

Redaktion

F. Christ, München
 W. Rößling, Heidelberg

C.C. Apfel M.D., Ph.D., Associate Professor · P. Kranke · S. Piper · D. Rüsç · H. Kerger
 M. Steinfath · K. Stöcklein · D.R. Spahn · T. Möllhoff · K. Danner · A. Biedler ·
 M. Hohenhaus · B. Zwissler · O. Danzeisen · H. Gerber · F.-J. Kretz

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase

Experten- und evidenzbasierte Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie

Postoperative Mortalität und Morbidität sind im Verlauf der letzten Jahrzehnte aufgrund verbesserter Narkosetechniken und perioperativer Überwachungsmethoden deutlich gesunken. Folglich gewinnen Maßnahmen zur Prozessverbesserung aus Sicht des Patienten und Klinikbetreibers zusehends an Bedeutung. Nach wie vor standen hierbei in den letzten Jahren die Verbesserung der postoperativen Analgesie sowie die Prophylaxe und die Therapie postoperativer Übelkeit und postoperativen Erbrechens („PÜ&E“ oder auch „PONV“) im Vordergrund. Mit einer durchschnittlichen Inzidenz von etwa 30% ist PONV neben dem postoperativen Schmerz eine relevante postoperative Komplikation [11, 16, 25].

Ogleich PONV eine in der Regel selbst limitierende Komplikation darstellt, können ernst zu nehmende medizinische Komplikationen wie Aspiration, Atemwegsobstruktion, Pneumothorax, Nahtdehiszenzen und Flüssigkeitsimbalancen resultieren [36, 64].

Zweifelsohne stehen Aspekte der Patientenzuwendung und die Vermeidung schwerwiegender Komplikationen bei Maßnahmen zur Vermeidung von PONV im Vordergrund. Darüber hinaus vermag PONV auch zu negativen ökonomischen Auswirkungen führen, sei es durch eine Verlängerung der Verweildauer im Aufwachraum, einen erhöhten personellen Betreuungsaufwand oder die ungeplante stationäre Aufnahme bei Eingriffen, die für eine ambulante Behandlung vorgesehen waren [35, 60, 61].

Die genaue Pathophysiologie von PONV ist im Gegensatz zum chemotherapie- oder opioidinduzierten Erbrechen weitgehend ungeklärt [2]. Zwar existieren pathophysiologische Vorstellungen zu den involvierten Reflexbahnen afferenter und efferenter Natur sowie zu den beteiligten Zentren wie Area postrema, Nucleus vestibularis, Nucleus tractus solitarii und schlussendlich dem Brechfunktionszentrum [12, 18], doch führt dieses Wissen – bei eingriffsunabhängiger Wirksamkeit der verfügbaren Antiemetika – leider nicht zur Verbesserung der Behandlungsstrategie. Für detaillierte Informationen soll an dieser Stelle auf die vorhandene Literatur verwiesen werden [2].

Auf Rezeptorebene ist an der Übertragung emetogener und Übelkeit hervorrufer Impulse eine Vielzahl von Neurotransmittern beteiligt. Von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang Dopamin (D₂-Rezeptoren), Serotonin (5-HT₃-Rezeptoren), Histamin (H₁-Rezeptoren), Acetylcholin (muskarinerge Ach-Rezeptoren) sowie die Substanz P (NK₁-Rezeptoren). Die genannten Neurotransmitter bzw. deren Rezeptoren sind insofern zum Verständnis von PONV relevant, als die Mehrzahl der Substanzen mit antiemetischer Wirksamkeit ihre hauptsächliche Wirkung über einen der genannten Rezeptoren entfaltet. Darüber hinaus gibt es jedoch auch andere Substanzen, wie z. B. Glukokortikoide, die über einen bislang ungeklärten Mechanismus antiemetisch wirken können.

In Anbetracht der Vielzahl der publizierten Daten und Studienergebnisse

sowie der häufigen Diskrepanz zur klinischen Praxis wurde Herr Professor Apfel gebeten, „standard operating procedures“ (SOPs) zur Prophylaxe und zur Therapie von PONV zu erstellen. Da es durchaus unterschiedliche Ansätze gibt, die heutzutage als gleichwertig angesehen werden können, jedoch je nach Klinik unterschiedlich gut integrierbar sind, wurde stattdessen die Entwicklung einer möglichst allgemeingültigen Empfehlung („guideline“) angestrebt, aus der Kliniken dann ihre spezifische SOP ableiten können. Ähnliche Ergebnisse sind bereits im angelsächsischen Raum publiziert worden [28]; der unterschiedliche kulturelle Hintergrund und aktuelle Ergebnisse lassen jedoch eine Empfehlung für den deutschsprachigen Raum sinnvoll erscheinen.

Die teilnehmenden Kollegen verfügten entweder über langjährige Erfahrung im Themengebiet, waren Teilnehmer bzw. lokale Studienleiter von IMPACT [3, 5, 6] oder galten aufgrund ihrer Leitungsfunktion als Garanten für die klinische Umsetzbarkeit der getroffenen Empfehlung.

Ziel war die Formulierung von Empfehlungen für den Umgang mit PONV, die

Die wissenschaftliche Leitung der Konferenz hatte Herr Apfel. Organisation und Durchführung der Expertenkonferenz lag in den Händen von Herrn J. Speck-Hergenoeder. Herr Apfel, Herr Kranke und Herr Kretz haben gleichermaßen zur Erstellung des Manuskripts beigetragen und teilen sich daher die Erstautorenschaft. Das Projekt wurde durch einen Grant der Fa. Fresenius-Kabi GmbH, Bad Homburg, unterstützt.

C.C. Apfel M.D., Ph.D., Associate Professor · P. Kranke · S. Piper · D. Rüsç · H. Kerger · M. Steinfath · K. Stöcklein · D.R. Spahn · T. Möllhoff · K. Danner · A. Biedler · M. Hohenhaus · B. Zwissler · O. Danzeisen · H. Gerber · F.-J. Kretz

Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Experten- und evidenzbasierte Empfehlungen zu Prophylaxe und Therapie

Zusammenfassung

Bislang existieren für den deutschen Sprachraum keine expertenbasierten Handlungsempfehlungen zur Vermeidung oder Therapie von „postoperative nausea and vomiting“ (postoperative Übelkeit und Erbrechen, PONV). Ziel war daher die Entwicklung von Empfehlungen, aus denen im klinikspezifischen Kontext „standard operating procedures“ (SOPs) abgeleitet werden können. Ein anästhesiologisch besetztes Expertengremium bearbeitete relevante Schlüsselthemen in Arbeitsgruppen, die anschließend im Plenum diskutiert wurden. Die Empfehlungen sollten sich auf Erkenntnisse stützen, zu denen umfassende und vertrauenswürdige Daten vorliegen. Einzelne Risikofaktoren, wie z. B. die Anamnese des Patienten, besitzen, isoliert betrachtet, keine ausreichende Sensitivität und Spezifität, um anhand dessen klinisch rationale Entscheidungen zu treffen. Im

Gegensatz dazu berücksichtigen vereinfachte Risikoscores mehrere Faktoren und ermöglichen folglich eine zuverlässigere Risikoeinschätzung. Einzelne antiemetische Interventionen zur Vermeidung von PONV sind mit einer relativen Risikoreduktion von ca. 30% im Allgemeinen vergleichbar effektiv. Dieses scheint für die total intravenöse Anästhesie (TIVA) ebenso wie für Dexamethason und andere Antiemetika (Dimenhydrinat, Droperidol, Serotoninantagonisten, transdermales Scopolamin) zu gelten. Eine adäquate, hinreichend hohe Dosierung ist dabei Voraussetzung, die bei Kindern natürlich gewichtsadaptiert erfolgen sollte. Während die relative Risikoreduktion weitgehend unabhängig vom Kontext ist, sind die absolute Risikoreduktion und somit die „number needed to treat“ (NNT) einer Prophylaxe vor allem vom Patientenrisiko abhängig. Bei einem niedrigen

Risiko erscheint eine Prophylaxe nicht sinnvoll. Bei mittlerem Risiko sollte eine Prophylaxe nicht vorenthalten werden. Ein hohes Risiko erfordert ein multimodales Vorgehen, das im Einzelfall angepasst werden sollte (medizinisches Risiko, Patientenpräferenz). Die Therapie von PONV sollte prompt, vorzugsweise mit zuvor noch nicht verwendeten Antiemetika erfolgen. Das Gremium schlägt Algorithmen vor, bei denen die Indikation und das Ausmaß einer Prophylaxe vor allem vom Patientenrisiko abhängig sind. Unter Berücksichtigung lokaler Gegebenheiten sollten diese eine evidenzbasierte Erstellung von SOPs erleichtern.

