN, N., PLAMONDON, L., BLAIN, R., ROUSSEAU, P., GIRARD, M. & FORGET, G. 1982. Middle ear pressure variations during nitrous oxide and oxygen anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*, 29, 428-34.
- PEYTON, P. J. & WU, C. Y. 2014. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology*, 120, 1137-45.
- PHITAYAKORN, P., MELNICK, B. M. & VICINIE, A. F., 3RD 1987. Comparison of continuous sufentanil and fentanyl infusions for outpatient anaesthesia. *Can J Anaesth*, 34, 242-5.
- PIERRE, S. 2011. Risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: pro--'don't throw the baby out with the bathwater'. *Eur J Anaesthesiol*, 28, 160-3.
- PURKIS, I. E. 1964. Factors that influence postoperative vomiting. *Can Anaesth Soc J*, 11, 335-53.
- PYM, A. & BEN-MENACHEM, E. 2018. The effect of a multifaceted postoperative nausea and vomiting reduction strategy on prophylaxis administration amongst higher-risk adult surgical patients. *Anaesth Intensive Care*, 46, 185-189.
- RAPP, S. E., EGAN, K. J., ROSS, B. K., WILD, L. M., TERMAN, G. W. & CHING, J. M. 1996. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 82, 1043-8.
- RATRA, C. K., BADOLA, R. P. & BHARGAVA, K. P. 1972. A study of factors concerned in emesis during spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*, 44, 1208-11.
- READ, N. W. & HOUGHTON, L. A. 1989. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*, 18, 359-73.
- RICKFORD, J. K., SPEEDY, H. M., TYTLER, J. A. & LIM, M. 1988. Comparative evaluation of general, epidural and spinal anaesthesia for extracorporeal shockwave lithotripsy. *Ann R Coll Surg Engl*, 70, 69-73.
- RIDING, J. E. 1960. Post-operative Vomiting [Abridged]. *Proc R Soc Med*, 53, 671-7.
- ROBERTS, G. W., BEKKER, T. B., CARLSEN, H. H., MOFFATT, C. H., SLATTERY, P. J. & MCCLURE, A. F. 2005. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. *Anesth Analg*, 101, 1343-8.
- ROWLEY, M. P. & BROWN, T. C. 1982. Postoperative vomiting in children. *Anaesth Intensive Care*, 10, 309-13.
- RÜSCH, D., EBERHART, L., WALLENBORN, J. & KRANKE, P. 2010. Übelkeit und Erbrechen nach Operationen in Allgemeinanästhesie - Eine evidenzbasierte Übersicht über Risikoeinschätzung, Prophylaxe und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 107, 733-741.
- SALMENPERÄ, M., KUOPPAMÄKI, R. & SALMENPERÄ, A. 1992. Do anticholinergic agents affect the occurrence of postanaesthetic nausea? *Acta Anaesthesiol Scand*, 36, 445-8.
- SANDERSON, J. H. & BLADES, J. F. 1988. Multicentre study of propofol in day case surgery. *Anaesthesia*, 43 Suppl, 70-3.
- SANSONNENS, J., TAFFÉ, P. & BURNAND, B. 2016. Higher occurrence of nausea and vomiting after total hip arthroplasty using general versus spinal anesthesia: an observational study. *BMC Anesthesiol*, 16, 44.
- SCHAEFER, M. S., KRANKE, P., WEIBEL, S., KREYSING, R. & KIENBAUM, P. 2016. Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic

- prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 33, 750-60.
- SCUDERI, P. E. 2010. PRO: Anatomical classification of surgical procedures improves our understanding of the mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*, 110, 410-1.
- SENER, E. B., KOCAMANOGLU, S., CETINKAYA, M. B., USTUN, E., BILDIK, E. & TUR, A. 2005. Effects of menstrual cycle on postoperative analgesic requirements, agitation, incidence of nausea and vomiting after gynecological laparoscopy. *Gynecol Obstet Invest*, 59, 49-53.
- SFEZ, M., LE MAPIHAN, Y., GAILLARD, J. L. & ROSEMBLATT, J. M. 1990. Analgesia for appendectomy: comparison of fentanyl and alfentanil in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 34, 30-4.
- SHAIKH, S. I., NAGAREKHA, D., HEGADE, G. & MARUTHEESH, M. 2016. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essays Res*, 10, 388-396.
- SHIN, H. C., KANG, T. W., WU, Y. H., SUN, H. S. & TSENG, C. A. 2018. Validation of simplified postoperative nausea and vomiting intensity scale in Taiwan. *J Clin Monit Comput*, 32, 937-944.
- SIGAUT, S., MERCKX, P., PEUCH, C., NECIB, S., PINGEON, F. & MANTZ, J. 2010. Does an educational strategy based on systematic preoperative assessment of simplified Apfel's score decrease postoperative nausea and vomiting? *Ann Fr Anesth Reanim*, 29, 765-9.
- SILVASTI, M., ROSENBERG, P., SEPPÄLÄ, T., SVARTLING, N. & PITKÄNEN, M. 1998. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 42, 576-80.
- SILVASTI, M., SVARTLING, N., PITKÄNEN, M. & ROSENBERG, P. H. 2000. Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol*, 17, 448-55.
- SIMON, N. M., OTTO, M. W., SMITS, J. A., NICOLAOU, D. C., REESE, H. E. & POLLACK, M. H. 2004. Changes in anxiety sensitivity with pharmacotherapy for panic disorder. *J Psychiatr Res*, 38, 491-5.
- SINCLAIR, D. R., CHUNG, F. & MEZEI, G. 1999. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology*, 91, 109-18.
- SKLEDAR, S. J., WILLIAMS, B. A., VALLEJO, M. C., DALBY, P. L., WATERS, J. H., GLICK, R. & KENTOR, M. L. 2007. Eliminating postoperative nausea and vomiting in outpatient surgery with multimodal strategies including low doses of non-sedating, off-patent antiemetics: is "zero tolerance" achievable? *ScientificWorldJournal*, 7, 959-77.
- SMITH, C. A. & RUTH-SAHD, L. 2016. Reducing the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting Begins With Risk Screening: An Evaluation of the Evidence. *J Perianesth Nurs*, 31, 158-71.
- ST PIERRE, M., DUNKEL, M., RUTHERFORD, A. & HERING, W. 2000. Does etomidate increase postoperative nausea? A double-blind controlled comparison of etomidate in lipid emulsion with propofol for balanced anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 17, 634-41.
- STADLER, M., BARDIAU, F., SEIDEL, L., ALBERT, A. & BOOGAERTS, J. G. 2003. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, 98, 46-52.