Schlüsselwörter

Evidence based medicine · Expertenerklärung · Antiemetika · Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Nausea and vomiting in the postoperative phase. Expert- and evidence-based recommendations for prophylaxis and therapy

Abstract

There are no consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting (PONV) in German speaking countries. This meeting was intended to develop such guidelines on which individual health care facilities can derive their specific standard operating procedures (SOPs). Anesthesiologists reviewed published literature on key topics which were subsequently discussed during two meetings. It was emphasized that recommendations were based on the best available evidence. The clinical relevance of individual risk factors should be viewed with caution since even well proven risk factors, such as the history of PONV, do not allow the identification of patients at risk for PONV with a satisfactory sensitivity or specificity. A more useful approach is the use of simplified risk

scores which consider the presence of several risk factors simultaneously. Most individual antiemetic interventions for the prevention of PONV have comparable efficacy with a relative risk reduction of about 30%. This appears to be true for total intravenous anesthesia (TIVA) as well as for dexamethasone and other antiemetics; assuming a sufficiently high, adequate and equipotent dosage which should be weight-adjusted in children. As the relative risk reduction is context independent and similar between the interventions, the absolute risk reduction of prophylactic interventions is mainly dependent on the patient's individual baseline risk. Prophylaxis is thus rarely warranted in patients at low risk, generally needed in patients with a moderate risk and should include a multi-

modal approach in patients at high risk for PONV. Therapeutic interventions of PONV should be administered promptly using an antiemetic which has not been used before. The group suggests algorithms where prophylactic interventions are mainly dependent on the patient's risk for PONV. These algorithms should provide evidence-based guidelines allowing the development of SOPs/policies which take local circumstances into account.

Keywords

Evidence-based medicine · Consensus declaration · Antiemetics · Postoperative nausea and vomiting (PONV)

Tab. 1 Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen (PONV) bei erwachsenen Patienten

<i>Risikofaktoren für PONV mit relevantem Einfluss</i>
Weibliches Geschlecht
Nichtraucherstatus
PONV in der Anamnese
Reisekrankheit
Postoperative Opioidaufnahme
Narkosedauer
Inhalationsanästhetika
Lachgas
<i>Fragliche Risikofaktoren (widersprüchliche Daten) bzw. Risikofaktoren mit eher geringem Einfluss</i>
Niedriges Alter
ASA-Klasse I und II
Hohe Dosen von Neostigmin zur Antagonisierung einer Muskelrelaxation
ASA American Society of Anesthesiologists, PONV „postoperative nausea and vomiting“.

sowohl den aktuell gültigen wissenschaftlichen Stand der Dinge repräsentieren, als auch klinisch umsetzbar sein sollten.

Im Vorfeld der Arbeitstreffen wurden Themen zur Bearbeitung und Präsentation im Plenum an die Teilnehmer des Expertengremiums vergeben. Die Themengebiete wurden bei den Arbeitssitzungen präsentiert, diskutiert und ggf. die getroffenen Aussagen modifiziert.

Bei Uneinigkeit in Bezug auf relevante Themengebiete sollte eine neuerliche Diskussion unter Bezugnahme auf weitere Daten und Publikationen bei einem Folgetreffen oder im Rahmen anschließender Rund-Mails erfolgen. Für den Fall der weiter bestehenden Uneinigkeit sollten die bestehenden Kontroversen im Manuskript dargelegt werden.

Die Bewertung der Datenlage in Bezug auf die themenbezogenen Fragestellungen sollte unter Berücksichtigung der besten zur Verfügung stehenden Evidenz erfolgen. Bei der Risikoeinschätzung mithilfe von Scores und der Bewertung relevanter Risikofaktoren sollten multivariate Analysen für die Entscheidung der ausgesprochenen Empfehlungen ausschlaggebend sein. In allen anderen Fällen, z. B. Fragen zur Wahl der Algorithmen oder der Nutzenbewertung, sollten die jeweils zur Verfügung stehenden Quellen charakterisiert werden.

Tab. 2 Vereinfachte Risikoscores für Erwachsene mit zugehörigen Risikofaktoren und resultierenden kalkulierten Inzidenzen für Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen (PONV)

Scores	Koivuranta [39]	Apfel [11]
<i>Risikofaktoren</i>		
	Weibliches Geschlecht	Weibliches Geschlecht
	Nichtraucherstatus	Nichtraucherstatus
	Anamnese für PONV bei Vornarkosen	Anamnese für PONV bei Vornarkosen oder Reisekrankheit (Kinetose)
	Reisekrankheit (Kinetose)	
	Operationsdauer >60 min	Erwarteter Bedarf an postoperativer Opioidmedikation zur Schmerztherapie
<i>Prognostizierte PONV-Inzidenz [%] beim Vorliegen von</i>		
0 Faktoren	17	10
1 Faktor	18	21
2 Faktoren	42	39
3 Faktoren	54	61
4 Faktoren	74	79
5 Faktoren	87	Nicht zutreffend

Kontextabhängige Vorgehensweise

Zweifelsohne stellt PONV in jedem Fall eine Beeinträchtigung des Patienten dar, deren Vermeidung ein wichtiges Ziel ist. Die individuelle Vorgehensweise sollte neben der patienten- und anästhesiebezogenen Risikoeinschätzung jedoch auch den klinischen Kontext (Eingriff: z. B. Verdrahtung der Kiefer, plastische Operation; „Setting“: ambulanter vs. stationärer Eingriff) und die spezifischen Patientenbelange mit Blick auf die Entscheidung für oder gegen eine Prophylaxe berücksichtigen (Äußerungen des Patienten im Prämedikationsgespräch).

Risikofaktoren

Die Liste relevanter Risikofaktoren ist in den vergangenen Jahren aufgrund systematischer Forschung unter Anwendung multivariater Analysetechniken übersichtlicher geworden (■ Tab. 1). Die als relevant aufgeführten Faktoren tragen in unterschiedlichem Ausmaß zur Risikoerhöhung im Hinblick auf PONV bei. Es soll darauf hingewiesen werden, dass die Korrelation eines Faktors mit einer hohen Inzidenz von PONV nicht notwendigerweise ursächlich bedingt sein muss. So lässt sich die hohe Inzidenz von PONV in der Gynäkologie weitgehend durch die ausschließliche Behandlung von Frauen erklären. Für einige Operationen erscheint zwar nach ei-

nigen Studien mit multivariaten Analysen ein eigener Mechanismus denkbar; da dieser Einfluss aber für die meisten Operationen nicht allgemein reproduzierbar zu sein scheint, wird hierauf nicht weiter eingegangen. Zu berücksichtigen ist ferner, dass die PONV-Inzidenz durch die Entscheidung für eine Regionalanästhesie deutlich gesenkt werden kann und sich die genannten Faktoren vornehmlich auf die Allgemeinanästhesie beziehen. Da in Deutschland vielfach die Regionalanästhesie aus anderen Überlegungen heraus vorgeschlagen und durchgeführt wird, ist deren Durchführung (rückenmarknahe Leitungsanästhesie oder periphere Leitungsanästhesie) im Folgenden nicht mehr explizit als antiemetische Strategie erwähnt.

Die genannten Risikofaktoren (■ Tab. 1) tragen zwar allesamt zur Risikoerhöhung bei, doch ist dieser Umstand noch keine hinreichende Voraussetzung zur Einschätzung des Patientenrisikos. Hierfür sind Vorhersagemodelle, basierend auf selektierten Risikofaktoren, besser geeignet und praktikabler [7]. Zudem erlauben sie eine Einschätzung des Risikoausmaßes und können die Basis eines risikoadaptierten Vorgehens sein [58]. Demgegenüber hat sich die stratifizierte Vorgehensweise, basierend auf einem Risikofaktor (z. B. einmalig PONV bei Vornarkosen), als wenig sensitiv herausgestellt [7]. Allenfalls eine stratifizierte Vorgehensweise gemäß dem Patientengeschlecht kann näherungsweise hilfreich sein [31]. Demnach

würden alle Frauen, nicht jedoch Männer, prophylaktisch Antiemetika erhalten.

Vorhersage mithilfe von Risikoscores

Das erste Modell zur Vorhersage von PONV wurde im Jahr 1993 publiziert [55] und 3 Jahre später an einem anderen Patientenkollektiv validiert [63]. Ausgehend von diesem Ansatz erschienen in der Folgezeit weitere Modelle zur Risikobestimmung im Hinblick auf PONV, die bei größerer Patientenzahl sowie diversifizierten Eingriffen und Narkoseverfahren auch eine umfassendere Risikoeinstufung gewährleisten [4]. Die Möglichkeit der zentrumsübergreifenden Risikoeinschätzung wurde in der Folgezeit im Rahmen externer Validierungen bestätigt [25].

Die vereinfachten Modelle, die in der Folgezeit für erwachsene Patienten entwickelt worden sind ([11, 39]; **Tab. 2**), büßten nichts an Vorhersagefähigkeit ein [8, 20], sodass sie aufgrund ihrer einfacheren Anwendbarkeit unter Praktikabilitätsaspekten überlegen sind. Nach wie vor ist die individuelle Risikoeinschätzung mit Problemen und Schwachpunkten behaftet. Zum Einen gibt es keinen Scorewert, bei dem sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität eine hervorragende Trennung von Patienten mit oder ohne PONV erlauben, und zum Anderen kann die Vorhersagekraft weniger zuverlässig sein, wenn in einem Kollektiv einer der Prädiktoren, wie z. B. der Gebrauch von postoperativen Opioiden, keinen Einfluss auf PONV haben sollte [71]. Hinzu kommt, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass die verfügbaren Modelle, basierend auf klinischen Prädiktoren, bedeutsam verbessert werden können [9]. Allerdings bieten die vereinfachten Scores nach Apfel und Koivuranta zurzeit die beste Vorhersagemöglichkeit, sodass sie grundsätzlich empfohlen werden. Der Score nach Apfel besteht aus 4 Faktoren: weibliches Geschlecht, Nichtraucherstatus, Anamnese von PONV oder einer Reisekrankheit und die Notwendigkeit für postoperative Opiode. Wenn 0, 1, 2, 3, oder 4 Faktoren vorhanden sind, ist das Risiko ungefähr 10, 20, 40, 60 oder 80%.

Risikoeinschätzung bei Kindern

Die Auftretenswahrscheinlichkeit bei Kindern ab einem Alter von 3 Jahren ist deutlich über die allgemein beobachtete durchschnittliche Inzidenz von 20–30% erhöht. Da bei Säuglingen und Kleinkindern mitunter erhebliche Probleme bei der Erfassung von Übelkeit bestehen, beschränken sich die meisten Untersuchungen auf „postoperatives Erbrechen“.

Die für erwachsene Patienten entwickelten Methoden zur Risikoeinschätzung lassen sich nicht auf Kinder übertragen und anwenden [24]. Mittlerweile existiert jedoch auch für Kinder ein Risikoscore (POVOC-Score: „postoperative vomiting in children score“), der zur Einschätzung der Inzidenz von postoperativem Erbrechen empfohlen werden kann [19]. Relevante Risikofaktoren im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse und nach Vereinfachung des Scores waren

1. kindliches Erbrechen in der Anamnese oder PONV-Anamnese bei Eltern und Geschwisterkindern,
2. Dauer des chirurgischen Eingriffs (>30 min),
3. Alter des Kindes (>3 Jahre),
4. Strabismuschirurgie.

In Abhängigkeit vom Vorliegen von 0, 1, 2, 3 oder 4 dieser Risikofaktoren beträgt das kalkulierte Risiko für postoperatives Erbrechen 9, 10, 30, 55 und 70% (**Tab. 3**). Eine externe Validierung ist zwar noch nicht publiziert, die berichteten Daten sind jedoch bereits an einem anderen Patientenkollektiv evaluiert. Dies gibt Anlass zur Annahme, dass dieser Score ebenfalls allgemein gültig ist.

Kritikpunkte im Zusammenhang mit Risikoscores

Kritikpunkte der Scores sind die insgesamt mäßige Vorhersagefähigkeit mit einer Fläche unter der ROC-Kurve („receiver operating characteristic curve“) von etwa 0,7. Eine Verbesserung ist weder durch Anwendung neuronaler Netzwerke [65] noch durch potenzielle weitere Risikofaktoren mit vergleichbarem Einfluss zu erwarten, wie Modellierungsuntersuchungen ergaben [7].

Tab. 3 Vereinfachter Risikoscore für Kinder mit zugehörigen Risikofaktoren und resultierenden kalkulierten Inzidenzen für Erbrechen nach Narkosen (POV)

Risikofaktor	Bewertung
Operationsdauer >30 min	1 Punkt
Alter >3 Jahre	1 Punkt
Strabismusoperation	1 Punkt
Anamnese für PONV beim Kind oder Verwandten 1. Grades	1 Punkt
Prognostizierte POV-Inzidenz [%] beim Vorliegen von	
0 Faktoren	9
1 Faktor	10
2 Faktoren	30
3 Faktoren	55
4 Faktoren	70

Sofern man jedoch keine eigene multivariate Analyse des Patientenkollektivs in großem Stil durchführen möchte oder kann, erlauben diese Risikomodelle oder -scores eine wesentlich zuverlässigere Risikoeinschätzung als einzelne Risikofaktoren [7].

Prophylaxe bei Erwachsenen

Eine Auswahl antiemetisch wirksamer Medikamente, die im Rahmen einer Allgemeinanästhesie mit guter Datenlage und etwa vergleichbarer Effektivität empfohlen werden können, gibt **Tab. 4**.

Propofolgabe bei total intravenöser Anästhesie

Wird Propofol zur Einleitung und zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie verwandt und darüber hinaus auf Lachgas verzichtet, ist die damit zu erzielende Reduktion der PONV-Inzidenz mit der Gabe einer effektiven Dosis eines der unten aufgeführten Antiemetika vergleichbar [3, 66, 67]. Lachgasverzicht allein vermag die Inzidenz in geringerem Ausmaß zu senken als Propofol [3, 66]. Nach IMPACT führt die Kombination der Maßnahmen zu einer etwa 30%igen relativen Risikoreduktion [3]. Als Wirkmechanismus ist vornehmlich der Verzicht auf die emetogene Wirkung der Inhalationsanästhetika anzunehmen [10].

Dexamethason

Die anfänglichen klinischen Studien zur PONV-Prävention erfolgten in Anlehnung an die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen beim chemotherapieinduzierten Erbrechen vornehmlich mit einer i.v.-Gabe von 8 und 10 mg Dexamethason, sodass die systematischen Zusammenfassungen diese Dosierungen aufgreifen [23, 34]. Folgestudien haben dann nahe gelegt, dass eine Dosierung von 2,5–5 mg Dexamethason ausreichend ist [52, 72]. Möglicherweise ist eine frühzeitige Gabe zu Beginn einer Narkose effektiver [73]. Da nach IMPACT 4 mg Dexamethason ebenso wirksam wie 4 mg Ondansetron oder 1,25 mg Droperidol sind, kann eine Dosierung von 4 mg Dexamethason nach der Einleitung der Narkose empfohlen werden [3]. Bislang wurde über keine Nebenwirkungen bei einer Einmalgabe berichtet.

Serotoninantagonisten

Die Serotoninantagonisten Ondansetron, Tropisetron, Dolasetron und Granisetron wurden in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit als vergleichbar eingestuft. Im Gegensatz zu den älteren Antiemetika ist die Applikation von Serotoninantagonisten nicht mit sedierenden oder extrapyramidalen Nebenwirkungen assoziiert. Unter dem Aspekt der längeren Wirksamkeit spricht die potenziell bessere Wirkung (z. B. bei längeren Eingriffen) dafür, die Serotoninantagonisten eher am Ende der Anästhesie zu applizieren [15, 40, 41, 53, 59].

Als erstem Vertreter dieser Gruppe liegen bislang zum Ondansetron die umfassendsten Daten vor [69]. In IMPACT kam eine Dosierung von 4 mg zur Anwendung [3], sodass diese Dosierung ebenfalls Eingang in die Empfehlung für die Prophylaxe bei Erwachsenen gefunden hat. Dolasetron wird in einer Dosierung von 12,5 mg für Erwachsene empfohlen [46]. Für Tropisetron gilt Ähnliches wie für Ondansetron; auch hier waren die initial verwendeten Dosierungen mit vornehmlich 5 mg höher. Nach aktueller Datenlage scheint eine Dosierung von 2 mg ausreichend [45]. Für Granisetron empfehlen die Mitglieder der Expertenkonferenz

Tab. 4 Empfohlene Dosierungen für die i.v.-Gabe von Antiemetika

Substanz	Klasse	Dosierung für eine i.v.-Prophylaxe	
		Erwachsene	Kinder
Dexamethason	Kortikoide	4 mg	0,15 mg/kgKG
Ondansetron	5-HT ₃ -Antagonisten	4 mg	0,1 mg/kgKG
Tropisetron		2 mg	0,1 mg/kgKG
Granisetron		1 mg	20 µg/kgKG
Dolasetron		12,5 mg	0,35 mg/kgKG
Droperidol	Butyrophenone	0,625–1,25 mg	50 µg/kgKG
Haloperidol		1–2 mg	Keine Daten verfügbar
Dimenhydrinat	Antihistaminika	62 mg	0,5 mg/kgKG
Scopolamin (Scopoderm TS®)	Anticholinergika	1 mg/24 h	Keine Kinderdosierung verfügbar

Dosierungen für Kinder sollten die Gesamtdosis für Erwachsene nicht überschreiten.

eine Dosierung von 1 mg [44, 75]. Dosierungen von 0,1 mg müssen nach den vorhandenen Daten als ineffektiv oder zumindest suboptimal eingeschätzt werden [44, 75]. Diese Einschätzung ändert sich auch nicht durch eine jüngst veröffentlichte Studie, die keinen Unterschied zwischen 0,1 mg Granisetron und 4 mg Ondansetron feststellen konnte. Da diese Studie neben anderen methodischen Probleme keine hinreichende Fallzahl zu haben scheint, um einen realistischen Unterschied nachzuweisen [27].