- STARK, R. D., BINKS, S. M., DUTKA, V. N., O'CONNOR, K. M., ARNSTEIN, M. J. & GLEN, J. B. 1985. A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J*, 61 Suppl 3, 152-6.
- STEIN, J. M. 1982. Factors affecting nausea and vomiting in the plastic surgery patient. *Plast Reconstr Surg*, 70, 505-11.
- SUBRAMANIAM, K., SUBRAMANIAM, B. & STEINBROOK, R. A. 2004. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*, 99, 482-95, table of contents.
- SUDHEER, P. S., LOGAN, S. W., TERBLANCHE, C., ATELEANU, B. & HALL, J. E. 2007. Comparison of the analgesic efficacy and respiratory effects of morphine, tramadol and codeine after craniotomy. *Anaesthesia*, 62, 555-60.
- SWEENEY, B. P. 2002. Editorial II: Why does smoking protect against PONV? *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 89, 810-813.
- TABRIZI, S., MALHOTRA, V., TURNBULL, Z. A. & GOODE, V. 2019. Implementation of Postoperative Nausea and Vomiting Guidelines for Female Adult Patients Undergoing Anesthesia During Gynecologic and Breast Surgery in an Ambulatory Setting. *J Perianesth Nurs*, 34, 851-860.
- TAS TUNA, A., PALABIYIK, O., ORHAN, M., SONBAHAR, T., SAYHAN, H. & TOMAK, Y. 2017. Does Sugammadex Administration Affect Postoperative Nausea and Vomiting After Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Double-Blind, Randomized Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 27, 237-240.
- TAYLOR, S. 1999. *The LEA series in personality and clinical psychology. Anxiety sensitivity: Theory, research, and treatment of the fear of anxiety*, Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- THOMAS, R., JONES, N. A. & STRIKE, P. 2002. The value of risks scores for predicting postoperative nausea and vomiting when used to compare patient group in a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 57, 1119-28.
- THOMPSON, D. P. & ASHLEY, F. L. 1978. Face-lift complications: a study of 922 cases performed in a 6-year period. *Plast Reconstr Surg*, 61, 40-9.
- THOMPSON, G. E., REMINGTON, M. J., MILLMAN, B. S. & BRIDENBAUGH, L. D. 1973. Experiences with outpatient anesthesia. *Anesth Analg*, 52, 881-7.
- TOPRAK, V., KELES, G. T., KAYGISIZ, Z. & TOK, D. 2004. Subcutaneous emphysema following severe vomiting after emerging from general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48, 917-8.
- TORDA, T. A. 1981. A comparison of four opiates for epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia*, 54, 291-295.
- TRAMÈR, M., MOORE, A. & MCQUAY, H. 1996. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, 76, 186-93.
- TRAMÈR, M., MOORE, A. & MCQUAY, H. 1997a. 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. *Br J Anaesth*, 78, 256-9.
- TRAMÈR, M., MOORE, A. & MCQUAY, H. 1997b. Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth*, 78, 247-55.

- TRAMÈR, M. R. & FUCHS-BUDER, T. 1999. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth*, 82, 379-86.
- VAN DEN BOSCH, J. E., MOONS, K. G., BONSEL, G. J. & KALKMAN, C. J. 2005. Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*, 100, 1525-32, table of contents.
- VEIGA-GIL, L., PUEYO, J. & LÓPEZ-OLAONDO, L. 2017. Postoperative nausea and vomiting: physiopathology, risk factors, prophylaxis and treatment. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 64, 223-232.
- VISSER, K., HASSINK, E. A., BONSEL, G. J., MOEN, J. & KALKMAN, C. J. 2001. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide: postoperative nausea with vomiting and economic analysis. *Anesthesiology*, 95, 616-26.
- WATCHA, M. F. & WHITE, P. F. 1992. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, 77, 162-84.
- WATT, J. W. & SOULSBY, N. R. 1995. Fentanyl versus morphine for patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*, 50, 470-1.
- WAXENEGGER, C. 2021. Prophylaxe und Therapie von PONV. *Anästhesie Nachr*, 3, 44.
- WEBER, B., KNOTH, S., KRANKE, P. & EBERHART, L. 2022. Study protocol for a randomised, patient- and observer-blinded evaluation of P6 acustimulation for the prevention of nausea and vomiting in the postoperative period in patients receiving routine pharmacological prophylaxis (P6NV-Trial). *Trials*, 23, 497.
- WEBER, B., KNOTH, S., LINKEVICS, M., SCHREYER, T., BEGGER, A., RÜSCH, D. & EBERHART, L. 2019a. *Methodik einer randomisierten, patienten- und beobachterverblindeten Evaluation einer P6-Stimulation zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten unter routinemäßiger pharmakologischer Prophylaxe (P6NV)*.
- WEBER, B., KNOTH, S., LINKEVICS, M., SCHREYER, T., BEGGER, A., RÜSCH, D. & EBERHART, L. 2019b. *P6NV - Neuer Ansatz für altes Problem?*
- WEIBEL, S., RÜCKER, G., EBERHART, L. H., PACE, N. L., HARTL, H. M., JORDAN, O. L., MAYER, D., RIEMER, M., SCHAEFER, M. S., RAJ, D., BACKHAUS, I., HELF, A., SCHLESINGER, T., KIENBAUM, P. & KRANKE, P. 2020. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, Cd012859.
- WENGRITZKY, R., METTHO, T., MYLES, P. S., BURKE, J. & KAKOS, A. 2010. Development and validation of a postoperative nausea and vomiting intensity scale. *Br J Anaesth*, 104, 158-66.
- WHITE, P. F., COE, V., SHAFER, A. & SUNG, M. L. 1986. Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. *Anesthesiology*, 64, 99-106.
- WHITE, P. F., DWORSKY, W. A., HORAI, Y. & TREVOR, A. J. 1983. Comparison of continuous infusion fentanyl or ketamine versus thiopental--determining the mean effective serum concentrations for outpatient surgery. *Anesthesiology*, 59, 564-9.
- WHITE, P. F. & SHAFER, A. 1988. Nausea and vomiting: Causes and prophylaxis. *Semin Anesth*, 6, 300-308.

- WOODHOUSE, A., HOBBS, A. F., MATHER, L. E. & GIBSON, M. 1996. A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain*, 64, 115-21.
- YAĞAN, Ö., TAŞ, N., MUTLU, T. & HANCI, V. 2017. Comparison of the effects of sugammadex and neostigmine on postoperative nausea and vomiting. *Braz J Anesthesiol*, 67, 147-152.
- YOGENDRAN, S., ASOKUMAR, B., CHENG, D. C. & CHUNG, F. 1995. A prospective randomized double-blinded study of the effect of intravenous fluid therapy on adverse outcomes on outpatient surgery. *Anesth Analg*, 80, 682-6.
- ZOU, L., MIAO, S., WANG, L. & WANG, G. 2020. Effects of menstrual cycle on nausea and vomiting after general anesthesia. *J Anesth*, 34, 519-526.
- ŠIMURINA, T., MRAOVIC, B., SKITARELIĆ, N., ANDABAKA, T. & SONICKI, Z. 2012. Influence of the menstrual cycle on the incidence of nausea and vomiting after laparoscopic gynecological surgery: a pilot study. *J Clin Anesth*, 24, 185-92.

## 7 Anhang

### 7.1 Ethikvotum



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn  
Prof Dr. med. L. Eberhart  
Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
Baldingerstraße  
35033 Marburg

Fachbereich Medizin

Dekanat/Ethikkommission

**Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)**

Tel.: 06421 586 6487  
Fax: 06421 586 6585  
Sek.: D. Raiss/S. Hausmann  
E-Mail: ethikkom@staff.uni-marburg.de  
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360  
35032 Marburg  
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm  
Az.: Studie 209/17

Marburg, den 06.03.2018

**Studie:** „Randomisierte, Patienten- und Beobachter-verblindete Evaluation einer P6-Stimulation zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase bei Patienten, die eine Routinemäßige pharmakologische Prophylaxe erhalten – P6NV -“.

Nachgereichte Unterlagen:

1. Anschreiben vom 01.03.2018 mit Stellungnahme zum Gutachten der Ethikkommission vom 18.12.2017
2. Patienteninformation Version 1.1 vom 01.03.2018
3. Einverständniserklärung Version vom 01.03.2018
4. Informationsbroschüre für Patienten
5. Muster eines Akupressurbandes

Nachgereichte Unterlagen:

1. Korrigierte Informationsbroschüre für Patienten vom 14.03.2018

Sehr geehrter Herr Professor Eberhart,

vielen Dank für die Nachreichung der o.g. Unterlagen zu Ihrer Studie. Nach kritischer Durchsicht der eingereichten Unterlagen bestehen keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

***positiven Ethikkommissionsvotum***

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

**Sekretariat : Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr**

**Frau Hausmann Montag – Freitag 12.00 – 14.00 Uhr**

Kommissionsmitglieder:  Prof. Dr. Jens Puschke,  Prof. Dr. med. J.-C. Krieg,  Prof. Dr.med. Czubayko,  Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender),  PD Dr. Carola Seifart,  Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender),  Prof. Dr. med. R. Maier,  Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff,  Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld,  Prof. Dr. med. A. Neubauer,  PD Dr. B. Tackenberg,  PD Dr. Barbara Fritz  Bettina Nieth,  Dr. Thomas Neubert

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat. Bitte berücksichtigen Sie, dass nachgereichte Unterlagen mit einer Versionsnummer und einem Versionsdatum zu versehen sind (Fußzeile), um deren Identifizierbarkeit bei der Votierung zu ermöglichen. Bitte berücksichtigen Sie ferner, dass eine Bearbeitung nur möglich ist, wenn sämtliche Unterlagen als einzelne Dokumente, auch in elektronischer Form (etwa auf CD) eingereicht werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen  
für die Ethik-Kommission des  
Fachbereichs Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter  
(Vorsitzender Ethikkommission)

Dr. med. Irene Portig  
(Geschäftsstelle Ethikkommission)

## 7.2 Muster des Case Report Forms (CRF) der P6NV-Studie

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

Fachbereich Medizin

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

Studien ID:           Z 0 0 0 0

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

Tel Sek: + 49 (0) 6421 - 58 62003 / 65989

Fax: + 49 (0) 6421 - 58 66996

Anschrift: Baldingerstraße, 35033 Marburg

Web: www.uni-marburg.de/fb20/anaesthesie

Mail: eberhart@staff.uni-marburg.de

Zertifikat:  
Qualifizierte Schmerztherapie



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

DRKS-ID: DRKS00015272

# PONV

### Randomisierungsergebnis

Studien ID:    Z 0 0 0 0

Gruppe:        I

I: Interventionsgruppe

K: Kontrollgruppe

#### **Wichtiger Hinweis zur Studiendokumentation:**

**Nach Durchführung** der gruppenspezifischen Intervention das **Randomisierungsergebnis** mit einem **Patientenetikett** überkleben.

Die **komplette Dokumentation** außer dem Aufwachraumbogen **nach der OP** in den Randomisierungsumschlag zurücklegen. Den Umschlag, sowie den **Aufwachraumbogen** an das Personal im Aufwachraum/Gynwache übergeben.

CRF v1.00.1 11.12.2018 10:15

### Übersicht Dokumentationsbögen

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

Muster

**Einschlusskriterien**

A-1 Patient ist über 18 Jahre alt  ja  nein

A-2 Der Patient ist einwilligungsfähig  ja  nein

A-3 Es besteht ausreichende Beherrschung der deutschen Sprache, sodass ohne Übersetzer eine medizinische Anamnese und eine postoperative Befragung durchgeführt werden können.  ja  nein

A-4 Eingriff in Allgemeinanästhesie  ja  nein

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

Bitte hier fortfahren.

**Ausschlusskriterien**

A-5 Der Patient erhielt in den letzten 4 Wochen eine Chemotherapie oder antineoplastische Therapie oder Radiojodtherapie  ja  nein

A-6 Aktuell besteht eine Schwangerschaft oder Stillzeit  ja  nein

A-7 Es besteht eine dementielle Erkrankung  ja  nein

A-8 Patient hat bereits an der Studie teilgenommen oder nimmt aktuell an einer weiteren Studie teil oder hat unmittelbar vorher an einer Studie teilgenommen  ja  nein

A-9 Es besteht eine Apoplexie mit Residuum  ja  nein

A-10 Das Operationsgebiet bzw. die Operation betreffend:

- a Operationsgebiet am Unterarm  ja  nein
- b Infektion am Unterarm vorhanden  ja  nein
- c Hautläsion am Unterarm vorhanden  ja  nein
- d Lymphödem der oberen Extremität (z.B. bei Z.n. Lymphadenektomie) vorhanden  ja  nein
- e Operation wird ambulant durchgeführt  ja  nein

A-11 alleiniges Regionalverfahren als Narkoseform  ja  nein

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

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

**Kontrollpunkt**

A-12 Wurde der Patient aufgeklärt?  ja  nein

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

Ansonsten hier fortfahren.

**Patientenspezifische Daten**

A-00 Geschlecht <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	A-04 Risikoprofil
A-01 Alter <input type="text"/> Jahre	a weibliches Geschlecht <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A-02 Gewicht <input type="text"/> kg	b PONV-Anamnese <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A-03 Größe <input type="text"/> cm	c Anamnese von Reiseübelkeit <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A-04 ASA-Score <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	d Nichtraucher <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	e erwartete postoperative Opioidgabe <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	f OP-Dauer >60 Minuten <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

**Bitte auf der Rückseite fortfahren!**

document: 1 / page: 1

Anmerkung 1, Seite 2

### Anmerkungen

A1.0 Sind Besonderheiten bei der Aufnahme in die Studie aufgefallen? Falls ja, bitte im Folgenden genau beschreiben.  ja  nein

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

Muster

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Medikamentöse PONV-Prophylaxe – auszufüllen vor Narkoseeinleitung

**Kontrollpunkt**

b-3 Hat der Patient präoperative Übelkeit?  ja  nein

b-4 Ist der Patient **formal nüchtern**?  ja  nein

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

Vorgesehene Prophylaxe				Antiemetische Bedarfsanordnung AWR			
		ja	nein			ja	nein
a02	Antiemetika intraoperativ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			a01	Antiemetische Bedarfsanordnung AWR
a	Dexamethason	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesamtbedarf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Ondansetron	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesamtbedarf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Granisetron	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesamtbedarf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Droperidol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesamtbedarf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Haloperidol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesamtbedarf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Dimenhydrinat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesamtbedarf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Metoclopramid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gesamtbedarf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
a03 TIVA (Propofolperfusor, ...)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

**Unterschrift**

Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass die oben genannte Prophylaxe (siehe Item a02) intraoperativ appliziert wird.