Serotoninantagonisten führen bei ca. 3% der Patienten zu Kopfschmerzen oder Leberenzym erhöhungen und bei ca. 4% der Patienten zu Obstipation, sodass diese als relativ nebenwirkungsarm beschrieben werden.

Butyrophenone (Haloperidol und Droperidol)

Die Gabe von Droperidol galt mit Blick auf die Beschaffungskosten jahrelang als günstiges Antiemetikum. Nach Melnik et al. [54] und Foster et al. [26] können jedoch auch niedrige Dosierungen zu psychomimetischen Nebenwirkungen führen. Bei IMPACT waren 1,25 mg Droperidol nicht mit erhöhten Nebenwirkungen behaftet [3], und systematische Übersichten legen eher nahe, dass diese bei höheren Dosierungen aufzutreten scheinen [22, 32]. Die vor wenigen Jahren erlassene „black box warning“ der Food and Drug Administration (FDA) verursachte neben Beschaffungsschwierigkeiten nicht zuletzt eine große Verunsicherung in Bezug auf die Verwendung und die Anwen-

dungsmodalitäten der Substanz. Die Warnung bezog sich auf die potenzielle Verursachung von lebensbedrohlichen Ereignissen im Zusammenhang mit QT-Verlängerungen und Torsade-de-pointes-Tachykardien. Sie basierte auf einer Serie von insgesamt 10 Fällen im Dosisbereich von 1,25 mg oder niedriger [29]. Allerdings sprechen jüngste Untersuchungen dafür, dass die mit „Low-dose“-Droperidol assoziierten QT-Verlängerungen mit Ondansetron und anderen zur Narkose verabreichten Medikamenten vergleichbar und die FDA-Warnung vor diesem Hintergrund medizinisch nicht zu begründen ist [14, 74].

Haloperidol, ebenfalls ein Vertreter der Butyrophenone, ist für die Prophylaxe und die Therapie von Übelkeit und Erbrechen zugelassen. Auch wenn die Datenlage zu dieser Substanz weniger umfassend als die zum Droperidol ist, weisen sowohl aktuelle Einzeluntersuchungen [21, 56], als auch die systematische Analyse der älteren verfügbaren Daten [13], darauf hin, dass Haloperidol in einer Dosierung von 1–2 mg als Ersatz für Droperidol betrachtet werden kann.

Dimenhydrinat

Wenngleich viele der zu Dimenhydrinat verfügbaren Daten älteren Datums und damit die Dosierungsregime sehr heterogen sind, deuten die Ergebnisse einer systematischen Literaturanalyse [48] in Übereinstimmung mit aktuelleren Untersuchungen [10, 70] darauf hin, dass mit Dimenhydrinat zu den oben diskutierten Substanzen vergleichbare Reduktionsraten in Bezug

Tab. 5 Extrapolierte PONV-Inzidenzen als Funktion des Ausgangsrisikos. (Mod. nach Apfel et al. [6])

Anzahl der Interventionen				
Keine ^a	Eine	Zwei	Drei	Vier
10	7	5	4	3
20	15	11	8	6
40	29	22	16	12
60	44	33	24	18
80	59	44	32	24

Für jede Intervention wurde eine relative Risikoreduktion von 26% angenommen. Zahlenwerte sind auf ganze Zahlen gerundete Prozentzahlen.

^a Diese Risikostufen für das Ausgangsrisiko von 10, 20, 40, 60 und 80% entsprechen dem Vorhandensein von 0, 1, 2, 3, and 4 Risikofaktoren nach Apfel et al. [3, 11, 39].

auf PONV zu erzielen sind. Dimenhydrinat ist ein Vertreter der H₁-Antihistaminika und war vor Einführung der Dopaminantagonisten eine gebräuchliche antiemetische Substanz. Die in Deutschland verfügbare i.v.-Darreichungsform enthält die für den normalgewichtigen erwachsenen Patienten empfohlene Dosierung von 62 mg. Der Bericht der Nebenwirkungen ist in den systematisch analysierten Studien wenig konsistent, sodass verlässliche Aussagen aus der Literatur hierzu fehlen.

Scopolamin

Mit der Verfügbarkeit in Form eines transdermalen Applikationssystems kam es zur Renaissance der anticholinerg wirkenden Substanz Scopolamin. Die systematische Analyse der Daten weist auf eine zu den oben diskutierten Antiemetika vergleichbare Wirkung hin [49], sodass auch die Anwendung von transdermalem Scopolamin eine Prophylaxe- und Behandlungsalternative darstellen kann. Der Report der Nebenwirkungen in den analysierten Studien ist vorbildlich, sodass verlässliche Aussagen hierzu möglich sind. Neben den gelegentlich auftretenden Anwendungsfehlern und dem potenziellen Abfallen des transdermalen Applikationssystems ist nach Anwendung der Substanz etwa bei 18 von 100 Patienten mit Sehstörungen (z. B. Akkomodationsstörungen), 8 von 100 Patienten mit Mundtrockenheit und 2 von 100 Patienten mit Schwindelgefühl zu rechnen. Dies limitiert den Einsatz, abgesehen von den gegebenen Kontraindikationen, unter Umständen weiter.

Aufgrund der transdermalen Applikation könnte Scopolamin jedoch vor allem bei ambulanten Patienten in Zukunft an Bedeutung gewinnen.

Nichtmedikamentöse Verfahren

Die Daten zu Verfahren, die sich der Stimulation von Akupunkturpunkten (insbesondere Pericard 6 oder „Neikuan“) bedienen, zeigen für Akupunktur- und Akupressurverfahren besonders in der frühen postoperativen Phase antiemetische Effekte und vermögen Übelkeit zu reduzieren [50, 51]. Es finden sich in den publizierten Daten [50] jedoch eine beträchtliche Heterogenität der Effekte einerseits, der Verfahren andererseits sowie insbesondere für die gesamte Beobachtungsphase und in den Untersuchungen an Kindern geringe bis keine Effekte. Ein häufig zitiertes Kritikpunkt ist die mitunter unzureichend mögliche Verblindung der angewandten Verfahren. Doch auch in Studien mit ausschließlicher Intervention unter Narkose und damit mutmaßlich korrekter Verblindung ist die Wirksamkeit in Einzelstudien zu der Effektivität der oben diskutierten pharmakologischen Interventionen vergleichbar [76]. Somit können perioperative Stimulationsverfahren an Akupunkturpunkten im Rahmen von antiemetischen Stufenschemata empfohlen werden, auch wenn einige Sitzungsteilnehmer nicht ganz von der Wirksamkeit überzeugt sind („expert opinion“).

Andere pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen

Die getroffene Auswahl erfolgte unter den Aspekten einer umfassenden und soliden Datenbasis einerseits und zum anderen einer vergleichbaren Effektivität, d. h. eine im Durchschnitt anzunehmende relative Risikoreduktion im Bereich von 30%. Letztere entspricht im Hinblick auf eine absolute Risikoreduktion im Rahmen eines Risikokollektivs (PONV-Inzidenz z. B. ca. 60%) der viel zitierten „number needed to treat“ (NNT) von ca. 5 als arbiträrem Maß für eine effektive Intervention. Aus diesem Grund wird z. B. Metoclopramid, das seit Jahrzehnten in der täglichen Praxis

häufig eingesetzt wird, nicht mehr als bedeutsame antiemetische Substanz empfohlen [33], zumal auch deutlich höhere Dosierungen von 50 mg keine Wirkungszunahme erwarten lassen [10].

Im Rahmen der Zusammenstellung antiemetisch wirksamer Arzneimittel und Verfahren halten die Autoren die Ergänzung um weitere Interventionen oder den Ersatz bestimmter hier diskutierter Interventionen durch andere Maßnahmen durchaus für gerechtfertigt. Bei diesem Vorgehen sollte jedoch bedacht werden, dass im Einzelfall möglicherweise vielversprechende Daten aus einzelnen Untersuchungen vorliegen, die jedoch gegen die umfangreiche Datenlage zu den oben genannten etablierten Prophylaxeoptionen abgewogen werden müssen.

Zudem wurde auf flankierende Maßnahmen, wie beispielsweise den konsequenten Einsatz von Nichtopioidanalgetika oder ein adäquates perioperatives Flüssigkeitsmanagement, nicht weiter eingegangen. Gründe hierfür sind die mitunter kontroverse Datenlage und der Umstand, dass sich die Notwendigkeit oder auch Kontraindikation für viele der flankierenden Interventionen aus anderen anästhesiologischen Erwägungen heraus (Antagonisierung der neuromuskulären Blockade, Hydrierung) ergeben. Ergänzend können im Einzelfall alternative Verfahren mit weniger gesicherter Datenlage eingesetzt werden, wenn gewährleistet ist, dass im Rahmen von klinikinternen Empfehlungen zum Umgang mit PÜ&E etablierte Interventionen hinreichend berücksichtigt worden sind.

Prophylaxe bei Kindern

Aufgrund der höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativem Erbrechen ist die Prophylaxe bei Kindern mindestens ebenso bedeutsam wie bei Erwachsenen. Die vorgestellten Interventionen sind grundsätzlich in alters- bzw. gewichtsadaptierter Dosierung alle auch für den Einsatz bei Kindern geeignet (■ Tab. 4).

Der Einsatz einer TIVA ist bei Kindern ebenso geeignet, eine Reduktion von PONV herbeizuführen wie der Einsatz von Dexamethason, Serotoninantagonisten (Ondansetron, Tropisetron,

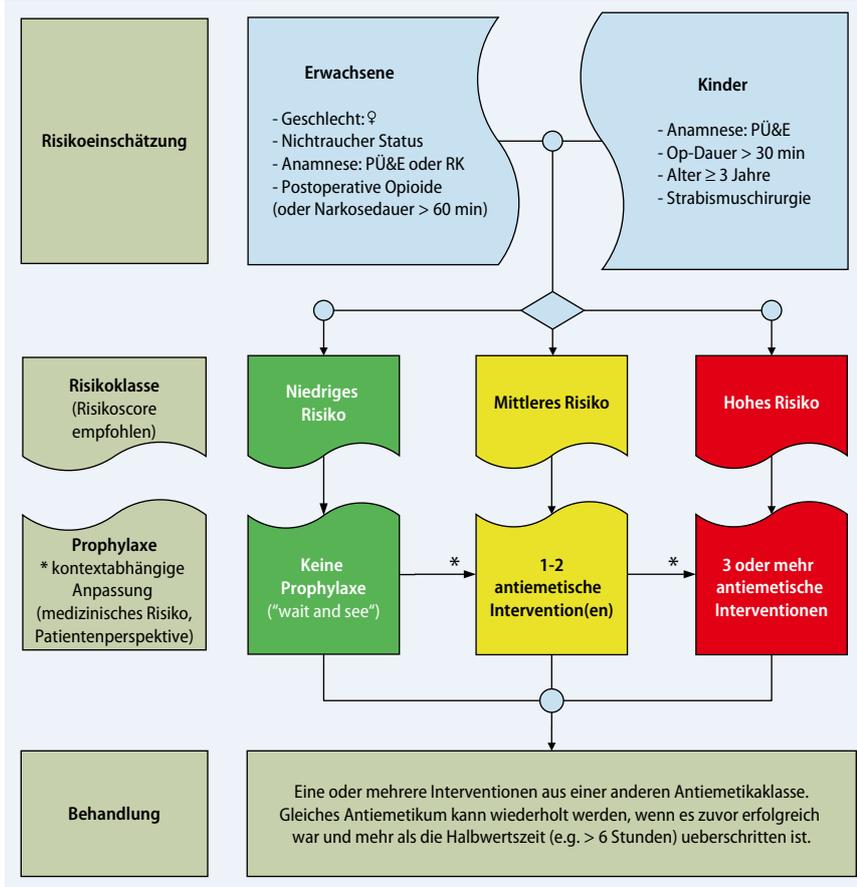


Abb. 1 ▲ Beispielalgorithmus für Risikoeinschätzung, Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen (PONV) für Erwachsene und Kinder. PÜ&E postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen, RK Reisekrankheit

Granisetron, Dolasetron), Dimenhydrinat oder Droperidol. Ein erhöhtes Risiko für psychomimetische Nebenwirkungen (extrapyramidale Nebenwirkungen oder Sedierung) bei Kindern sollte Anlass sein, Butyrophenone als Antiemetika erst nach Berücksichtigung anderer Alternativen in Erwägung zu ziehen.

Effektgröße bei Einfachprophylaxe

Die genannten antiemetischen Interventionen (Tab. 4) sind durch eine umfassende Datenlage im Hinblick auf ihre Effektivität gekennzeichnet. Dennoch bedeutet dies keineswegs, dass das Problem PONV durch eine Monoprophylaxe mit einer Substanz zu eliminieren ist. Alle vorgestellten Interventionen bewirken eine relative Reduktion der PONV-Inzidenz von ca. 30% in den genannten Dosierungen [3]. Sie vermindern also das Risiko an PONV zu leiden um gut ein Viertel bis fast ein Drittel. Bezogen auf eine

durchschnittliche Inzidenz von 30% bedeutet dies, dass selbst bei genereller Einfachprophylaxe noch 21% der Patienten unter PONV leiden. Diese Überlegung macht deutlich, dass eine substantielle Risikoreduktion oder gar eine Elimination des Problems PONV durch eine einzelne Maßnahme gerade in einem Hochrisikokollektiv nicht zu erzielen ist.

Multimodale Prophylaxe

Da PONV nach Allgemeinanästhesien weder durch Antiemetika noch durch eine TIVA sicher vermieden werden kann, fokussierten aktuelle Studien insbesondere auf den Nutzen von Prophylaxekombinationen, die vielfach auch als „multimodales Vorgehen“ oder „balanzierte Antiemese“ bezeichnet werden [10, 21]. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Patientenzufriedenheit, bestimmt über die „Willingness-to-pay“-Methode, also die Bereitschaft bei einer zukünftigen Narkose selbst zuzuzahlen, im Vergleich zu ei-

ner standardisierten Anästhesie beträchtlich gesteigert werden kann [21].

Aus methodischen Gründen konnte bei diesen Studien jedoch nicht gesagt werden, welchen relativen Anteil die einzelnen Interventionen hatten, und ob die Interventionen sich gegenseitig in der Wirkung beeinflussten. IMPACT ist gegenwärtig die einzige, groß angelegte multinationale Studie, die aufgrund ihres faktoriellen Designs in der Lage war, die Haupteffekte, vor allem aber auch die Interaktionen von 6 prophylaktischen Interventionen zu untersuchen [3]. Wesentliche Erkenntnisse aus dieser Studie an den über 5000 Patienten waren, dass Ondansetron, Dexamethason, Droperidol und eine TIVA die Inzidenz um relative 30% reduzieren und die Wirkungen der antiemetischen Interventionen voneinander unabhängig sind. Wichtig ist auch die Feststellung, dass die „relative Risikoreduktion“ von 30% unabhängig vom absoluten Risiko war. Bei Kombinationen führt folglich die erste Intervention zu einer größeren absoluten Reduktion als die weiteren Interventionen, da das absolute Risiko ja bereits durch die vorhergehende Intervention reduziert wurde [3]. Bedauerlicherweise folgt daraus auch, dass die PONV-Inzidenz selbst durch die Kombination von 4 prophylaktischen antiemetischen Interventionen bei Hochrisikopatienten nicht unter 10% gesenkt werden kann; dies relativiert die durchaus positiven Ergebnisse der vorherigen Studien (Tab. 5).

Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen

Unabhängig von der Ausgestaltung der Prophylaxe im Rahmen eines antiemetischen Algorithmus wird die Therapie stets einen bedeutsamen Stellenwert einnehmen. Dieser Umstand rührt daher, dass selbst bei umfassender Prophylaxe, z. B. bestehend aus einer vierfachen antiemetischen Intervention, stets ein bestimmter Anteil der Patienten unter PONV leiden wird [3, 47]. Darüber hinaus ist eine Prophylaxe aufgrund klinisch-ökonomischer Erwägungen nicht bei jedem Patienten sinnvoll.

Da eine spontane Besserung der von den Patienten als belastend empfundenen Situation unwahrscheinlich ist bzw. ein großes

Risiko besteht, dass im weiteren postoperativen Verlauf erneut Übelkeit und Erbrechen auftreten, ist eine frühzeitige antiemetische Behandlung bei Erbrechen oder mittelschwerer Übelkeit nach Ausschluss beherrschbarer Ursachen angezeigt.

Grundsätzlich gilt, dass die im Rahmen der Prophylaxe diskutierten antiemetischen Interventionen mit Ausnahme der Durchführung einer TIVA auch zur Therapie eingesetzt werden können. Des Weiteren scheidet die Applikation von transdermalem Scopolamin wegen des zu langen Zeitbedarfs bis zum Wirkeintritt aus, und für die therapeutische Gabe von Dexamethason ist die Datenlage bislang spärlich.

Die beste Datenlage im Hinblick auf die Therapie von PONV existiert zu den Serotoninantagonisten [37] und hier insbesondere zu der mittlerweile am längsten verfügbaren Substanz dieser Gruppe, dem Ondansetron [68]. Nichtsdestotrotz muss auch im Rahmen der Therapie von einer Gleichwertigkeit der Serotoninantagonisten in entsprechender Dosierung ausgegangen werden [37].

Im Rahmen der systematischen Analyse der zur Therapie verfügbaren Literatur ergaben sich Hinweise für die Notwendigkeit einer im Vergleich zur Prophylaxe verringerten Dosierung [37, 68]. Dennoch wird aktuell keine Differenzierung hinsichtlich der zur Therapie empfohlenen Dosierung gegeben, da für sämtliche Serotoninantagonisten auch eine gute Datenbasis vorhanden ist, die zur Erzielung einer maximalen therapeutischen Wirkung die Gabe der Prophylaxedosierungen (■ **Tab. 4**) empfiehlt. Dies gilt für Ondansetron [17], Tropisetron [1], Granisetron [62] und auch für die Gabe von Dolasetron [43]. Auch in der Therapie von PONV bei Kindern sind die hierbei gebräuchlichen Dosierungen den Prophylaxedosierungen vergleichbar [38], sodass hier ebenso die Prophylaxedosierungen empfohlen werden.