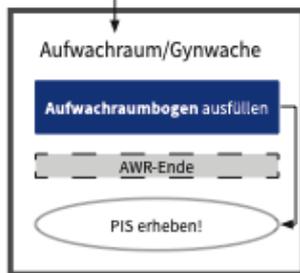
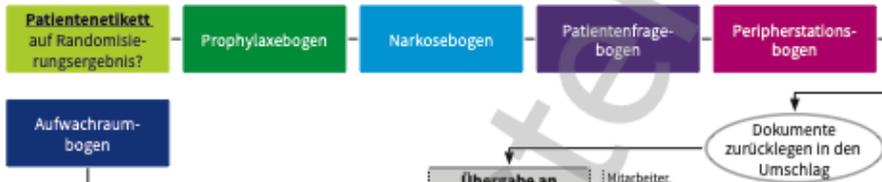
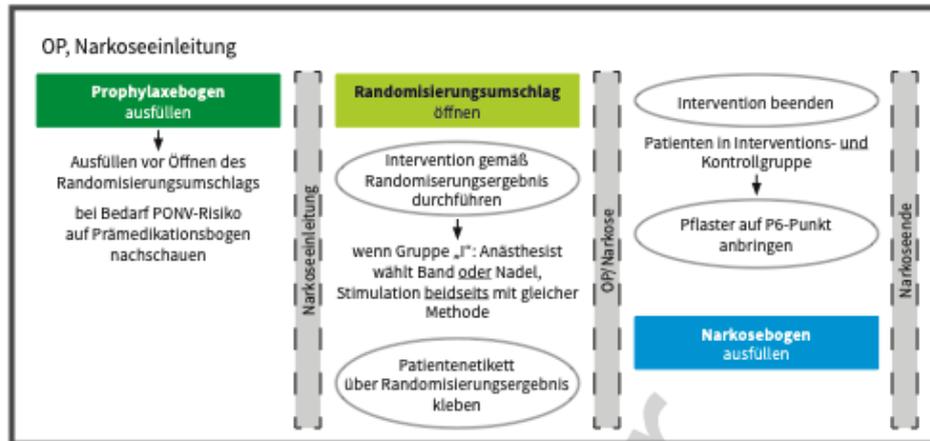
Datum  Uhrzeit

Anästhesist/In  Anästhesiepflege

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

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

document 11 / page 1



**Übergabe an Personal AWR/Gynwache**  
 Mitarbeiter der AG: Dokumente sammeln

**Lokalisation Punkt P6**  
 vgl. „Kurzanleitung P6NV-Studie“ in den Einleitungen

Sollten sich Fragen ergeben:  
 DECT 61054

**Studienspezifische Daten**

C02 Eingriffsdatum 

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

C01 Zeit Reine Anästhesiezeit 

von	h	:	m	:	s	bis	h	:	m	:	s	Uhrzeit
												Uhrzeit

C02 Zeit Schnitt-Naht 

von	h	:	m	:	s	bis	h	:	m	:	s	Uhrzeit
												Uhrzeit

C04 Studienintervention

keine Intervention

Akupressur, links     Akupressur, rechts     Akupressur, beidseits

Akupunktur, links     Akupunktur, rechts     Akupunktur, beidseits

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

C05 Fachrichtung

<input type="checkbox"/> Augenheilkunde	<input type="checkbox"/> Allgemein-chirurgie	<input type="checkbox"/> Gefäßchirurgie	<input type="checkbox"/> Herzchirurgie
<input type="checkbox"/> Orthopädie/Un-fallchirurgie	<input type="checkbox"/> Plastische u. Ästhetische Chir.	<input type="checkbox"/> Thoraxchirurgie	<input type="checkbox"/> Visceralchirurgie
<input type="checkbox"/> Gynäkologie und Geburtshilfe	<input type="checkbox"/> HNO	<input type="checkbox"/> Dermatologie	<input type="checkbox"/> MKG
<input type="checkbox"/> Neurochirurgie	<input type="checkbox"/> Interventionelle Radiologie	<input type="checkbox"/> Interventionelle Kardiologie	<input type="checkbox"/> Urologie

C06 Eingriff

laparoskopisches Vorgehen     ja     nein

C07 Lagerung

Rückenlagerung     Seitenlagerung     Bauchlagerung

Steinschnittlag.     Beachchairlag.     andere: \_\_\_\_\_

C10 Prämedikation (am OP-Tag auf Abruf/vor Transport in den OP)

Midazolam, per os     ja     nein

**Narkose**

C10 Atemweg

Intubationsnarkose     Larynxmaske     Maskennarkose

C11 Narkoseart

a 1 TIVA: Propofol 1%     ja     nein    2 bal.: Sevofluran     ja     nein

3 bal.: Desfluran     ja     nein    4 bal.: Isofluran     ja     nein

b Lachgas     ja     nein    \*balanciert

C12 Hypnotikum

a Propofol     ja     nein    b Thiopental     ja     nein

c Ketanest     ja     nein    d Etomidat     ja     nein

e Midazolam     ja     nein

C13 Opioid

a Fentanyl     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

b Sufentanil     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

c Alfentanil     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

d Remifentanyl     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

e Pintramid     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

C14 Nicht-Opioid-Analgetika

a Metamizol     ja     nein    b Parecoxib     ja     nein

c Paracetamol     ja     nein

C15 Muskelrelaxans

ja     nein

a Succinylcholin     ja     nein    b Mivacurium     ja     nein

c Rocuronium     ja     nein    d Atracurium     ja     nein

e Cisatracurium     ja     nein    f Vecuronium     ja     nein

g Pancuronium     ja     nein

C16 Antiemetika

ja     nein

a Dexamethason     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

b Ondansetron     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

c Granisetron     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

d Droperidol     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

e Haloperidol     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

f Dimenhydrinat     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

g Metoclopramid     ja     nein    Gesamtdosis: \_\_\_\_\_ mg

C17 Regionalanästhesie

ja     nein

a Leitungsanästhesie (single-shot)     ja     nein

b Leitungsanästhesie (Katheter)     ja     nein

c Periduralanästhesie     ja     nein

C18 Infusionstherapie

Isolumen: \_\_\_\_\_ ml

C19 Kreislauf & Blutverlust

Volumen: \_\_\_\_\_ ml

C20 sonstige Maßnahmen

a Gabe von Vasokonstriktoren     ja     nein

b Anlage einer Magensonde     ja     nein

c Gabe von Antagonisten     ja     nein

1 Neostigmin oder Pyridostigmin     ja     nein

2 Naloxon     ja     nein

3 Flumazenil     ja     nein

4 Sugammadex     ja     nein

d Relaxometrie in Nähe von P6     ja     nein

e Anlage eines Dauerkatheters     ja     nein

**Kontrollpunkt**

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

\_\_\_\_\_

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

document: 111 / page: 1

2. 6. 2018 / III. 2018/2019

**Kontrollpunkt**

- Erfordernis der postoperativen Nachbeatmung oder intensivmedizinischen Betreuung über mehr als 24 Stunden?  ja  nein
- Wurden nach Beendigung der Intervention Pflaster über den entsprechenden Stellen (sowohl in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe) angebracht?  ja  nein