Aufgrund der umfassenden Datenlage zu den Serotoninantagonisten kann die initiale Therapie von PONV durch die Gabe von Serotoninantagonisten für den Fall keiner durchgeführten Prophylaxe bzw. einer Prophylaxe mit einer Substanz aus einer anderen Klasse empfohlen werden (■ **Abb. 1**).

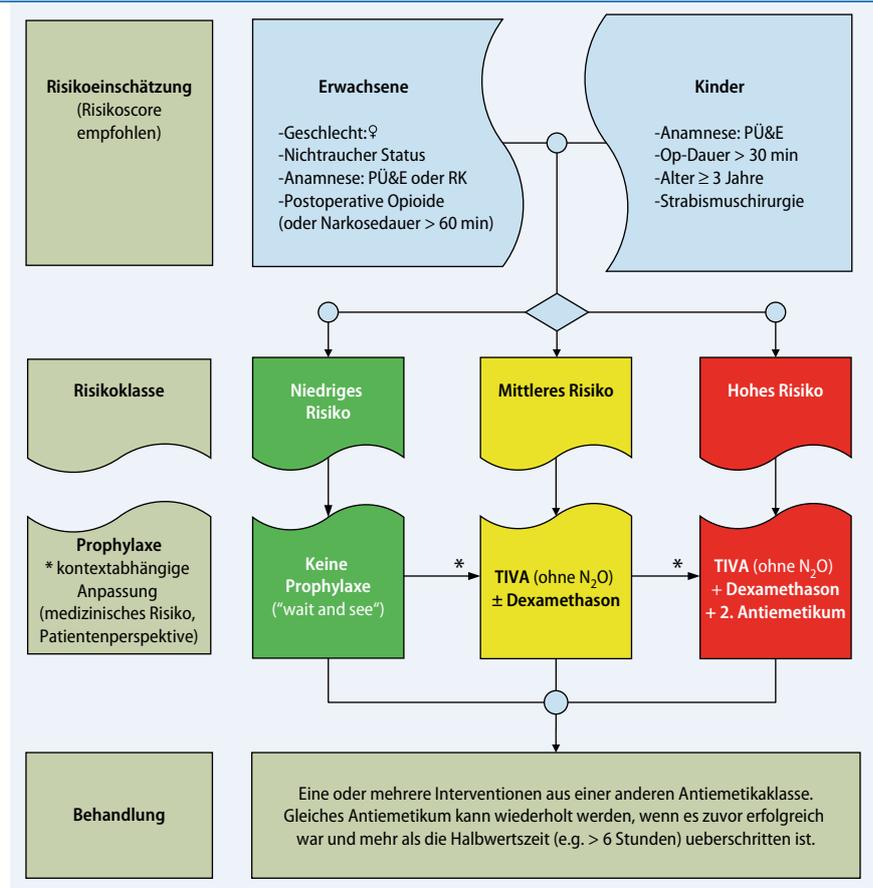


Abb. 2 ▲ Beispielalgorithmus für Risikoeinschätzung, Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen (PONV) für Kliniken, die die Vermeidung volatiler Anästhetika als Trigger für PONV bevorzugen. PÜ&E postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen, RK Reisekrankheit

Es scheint sich abzuzeichnen, dass die Gabe eines Antiemetikums aus der gleichen Substanzklasse innerhalb eines Zeitfensters von ca. 6 h eher wenig effektiv ist [30, 42]. Aus diesem Grund sollte im Fall einer bereits erfolgten antiemetischen Prophylaxe zur Therapie von PONV in der unmittelbaren postoperativen Phase auf Substanzen einer anderen Klasse übergegangen werden. Nachgewiesen ist eine geringere Wirksamkeit einer Repetitionsdosis zur unmittelbar postoperativen Therapie für die Substanzen Droperidol und Ondansetron [30]. Inwieweit diese Erkenntnis für alle Substanzen gilt und außerhalb welchen Zeitfensters nach Erstgabe eine wiederholte Gabe sinnvoll ist, kann gegenwärtig nicht gesagt werden.

Auch für die Therapie gilt: Die Effektivität jeglicher aktuell verfügbarer pharmakologischer Interventionen ist begrenzt. Zwar ist im Rahmen der Therapie mit einer absoluten Risikoreduktion von ca. 25% eine NNT von ca. 4 zu erzielen [37], jedoch bedeutet dies ja immer noch,

dass 4 Patienten mit einer Einzelintervention behandelt werden müssen, damit ein Patient im weiteren postoperativen Verlauf nicht mehr unter PONV leidet, der ohne pharmakologische Intervention darunter gelitten hätte.

Die limitierte Effektivität hat vielfach zu Überlegungen geführt, auch in Bezug auf die Therapie von PONV einen multimodalen Ansatz zu wählen. Es ist davon auszugehen, dass eine Kombination antiemetischer Pharmaka auch für die Therapie den Effekt in additiver Weise zu steigern vermag, doch sind zu dieser Thematik noch keine Untersuchungen publiziert.

Antiemetischer Algorithmus

Die vorgeschlagenen Handlungsschemata müssen, um hinreichend wirksam zu werden, auch in ein klinikinternes Handlungsschema (z. B. SOP) überführt werden. Algorithmen oder SOPs haben jedoch lediglich „Korridorcharakter“; sie lassen eine begründete individuelle Vor-

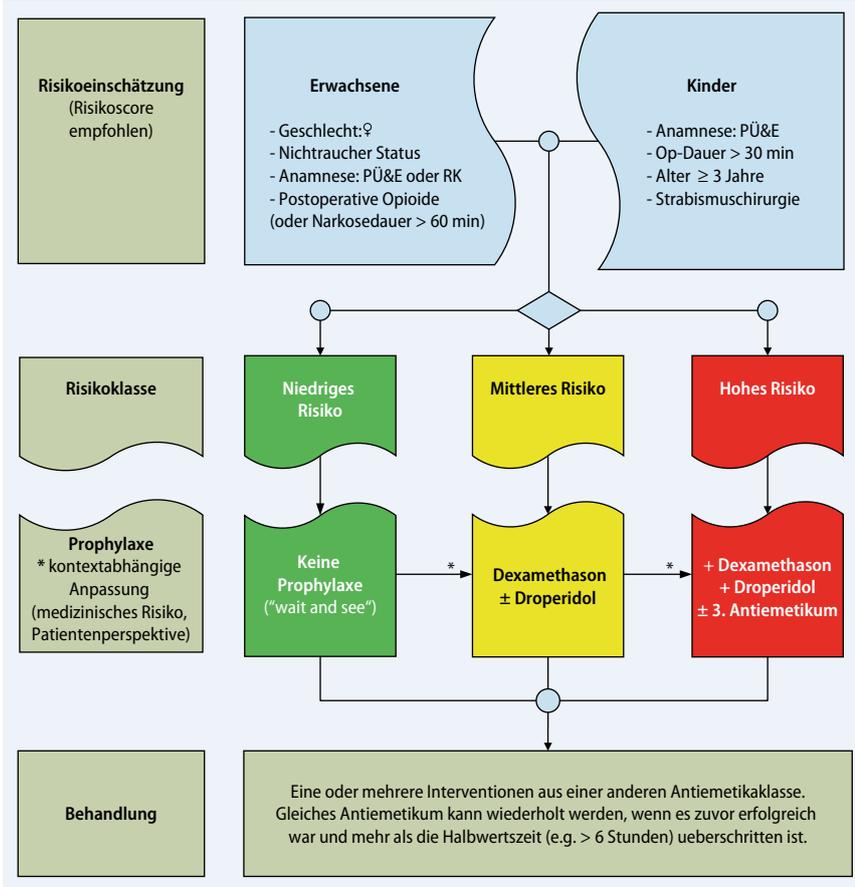


Abb. 3 ▲ Beispielalgorithmus für Risikoeinschätzung, Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen (PONV) für Kliniken, in denen Droperidol als Antiemetikum zum Einsatz kommen soll. PÜ&E postoperative Übelkeit und postoperatives Erbrechen, RK Reisekrankheit

gehensweise mit Abweichung von den Vorgaben der SOPs stets zu (Abb. 1).

Da es sich bei der relativen Risikosenkung im gewissen Sinne um eine Konstante einer Intervention handelt, hängen die absolut zu erzielende Wirkung („absolute risk reduction“, ARR) einer bestimmten Intervention und damit die NNT (1/ARR) von der Ausgangsinzidenz des Patienten ab, die letztlich für die Aufwand-Nutzen-Relation entscheidend ist.