**Anmerkungen**

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

Muster

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

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

Aufwachraum		Uhrzeit von <input type="text"/> bis <input type="text"/>	
D03 AWR-Zeit			
D04 Antiemetika		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein    Gesamtdosis: <input type="text"/> mg	
a	Dexamethason	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
b	Ondansetron	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
c	Granisetron	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
d	Droperidol	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
e	Haloperidol	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
f	Dimenhydrinat	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
g	Metoclopramid	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
h	Fosoprepitant	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
i	Aprepitant	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis: <input type="text"/> mg
D01 Opioid		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
a	Piritramid	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	b Pethidin <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
c	Morphin, o.n.A.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	d Oxycodon <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
e	Sufentanil, subl.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	f Tramadol <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
g	Fentanyl	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	h Buprenorphin <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
i	Hydromorphon	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	j Morphin, epidural <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
k	Sufentanil, epidural	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	l Morphin, i.v.-PCA <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
m	Piritramid, i.v.-PCA	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
D02 Nicht-Opioid-Analgetika		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
a	Paracetamol	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	b Metamizol <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
c	Parecoxib	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	d Ibuprofen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
e	Diclofenac	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	f Etoricoxib <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
D03 Lokalanästhetika (PDK oder Schmerzkatheter)		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
a	Bupivacain	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	b Ropivacain <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
D05 Symptome und sonstige Maßnahmen		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
a	Hypotonie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Medikamentengabe erfolgt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
f	Sedierung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
g	Hyposämie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
h	Shivering	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
i	Agitation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
j	Schmerzen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Skala: <input type="text"/> 0-10    0 = kein Schmerz, 10 = stärkster Schmerz
D06 sonstige Medikamentengabe		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
a	Propofol	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	b Ingwerzubereitungen <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
c	Midazolam	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

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

PIS	
D10 Litten Sie unter Würgen und Erbrechen? (Episoden <5min = 1x)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> ≥3x
D11 Hatten Sie ein Übelkeitsgefühl (ein flaves Gefühl im Magen oder den schwachen Drang, sich übergeben zu müssen)? <b>Wenn ja</b> , hat Sie dieses Gefühl im „Alltag“ beeinträchtigt (wie z.B. beim Aufstehen, bei Bewegungen im Bett, beim Umhergehen oder beim Essen und/oder Trinken)?	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> oft oder meistens <input type="checkbox"/> die ganze Zeit
D12 War Ihre Übelkeit am ehesten:	<input type="checkbox"/> durchgehend vorhanden <input type="checkbox"/> variiierend
D13 Wie lange litten Sie insgesamt unter Übelkeit:	<input type="text"/> Stunden

Anmerkungen	
D00 Sind Besonderheiten bei der Durchführung der Studie aufgefallen? Falls ja, bitte im Folgenden genau beschreiben.	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
<div style="border-bottom: 1px solid black; margin-bottom: 5px;"></div>	

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

Unterschrift

Muster



**Ausfüllen ab 24 Stunden nach der Operation.**

**PIS**

R00 Litten Sie unter Würgen und Erbrechen? (Episoden <5min = 1x)  nein  1x  2x  ≥3x

R01 Hatten Sie ein Übelkeitsgefühl (ein flaves Gefühl im Magen oder den schwachen Drang, sich übergeben zu müssen)? **Wenn Ja**, hat Sie dieses Gefühl im „Alltag“ beeinträchtigt (wie z.B. beim Aufstehen, bei Bewegungen im Bett, beim Umhergehen oder beim Essen und/oder Trinken)?  überhaupt nicht  manchmal  oft oder meistens  die ganze Zeit

R02 War Ihre Übelkeit am ehesten:  durchgehend vorhanden  variierend

R03 Wie lange litten Sie insgesamt unter Übelkeit:  Stunden

**PON-F**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

**Beschwerden:**

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

**Einschränkungen**

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

Beschwerden	Intensität				Führen Sie die Beschwerden auf die Narkose zurück?		Einschränkung			
	0 <small>keine Beschw.</small>	1 <small>leicht</small>	2 <small>mittel</small>	3 <small>schwer</small>	Nein	Ja	0 <small>keine Beschw.</small>	1 <small>leicht</small>	2 <small>mittel</small>	3 <small>stark</small>
E11 Krämpfe (z.B. Muskeln des Gesichts, des Halses, der Arme)	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E12 Sehstörungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E13 Mundtrockenheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E14 Schwindel/Benommenheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E15 Verstopfte Nase	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E21 Herzasen/-stolpern	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E22 Kreislaufschwierigkeiten, niedriger Blutdruck	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E23 Schluckauf	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E31 Verminderter Appetit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E32 Probleme beim Wasserlassen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E33 Durchfall	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E34 Verstopfung	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
E41 Hautausschlag/Juckreiz	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3

**Bitte auf der Rückseite fortfahren!**

Beschwerden	Intensität				Führen Sie die Beschwerden auf die Narkose zurück?		Einschränkung			
	0	1	2	3			0	1	2	3
	keine Beschw.	leicht	mittel	schwer	Nein	Ja	keine Einschränkung	leicht	mittel	stark
#51 Hitzewallungen/Wärmegefühl	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#52 Erschöpfung, Antriebslosigkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#53 Antriebssteigerung	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#54 Zittern	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#55 Einschlafstörungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#56 Durchschlafstörungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#57 Gesteigerte Wachheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#61 Muskelschwäche	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#62 Muskelzittern	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#63 Langanhaltende unbeabsichtigte Anspannung der Muskulatur	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#64 Gesteigerter Bewegungsdrang	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#65 Unruhe beim Sitzen/Stehen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#66 Kraftlosigkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#71 Innere Unruhe/Ruhelosigkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#72 Gefühl des Geheztseins	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#73 Reizbarkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#74 Stimmungshoch	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#75 Stimmungsschwankungen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#76 Niedergeschlagenheit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#77 Verzweifelt sein	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#78 Ängstlichkeit	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#79 Voll Optimismus	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#81 Schmerzen	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#82 Hämatom (am Handgelenk)	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#83 Sensibilitätsstörungen (am Handgelenk)	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
<b>Weitere Beschwerden (bitte benennen)</b>										
#91	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#92	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#93	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3
#94	0	1	2	3	0	1	0	1	2	3