Bei einem niedrigen Risiko ist daher eine Prophylaxe in der Regel fragwürdig. Ein Beispiel zur Verdeutlichung: Beträgt die durchschnittliche PONV-Inzidenz in einem Patientenkollektiv lediglich 10%, reduziert eine antiemetische Prophylaxe die Inzidenz auf 7%. (Eine 26%ige Reduktion des 10%igen Risikos führt nur zu einer absoluten Risikoreduktion von 3%; Tab. 5.) Das heißt aber, dass nur 3 (2,6) von 100 Patienten profitieren und somit 38 Patienten prophylaktisch behandelt werden müssen, damit ein Patient zusätzlich frei von Übelkeit und Erbrechen sein wird; die NNT

wäre also 38. Bei ausgesprochen hohem Kollektivrisiko [57] kann auch eine generelle Zwei- oder Dreifachprophylaxe unter Aufwand-Nutzen-Erwägungen als geraten erscheinen. Liegt die Ausgangsinzidenz z. B. bei 60%, führt die erste Intervention aus dem antiemetischen Portfolio (ARR=26%) zu einer verbleibenden Inzidenz von 44%, die der zweiten Intervention zu einer verbleibenden Inzidenz von 33% und die dritte antiemetische Intervention zu einer verbleibenden Inzidenz von 24% (Tab. 5). Die korrespondierenden NNTs für die erste, zweite und dritte Intervention sind bei einem 60%igen Ausgangsrisiko daher 6, 9 und 11.

Beim Vorliegen von 2 Risikofaktoren (Risiko um 40%) wird die Prophylaxe mit Dexamethason als primäres Antiemetikum empfohlen. Bei 3 oder 4 Risikofaktoren (Risiko um 60–80%) sollten mindestens 2 oder 3 antiemetische Interventionen zum Einsatz kommen [12]. Ein ähnliches, risikoadaptiertes Prophylaxeschema ist bereits klinisch erprobt und für effektiv befunden worden [58]. Wel-

ches Vorgehen im Einzelfall angezeigt erscheint, hängt zum einen von den angestrebten Zielen und zum anderen von den lokalen Gegebenheiten ab (Kollektivzusammensetzung, umgehende Verfügbarkeit einer Rescue-Medikation; [47]). Ein mögliches, risikoadaptiertes Vorgehen, das in den einzelnen Kliniken, aber auch beim individuellen Patienten modifiziert werden sollte, zeigt Abb. 1.

Grundsätzlich gilt, dass eine TIVA oder auch Dexamethason nicht mehr als Rescue-Medikation zur Verfügung steht und somit eher ein frühzeitiger Einsatz im Rahmen des Prophylaxealgorithmus erwogen werden sollte (Abb. 2). Dies gilt besonders für ausgesprochene Risikopatienten. Der Einsatz einer TIVA oder von Dexamethason anstelle eines anderen Antiemetikums lässt mehr therapeutische Optionen für die Therapie offen, zumal die Inzidenz bei Hochrisikopatienten auch mit einer Dreifachprophylaxe noch im Bereich von 20% liegt. Für Kliniken, bei denen den Medikamentenkosten ein größerer Stellenwert zugeordnet wird, wurde alternativ auch eine „droperidolfreundliche“ Version dargelegt; hierbei kann Dexamethason nach wie vor als Erstes verabreicht werden (Abb. 3). Ein Vorteil dieser Schemata, bei denen Serotoninantagonisten eher zurückhaltend zur Prophylaxe eingesetzt werden, ist jedoch, dass diese somit im Rahmen der Rescue-Therapie noch zur Verfügung stehen. Gerade hier sind Nebenwirkungen der älteren Substanzen eher unerwünscht.

Fazit für die Praxis

Die vorliegenden Empfehlungen stellen den aktuellen Stand der Wissenschaft im Hinblick auf die Prophylaxe und die Therapie von PONV dar. Sie können als Orientierungshilfe bei der Erstellung von klinikinternen Empfehlungen verstanden werden und sollen insbesondere die fundierte und evidenzbasierte Erstellung solcher Handlungskorridore ermöglichen. Als Zusammenschau der Ergebnisse eignet sich Abb. 1, die dann gemäß lokalen Bedürfnissen modifiziert werden kann (Abb. 2 und 3). Abgesehen von der zunehmenden Bedeutung einer patientenzentrierten Versorgungsweise ist ein optimierter Patienten-

durchlauf im Sinne einer optimalen Auslastung der Krankenhauseinrichtungen gerade im perioperativen Zeitrahmen erforderlich. Pauschalierte Entgeltsysteme scheinen vordergründig einer vermehrten Ressourcenaufwendung, z. B. für antiemetische Prophylaxe, zu widersprechen. Auf lange Sicht erfordern sie die Fokussierung auf Interventionen mit nutzbringendem

Autorenverzeichnis

C.C. Apfel M.D., Ph.D., Associate Professor, Perioperative Clinical Research Core, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco, UCSF Medical Center at Mt. Zion, San Francisco

P. Kranke, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universität Würzburg, Würzburg

S. Piper, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen

D. Rüscher, Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Marburg

H. Kerger, Abteilung Anästhesie, Evangelisches Diakoniekrankenhaus, Freiburg

M. Steinfath, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

K. Stöcklein, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

D.R. Spahn, Service d'Anesthésiologie, CHUV, Lausanne

T. Möllhoff, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Marienhospital Aachen, Aachen

K. Danner, Institut für Anästhesiologie und Notfallmedizin, Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

A. Biedler, Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Kath. Kliniken Essen-Nord, Essen

M. Hohenhaus, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Nürnberg, Nürnberg

B. Zwissler, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universität Frankfurt, Frankfurt

O. Danzeisen, Anästhesiologische Universitätsklinik, Universität Freiburg, Freiburg

H. Gerber, Institut für Anästhesie, Kantonsspital Luzern, Luzern

F.-J. Kretz, Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Stuttgart

Effekt. Unter dieser Prämisse dürfen Maßnahmen auch mit Kosten verbunden sein, sofern sie dem übergeordneten Ziel dienlich sind (Entlassfähigkeit, Mobilisierbarkeit etc.); ein Kostenminimierungsansatz allein hilft nicht weiter.

Korrespondenzadresse

C.C. Apfel M.D., Ph.D., Associate Professor Perioperative Clinical Research Core, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco, UCSF Medical Center at Mt. Zion 1600 Divisadero, C-355, 94115-1605 San Francisco / California, USA apfel@ponv.org

Interessenkonflikt. Dr. C.C. Apfel erhielt in den letzten zwei Jahren Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit von GlaxoSmithKline (Philadelphia, PA), Merck (Whitehouse Station, NJ), MGI-Pharma (Bloomington, MN) und Fresenius Kabi (Bad Homburg). Er war auch an klinischen Studien beteiligt, die von Merck (Whitehouse Station, NJ) und MGI-Pharma (Bloomington, MN) unterstützt wurden.

Dr. P. Kranke, MBA, erhielt in den letzten zwei Jahren Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (München, Deutschland), Bayer Healthcare AG (Wuppertal, Deutschland), Fresenius Kabi Deutschland GmbH (Bad Homburg, Deutschland), Baxter Deutschland GmbH (Erlangen, Deutschland) und Pfizer GmbH (Karlsruhe, Deutschland).

Prof. D.R. Spahn erhielt in den letzten 12 Monaten Honorare für Beratungstätigkeit der Firmen B.Braun (Mensingen und Schweiz) sowie Novo Nordisk, Dänemark. Prof. B. Zwissler erhielt in den letzten Jahren Honorare für Vorträge von Schering (Berlin), Abbott (Wiesbaden) und Fresenius-Kabi (Bad Homburg).

Prof. M. Steinfath hat in den letzten Jahren Vorträge auf Symposien und Fortbildungsveranstaltungen gehalten, die von den Firmen GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (München, Deutschland) und Fresenius-Kabi (Bad-Homburg, Deutschland) unterstützt wurden. Priv.-Doz. Dr. S. Piper, Prof. T. Möllhoff, Dr. K. Danner, Dr. A. Biedler, Dr. O. Danzeisen, Dr. D. Rüscher, Prof. H. Kerger, Dr. M. Hohenhaus, Priv.-Doz. Dr. H. Kerger, Prof. F.J. Kretz, Dr. K. Stöcklein und Dr. J. Speck-Hergenröder gaben keine Interessenkonflikte innerhalb der letzten zwölf Monate an.