**Bitte auf auf der folgenden Seite fortfahren!**

PPP33

<p><b>P00</b> Datum der Bearbeitung <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">T T M M J J</span></p> <p><b>P01</b> Dauer der Bearbeitung von <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">h h m m</span> bis <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">h h m m</span> Uhrzeit</p>	<p><b>P02</b> Wurde die Bearbeitung unterbrochen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>
Trifft nicht/aber zu Trifft wenig/steht zu Trifft überwiegend/meist zu Trifft voll/immer zu	Trifft nicht/aber zu Trifft wenig/steht zu Trifft überwiegend/meist zu Trifft voll/immer zu
<p><b>F01</b> Ich wurde von den Ärzten ausreichend und gut verständlich über den geplanten Eingriff informiert. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F02</b> Ich wurde über den Zeitplan meines Eingriffs informiert. Dieser wurde dann auch weitestgehend eingehalten. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F03</b> Die Ergebnisse meiner Voruntersuchungen wurden mir rechtzeitig und gut verständlich mitgeteilt. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F04</b> Ich konnte bei den Gesprächen mit den Ärzten mitbestimmen, was und wie viel ich erfahre. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F05</b> Ich konnte mir sicher sein, dass die Ärzte in meinem Sinne entscheiden. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F06</b> Ich wurde von den Ärzten behandelt, die ich vor dem Eingriff kennen gelernt hatte. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F07</b> Ich hatte die Zeit vor dem Eingriff Angst und war während der Wartezeiten unruhig und aufgeregt. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F08</b> Ich habe vor oder nach dem Eingriff gefroren oder gezittert. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F09</b> Ich habe nach dem Eingriff schnell wieder die Kontrolle über meinen Körper erlangt. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F10</b> Ich war nach dem Eingriff zu schwach, mich im Bett aufzurichten, richtig zu schlucken oder zu husten. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F11</b> Ich war nach dem Eingriff schnell wieder orientiert und konnte mich gut verständlich äußern. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F12</b> Ich erhielt nach dem Eingriff ausreichende Informationen über den Verlauf und das Ergebnis. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F13</b> Ich hatte starke Schmerzen im Operationsgebiet. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F14</b> Ich hatte starke Schmerzen an anderen Körperstellen (z.B. Kopf-, Hals-, Rücken-, Brust- oder Gelenkschmerzen). <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F15</b> Meine Schmerzen waren außer Kontrolle und hätten noch besser behandelt werden müssen. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F16</b> Ich hatte Probleme beim Wasserlassen. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p>	<p><b>F17</b> Ich hatte nach dem Eingriff großen Durst, durfte aber nichts trinken. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F18</b> Ich konnte nach dem Eingriff selbstständig auf die Toilette gehen. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F19</b> Ich fühle mich jetzt wieder so wohl, dass ich mich komplett selbst versorgen kann. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F20</b> Ich hatte Probleme mit der Verdauung. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F21</b> Ich habe Übelkeit empfunden oder musste erbrechen. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F22</b> Ich hatte Beschwerden durch Katheter und Schläuche (z.B. Magensonde, Urinkatheter, Drainagen und Infusionen). <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F23</b> Ich hatte ausreichend Ruhe und konnte mich gut erholen. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F24</b> Ich konnte nachts ungestört, gut und erholsam schlafen. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F25</b> Ich fühle mich jetzt wieder belastbar, fit und aktiv. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F26</b> Die Patienten werden vom Personal ernst genommen und fühlen sich nie ausgeliefert oder hilflos. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F27</b> Meine Beschwerden wurden ausreichend beachtet und behandelt. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F28</b> Das Pflegepersonal und die Ärzte geben sich Mühe freundlich und zugewandt zu sein. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F29</b> Es war genügend Personal vorhanden, das gut zusammenarbeitete. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F30</b> Ich fühlte mich in der Klinik gut betreut und geborgen. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F31</b> Ich konnte mich in der Klinik gut zurechtfinden (z.B. durch Beschilderungen oder Patienteninformationen). <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F32</b> Die Ausstattung und Sauberkeit der Zimmer sowie der sanitären Einrichtungen war tadellos. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p><b>F33</b> Die Verpflegung in der Klinik war tadellos. <span style="float: right;">1 2 3 4</span></p> <p>Gibt es weitere wichtige Anliegen, Beschwerden, Sorgen, die Sie uns mitteilen möchten und die in diesem Fragebogen nicht enthalten sind? Wenn ja, bitte hier eintragen:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

document: V / page: 3

Muster



**Kontrollpunkt**

g-1: Wurden während der ersten 24 Stunden nach Entlassung aus dem Aufwachraum Antiemetika oder antiemetisch wirksame Medikamente verabreicht?  ja  nein

Falls **ja**, bitte hier die Medikation dokumentieren. Ansonsten mit „Anmerkungen“ fortfahren.

**g02: Antiemetika Gesamtdosis der letzten 24 Stunden**

a) Dexamethason	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg	f) Dimenhydrinat	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg
b) Ondansetron	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg	g) Metoclopramid	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg
c) Granisetron	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg	h) Fosoprepitant	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg
d) Droperidol	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg	i) Aprepitant	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg
e) Haloperidol	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Gesamtdosis	<input type="text"/>	mg					

**Anmerkungen**

g03: Sind Besonderheiten hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen aufgefallen? Falls ja, bitte im Folgenden genau beschreiben.  ja  nein

→ \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

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

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

Unterschrift \_\_\_\_\_

document 192 / page 1

Muster

Z. Alfred / Dr. Spassmann

**Kontrollpunkt**

1-2 Wurde die Studienteilnahme vorzeitig beendet?  ja  nein

Zeitpunkt  während der Prämedikation  unmittelbar vor Narkose  intra- bzw. unmittelbar postoperativ  im Aufwachraum  auf Peripherstation

3 Steht die Beendigung mit der Studienintervention im Zusammenhang?  ja  nein

Grund für die Beendigung der Studienteilnahme

der Patient verweigert die Durchführung  Unerwünschtes Ereignis  
 Falls ja, so ist dies auf dem Safety Report Form (SRF) zu dokumentieren.

sonstiges: \_\_\_\_\_  nicht genannt bzw. nicht nachvollziehbar

**Angaben zum Prüfarzt**

Bitte angeben, sofern vom Zentrumsstandard abweichend

Name \_\_\_\_\_

Telefonnummer \_\_\_\_\_

Datum  \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

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

**Abschluss**

1-3 Vollständigkeit der Dokumentation

Prämedikationsbogen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Patientenfragebogen (PIS und PON-F)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Prophylaxebogen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Patientenfragebogen (PPP33)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Narkosebogen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Peripherstationsbogen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
Aufwachraumbogen	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	Safety Report Form (SRF) - bei Bedarf	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein

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

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

Unterschrift

## 7.3 Muster der Prämedikationsunterlagen der P6NV-Studie



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

Fachbereich Medizin

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

### Patienteninformation

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

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



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

DRKS-ID: DRKS00015272

# PONV

Sehr geehrte Patientin,  
sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten, an einer Studie teilzunehmen, bei der es um die Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV) geht. Nachfolgend möchten wir Ihnen schon einmal erste Informationen zu diesem Projekt geben. Weitere Informationen erhalten Sie in einem ausführlichen Gespräch mit Ihrem/r Narkosearzt/ärztin.