Literatur

- Alon E, Buchser E, Herrera E et al. (1998) Tropisetron for treating established postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 86: 617–623
- Andrews PL (1992) Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 69: 25–195
- Apfel CC, Bacher A, Biedler A et al. (2005) Eine faktorielle Studie von 6 Interventionen zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen: Ergebnisse des International Multicenter Protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic strategies in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2 factorial design (IMPACT). *Anaesthesist* 54: 201–209
- Apfel CC, Greim CA, Goepfert C et al. (1998) Postoperatives Erbrechen. Ein Score zur Voraussage der Erbrechenswahrscheinlichkeit nach Inhalationsanästhesien. *Anaesthesist* 47: 732–740

- Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et al. (2003) An international multicenter protocol to assess the single and combined benefits of antiemetic interventions in a controlled clinical trial of a 2x2x2x2x2 factorial design (IMPACT). *Control Clin Trials* 24: 736–751
- Apfel CC, Korttila K, Abdalla M et al. (2004) A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 350: 2441–2451
- Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH (2004) Comparison of surgical site and patient's history with a simplified risk score for the prediction of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 59: 1078–1082
- Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH et al. (2002) Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 88: 234–240
- Apfel CC, Kranke P, Greim CA, Roewer N (2001) What can be expected from risk scores for predicting postoperative nausea and vomiting? *Br J Anaesth* 86: 822–827
- Apfel CC, Kranke P, Katz MH et al. (2002) 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: 659–668
- Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M et al. (1999) A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 91: 693–700
- Apfel CC, Roewer N (2004) Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anaesthesist* 53: 377–389
- Büttner M, Walder B, Elm E von, Tramer MR (2004) Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: a meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 101: 1454–1463
- Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C et al. (2005) Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 102: 1094–1100
- Chen X, Tang J, White PF et al. (2001) The effect of timing of dolasetron administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 93: 906–911
- Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA (1994) The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 78: 7–16
- Du Pen S, Scuderi P, Wetchler B et al. (1992) Ondansetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in ambulatory outpatients: a dose-comparative, stratified, multicentre study. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 6: 55–62
- Eberhart L, Morin A, Geldner G, Wulf H (2003) Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. *Dtsch Arztebl* 100: A2584–A2591
- Eberhart LH, Geldner G, Kranke P et al. (2004) The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 99: 1630–1637; table
- Eberhart LH, Hogel J, Seeling W et al. (2000) Evaluation of three risk scores to predict postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 480–488
- Eberhart LH, Mauch M, Morin AM et al. (2002) Impact of a multimodal anti-emetic prophylaxis on patient satisfaction in high-risk patients for postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 57: 1022–1027
- Eberhart LH, Morin AM, Bothner U, Georgieff M (2000) Droperidol and 5-HT3-receptor antagonists, alone or in combination, for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1252–1257

23. Eberhart LH, Morin AM, Georgieff M (2000) Dexamethason zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase – Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien. *Anaesthesist* 49: 713–720
24. Eberhart LH, Morin AM, Guber D et al. (2004) Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth* 93: 386–392
25. Eberhart LH, Seeling W, Staack AM, Georgieff M (1999) Validierung eines Risikoscores zur Vorhersage von Erbrechen in der postoperativen Phase. *Anaesthesist* 48: 607–612
26. Foster PN, Stickle BR, Laurence AS (1996) Akathisia following low-dose droperidol for antiemesis in day-case patients. *Anaesthesia* 51: 491–494
27. Gan TJ, Coop A, Philip BK (2005) A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 101: 1323–1329
28. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC et al. (2003) Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 97: 62–71
29. Habib AS, Gan TJ (2003) Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg* 96: 1377–1379
30. Habib AS, Gan TJ (2005) The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *J Clin Anesth* 17: 62–65
31. Hechler A, Neumann S, Jehmlich M et al. (2001) A small dose of droperidol decreases postoperative nausea and vomiting in adults but cannot improve an already excellent patient satisfaction. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 501–506
32. Henzi I, Sonderegger J, Tramèr MR (2000) Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 47: 537–551
33. Henzi I, Walder B, Tramèr MR (1999) Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 83: 761–771
34. Henzi I, Walder B, Tramèr MR (2000) Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 90: 186–194
35. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B et al. (2000) Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 92: 958–967
36. Irefin SA, Farid IS, Senagore AJ (2000) Urgent colectomy in a patient with membranous tracheal disruption after severe vomiting. *Anesth Analg* 91: 1300–1302
37. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR (2001) Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 1: 2
38. Khalil S, Rodarte A, Weldon BC et al. (1996) Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. *Anesthesiology* 85: 270–276
39. Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S (1997) A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 52: 443–449
40. Korttila K, Diemunsch P, Whitmore J, Hahne W (1997) Timing of administration of dolasetron affects dose necessary to prevent post-operative nausea and vomiting (PONV). *Eur J Anaesthesiol* 14: 83–84
41. Korttila KT, Jokinen JD (2004) Timing of administration of dolasetron affects dose necessary to prevent postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth* 16: 364–370
42. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH et al. (1999) Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anesth* 11: 453–459
43. Kovac AL, Scuderi PE, Boerner TF et al. (1997) Treatment of postoperative nausea and vomiting with single intravenous doses of dolasetron mesylate: a multicenter trial. *Dolasetron Mesylate PONV Treatment Study Group. Anesth Analg* 85: 546–552
44. Kranke P, Apfel CC, Eberhart LH et al. (2001) The influence of a dominating centre on a quantitative systematic review of granisetron for preventing postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 659–670
45. Kranke P, Eberhart LH, Apfel CC et al. (2002) Tropisetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Eine quantitative systematische Übersicht. *Anaesthesist* 51: 805–814
46. Kranke P, Eberhart LH, Morin AM, Roewer N (2002) Dolasetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen – Eine Metaanalyse kontrollierter randomisierter Studien. *Anesthesiol Intensivmed* 43: 413–427
47. Kranke P, Morin A, Vogel H et al. (2006) Clinical and economic efficiency of approaches to prevent PONV. *Anesth Analg* 102: 133
48. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LHJ (2002) Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 238–244
49. Kranke P, Morin AM, Roewer N et al. (2002) The efficacy and safety of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 95: 133–143
50. Lee A, Done ML (1999) The use of nonpharmacologic techniques to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 88: 1362–1369
51. Lee A, Done ML (2004) Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003281
52. Liu K, Hsu CC, Chia YY (1999) The effect of dose of dexamethasone for antiemesis after major gynecological surgery. *Anesth Analg* 89: 1316–1318
53. Madan R, Perumal T, Subramaniam K et al. (2000) Effect of timing of ondansetron administration on incidence of postoperative vomiting in paediatric strabismus surgery. *Anaesth Intensive Care* 28: 27–30
54. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D et al. (1989) Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. *Anesth Analg* 69: 748–751
55. Palazzo M, Evans R (1993) Logistic regression analysis of fixed patient factors for postoperative sickness: a model for risk assessment. *Br J Anaesth* 70: 135–140
56. Parlow JL, Costache I, Avery N, Turner K (2004) Single-dose haloperidol for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine. *Anesth Analg* 98: 1072–1076
57. Pierre S, Benais H, Pouymayou J (2002) Apfel's simplified score may favourably predict the risk of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 49: 237–242
58. Pierre S, Corno G, Benais H, Apfel CC (2004) A risk score-dependent antiemetic approach effectively reduces postoperative nausea and vomiting – A continuous quality improvement initiative. *Can J Anaesth* 51: 320–325
59. Sun R, Klein KW, White PF (1997) The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 84: 331–336
60. Tang J, Chen L, White PF et al. (1999) Recovery profile, costs, and patient satisfaction with propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia. *Anesthesiology* 91: 253–261
61. Tang J, Watcha MF, White PF (1996) A comparison of costs and efficacy of ondansetron and droperidol as prophylactic antiemetic therapy for elective outpatient gynecologic procedures. *Anesth Analg* 83: 304–313
62. Taylor AM, Rosen M, Diemunsch PA et al. (1997) A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-ranging, multicenter study of intravenous granisetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery with general anesthesia. *J Clin Anesth* 9: 658–663
63. Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH et al. (1996) Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth* 76: 347–351
64. Toprak V, Keles GT, Kaygisiz Z, Tok D (2004) Subcutaneous emphysema following severe vomiting after emerging from general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 917–918
65. Traeger M, Eberhart A, Geldner G et al. (2003) Prediction of postoperative nausea and vomiting using an artificial neural network. *Anaesthesist* 52: 1132–1138
66. Tramèr MR, Moore A, McQuay H (1996) Omitting nitrous oxide in general anesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 76: 186–193
67. Tramèr MR, Moore A, McQuay H (1997) Propofol anaesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 78: 247–255
68. Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ (1997) A quantitative systematic review of ondansetron in treatment of established postoperative nausea and vomiting. *BMJ* 314: 1088–1092
69. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ (1997) Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 87: 1277–1289
70. Turner KE, Parlow JL, Avery ND et al. (2004) Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting with oral, long-acting dimenhydrinate in gynecologic outpatient laparoscopy. *Anesth Analg* 98: 1660–1664
71. Van den Bosch JE, Kalkman CJ, Vergouwe Y et al. (2005) Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 60: 323–331
72. Wang JJ, Ho ST, Lee SC et al. (2000) The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg* 91: 1404–1407
73. Wang JJ, Ho ST, Zeng JJ, Tang CS (2000) The effect of timing of dexamethasone administration on its efficacy as a prophylactic antiemetic for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 91: 136–139
74. White PF, Song D, Abrao J et al. (2005) Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology* 102: 1101–1105
75. Wilson AJ, Diemunsch P, Lindeque BG et al. (1996) Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 76: 515–518
76. Yang LC, Javan B, Chen CN et al. (1993) Comparison of P6 acupoint injection with 50% glucose in water and intravenous droperidol for prevention of vomiting after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 37: 192–194