#### *Was ist Inhalt der klinischen Studie?*

Übelkeit und Erbrechen nach Operationen ist eine häufige Begleiterscheinung nach Narkosen. Ohne vorbeugende Maßnahmen leiden knapp ein Drittel der Patientinnen und Patienten darunter. An unserer Klinik erhalten alle Patienten, die ein erhöhtes Risiko für PONV aufweisen, eine Vorbeugung mit übelkeitsunterdrückenden Medikamenten. Dieses Vorgehen wird auch im Rahmen dieser Untersuchung so beibehalten.

Zusätzlich zu dieser medikamentösen Vorbeugung möchten wir die Wirksamkeit einer beidseitigen Stimulation am Pericardium-6 Akupunkturpunkt untersuchen. Dieser als „P6“ abgekürzte Punkt befindet sich an der Innenseite des Unterarms, wenige Zentimeter vom Handgelenk entfernt.

Seite 1

Etliche Studien haben bereits gezeigt, dass die Stimulation dieses Punktes (sei es als Druckstimulation (sog. Akupressur) oder als klassische Akupunktur mit einer Nadel) PONV wirksam unterdrücken kann.

*Was ist das Ziel der klinischen Studie?*

Ziel dieser Untersuchung ist es nun, die Wirksamkeit einer Kombination aus medikamentöser PONV-Vorbeugung und der P6-Stimulation nachzuweisen.

*Wie sieht der Ablauf der klinischen Studie aus?*

Diese klinische Studie wird an mehreren Orten im Bundesgebiet durchgeführt. Die Teilnehmerzahl beläuft sich auf ungefähr 3500 Patienten. In jedem Fall erhalten Sie die medikamentöse Vorbeugung, die Sie auch ohne Teilnahme an dieser Studie erhalten würden. Zusätzlich dazu entscheidet ein Losverfahren (sog. Randomisierung), ob bei Ihnen am P6-Punkt eine Stimulation durchgeführt wird („Interventionsgruppe“) oder nicht („Kontrollgruppe“). Über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Ende der Narkose wird das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen bei Ihnen genau erfasst und dokumentiert. Um bei den Befragungen nach der Narkose zu verhindern, dass Sie oder der Befragende beeinflusst sind, wird Ihre Zugehörigkeit zur Interventions- oder Kontrollgruppe verborgen gehalten. Dieses Verfahren nennt man „Verblindung“.

Aus diesem Grund wird erst nachdem Sie zur Narkose eingeschlafen sind aufgedeckt, zu welcher Gruppe Sie gehören werden. Erst zu diesem Zeitpunkt erfolgt die Intervention (Stimulation des P6-Punktes). Noch bevor Sie erwachen, wird der Reiz (Akupressurband oder Akupunkturnadel) wieder entfernt und die Stelle des P6-Punktes mit einem undurchsichtigen Pflaster abgeklebt. Lediglich die Anästhesiepflegekraft bzw. der Narkosearzt kennen somit Ihre Behandlung. Erst am Ende der gesamten Untersuchung bei der Auswertung der Ergebnisse werden die Gruppenzugehörigkeiten aller Patienten bekannt gegeben.

Ihre Teilnahme an dieser Studie wird etwa einen Tag dauern. Im Aufwachraum werden Sie erstmalig befragt, ob Übelkeit oder Erbrechen vorliegen. Am ersten Tag nach der Operation erhalten Sie auf Ihrer Station einen Fragebogen, mit dessen Hilfe erfasst wird, ob nach Verlegung auf die Station entsprechende Symptome aufgetreten sind. Mit dem zweiten Teil dieses Fragebogens sollen weitere Symptome erfasst werden, die sich nach einer Narkose und Operation zeigen können. Darüber hinaus sollen Sie einen weiteren Fragebogen ausfüllen, mit dem Sie Ihre Einschätzung zur Qualität der Betreuung und medizinischen Versorgung im Rahmen Ihrer Operation abgeben sollen.

*Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der klinischen Studie?*

Es ist möglich, dass Sie selbst keinen direkten Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der klinischen Studie haben (z.B. wenn Sie der Kontrollgruppe zugeteilt werden). Ferner kann es sein, dass die P6-Stimulation keinen zusätzlichen Nutzen in Bezug auf das Auftreten von PONV hat.

*Welche Risiken bestehen?*

Relevante Risiken der P6-Stimulation sind bis jetzt nicht bekannt geworden. Theoretisch können aber bei der Verwendung von Akupunkturnadeln an der Stelle des Einstichs Schmerzen, Blutungen und Entzündungen auftreten. Sollten sich diese oder andere Symptome im Bereich des Handgelenks einstellen, informieren Sie bitte Ihre Station oder direkt die Anästhesieabteilung an Ihrem Krankenhaus.

#### *Wie ist der zeitliche Aufwand für die Studienteilnehmer?*

Wir werden Sie in der Phase nach der Operation vor allem im Aufwachraum öfter nach Ihrem Wohlbefinden fragen. Diese Befragungen dauern für gewöhnlich nur wenige Sekunden. Ca. 24 Stunden nach der Operation werden wir uns mit zwei Fragebögen an Sie wenden. Der erste Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil erfasst mit vier Fragen, ob bei Ihnen Übelkeit und Erbrechen nach der Operation vorlagen. Im zweiten Teil sind 35 mögliche Beschwerden aufgelistet, die nach Operationen auftreten können. Sie sollen dann angeben, ob und wenn ja, wie stark die Beschwerden bei Ihnen waren, ob diese Sie beeinträchtigt haben (z.B. beim Aufstehen, der Nahrungsaufnahme, Körperpflege usw.) und ob diese Beschwerden Ihrer Einschätzung nach auf die Narkose und Narkosemedikamente zurückzuführen sind. Mittels eines zweiten Fragebogens werden mit weiteren 33 Fragen die Versorgungsqualität in der Phase kurz vor und nach der Operation abgefragt.

Die Beantwortung beider Instrumente, die als Muster diesem Schreiben angefügt sind, dauert in der Regel etwa 10-15 Minuten.

#### *Freiwilligkeit, Möglichkeit des Rücktritts von der Studie*

Ihre Teilnahme an dieser Studie erfolgt auf freiwilliger Basis. Sie haben zu jeder Zeit die Möglichkeit, ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen. Falls Sie nicht an der Studie teilnehmen oder vorzeitig aus der Studie ausscheiden möchten, hat dies keine Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Behandlung.

#### *Entstehen Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie?*

Durch Ihre Teilnahme an der klinischen Studie entstehen Ihnen keine Kosten.

#### *Hinweise zum Datenschutz*

Alle an der Studie beteiligten Personen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Da es sich um eine Studie handelt, die an mehreren Krankenhäusern in Deutschland gleichzeitig stattfindet, werden die Daten aus Ihrer Klinik an das Studienzentrum an der Philipps-Universität Marburg weitergeleitet, dort gesammelt, bewertet und nach Klärung von offenen Fragen ausgewertet. Die Datenweitergabe geschieht dabei pseudonymisiert und in verschlüsselter Form. Das bedeutet, dass aus dem Datensatz alle Informationen, die Rückschlüsse auf Ihre Person erlauben (wie Name oder Geburtsdatum), gelöscht werden und dafür nur ein Identifikationscode eingesetzt wird. Nur Ihre Klinik kann anhand einer separaten Ur-Liste vor Ort aus diesem Code einen Datensatz Ihrer Person zuordnen.

Die Daten werden gemäß den gesetzlichen Vorschriften gespeichert und nach 10 Jahren gelöscht.

#### *Wenn Sie noch weitere Fragen haben ...*

Keine Informationsschrift kann so ausführlich sein, dass damit alle Fragen beantwortet werden können. Bitte nutzen sie also die Möglichkeit, in einem persönlichen Gespräch mit Ihrem Narkosearzt alle Punkte zur Sprache zu bringen, die Sie interessieren und die Ihnen wichtig sind.

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

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

**Einwilligungserklärung  
 zur Patienteninformation**

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

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



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

DRKS-ID: DRKS00015272

Ich wurde durch den Prüfarzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten klinischen Studie informiert. Die Patienteninformation habe ich gelesen. Alle meine Fragen zu dieser klinischen Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Der Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert. Eine Kopie der Patienteninformation und der Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Ich verstehe meine Rechte und Verantwortlichkeiten als Teilnehmer an dieser klinischen Studie. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird.

**Kontaktdaten**

Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum

<b>Datenschutzbeauftragte/r</b>		<b>Datenschutz-Aufsichtsbehörde</b>	
ggf. Name:	Datenschutzbeauftragter der Philipps-Universität Marburg	ggf. Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Biegenstraße 10 35032 Marburg  (Paketpost: 35037 Marburg)	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	06421-2826155	Telefon:	0611-140 80
E-Mail:	datenschutz@uni-marburg.de	E-Mail:	poststelle@datenschutz.hessen.de

<b>Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r</b>	
ggf. Name:	Philipps Universität Marburg
Adresse:	Biegenstraße 10 35037 Marburg
Telefon:	06421-28 20
E-Mail:	info@uni-marburg.de

Ort: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Name des Teilnehmers (Druckschrift)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Teilnehmers

Ich, der Unterzeichnende, bescheinige hiermit, dass die Patienten, die dieses Formblatt zur Einwilligungserklärung unterzeichnen, nach bestem Wissen vollständig und sorgfältig über die Studie aufgeklärt wurden und das Wesen, die Risiken und den Nutzen ihrer Teilnahme an dieser Forschungsstudie genau verstehen.

Ort: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Name des Aufklärenden (Druckschrift)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Aufklärenden



## 7.5 Lebenslauf

## 7.6 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden waren

in Marburg:

Adamkiewicz, Aigner, Bartsch, Bauer, Becker, Becker, Bette, Bertoune, Bien, Bliemel, Bonaterra, Carl, Cetin, Czubayko, Del Rey, Denkert, Dinges, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Eggers, Feuser, Förstner, Frink, Fritz, Fröbius, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Grosch, Günther, Hertl, Hess, Hilderandt, Hoch, Hofmann, Holzer, Hoyer, Irgsusi, Jansen, Jerrentrup, Jochens, Kalder, Kann, Kernbach-Wighton, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klose, Knake, König, Kruse, Kühnert, Kussin, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Mey, Mirow, Moll, Morin, Moosdorf, Müller, Mutters, Neff, Nenadic, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Plant, Portig, Pöttgen, Preisig-Müller, Rastan, Reese, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rinke, Rost, Röttgers, Ruchholtz, Rüschi, Rust, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Schneider, Schratt, Schu, Schuhmacher, Schratt, Schulze, Schunk, Seifart, Sekundo, Schulze, Seitz, Sevinc, Steiniger, Sommer, Stahl, Stuck, Thieme, Thum, Timmermann, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wächter, Wagner, Weihe, Weske, Westermann, Wiesmann, Wilhelm, Wrocklage, Wulf, Zezschwitz, Ziller, Zimmer, Zwioerek

in Berlin:

Hellmeyer

in Bozen:

Mayer, Zaraca

in Hamburg:

Arnold, Bergmann, Kaulfuß, Pohl

in München:

Autenrieth, Heck, Horn, Gschwend, Retz, Schmid, Straub, Tauber, Westenfelder

## 7.7 Danksagung

Ich bedanke mich vielmals bei Herrn Prof. Dr. Leopold Eberhart für die Überlassung des Themas, sowie für die Unterstützung während der Datenerhebung und der Durchsicht dieser Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dirk Rüsç für seine hilfreichen Beiträge im Rahmen der Studientreffen bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem gesamten Doktoranden-Team der P6NV-Studie für ihre Mitarbeit bedanken. Hervorzuheben sind Benedict Weber und Selena Knoth, die die Studie ins Leben gerufen haben und bei der statistischen Auswertung von großer Bedeutung waren.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des UKGM in Marburg ohne deren Engagement die Studie nicht hätte zustande kommen können. Besonders hervorzuheben sind die Studienassistentinnen Ruzica Axt und Gesa Kix, die dem gesamten Doktorandenteam bei allen Problemen und technischen Schwierigkeiten geholfen haben und Frau Beate Pfeffer, die uns in der Prämedikationsambulanz bei der Patientenrekrutierung zur Seite stand.

Vielen Dank auch an Karla Beckert und Pascal Waffenschmidt für ihre hilfreichen Tipps bei der statistischen Auswertung.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich die ganze Zeit über unermüdlich unterstützt und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Auch meinen Freunden, vor allem Nora Scheele und Hanna al Eryani, möchte ich danken, dass sie mich bei allen Höhen und Tiefen immer wieder motiviert haben.

## 7.8 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Inwiefern kann das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen anhand von etablierten Vorhersagemodellen, wie dem Apfel-Score oder Koivuranta-Score, bei operierten Patienten vorhergesagt werden, die eine multimodale antiemetische Therapie erhalten? Eine Evaluation des Apfel- und Koivuranta-Scores“ in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie unter Leitung von Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf mit Unterstützung durch Prof. Dr. 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.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

München, den 01.12.2023

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Marburg, den 01.12.2023