

Anaesthesist 2007 · 56:679–685
 DOI 10.1007/s00101-007-1199-4
 Online publiziert: 23. Mai 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

Redaktion

T. Fuchs-Buder, Nancy
 B. Pannen, Düsseldorf

M.R. Tramèr
 Service d'Anesthésiologie, Département APSI,
 Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève 14

Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Postoperative Übelkeit und Erbrechen („postoperative nausea and vomiting“, PONV) gehören zu den am meisten diskutierten und studierten Problemen in der anästhesiologischen Literatur. Im März 2007 fanden sich in Medline (pubmed) unter den Begriffen „postoperative nausea and vomiting“ und „PONV“ mehr als 1100 randomisierte Studien und beinahe 60 Metaanalysen. In der Tat wurde in den letzten Jahren so viel über PONV geschrieben, dass es manche gar nicht mehr lesen oder hören mögen. Was ist denn so besonders an PONV? Warum werden weiterhin massenhaft Seiten in Zeitschriften und Büchern mit PONV-Material gefüllt? Postoperative Übelkeit und Erbrechen sind ja nicht einmal ein wirkliches medizinisches Problem; es geht weder um bleibende Behinderung noch um erhöhte Sterblichkeit. Es wurde behauptet, chirurgische Patienten würden PONV als ebenso schwerwiegend beurteilen wie Schmerzen [45] und wären sogar bereit, für ein effizientes Antiemetikum zu bezahlen [15]. Aber interessanterweise scheinen diejenigen Patienten, die schon einmal PONV erlebt haben, nicht besonders traumatisiert [43]. Postoperative Übelkeit und Erbrechen sind wohl nichts weiter als ein Ärgernis. Es gibt jedoch zumindest drei Gründe, warum Anästhesisten PONV ernst nehmen sollten. Erstens gibt es Hinweise, dass postoperatives Erbrechen durchaus zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann [33]. Diese sind zwar sel-

ten, und es ist auch nicht erwiesen, dass sie durch eine gezielte und effiziente Prävention verhindert werden können. Zweitens wissen wir von französischen Erhebungen, dass in industrialisierten Ländern ungefähr 10% der Bevölkerung jedes Jahr eine Vollnarkose erhalten [10]. Trotz moderner Narkoseführung werden etwa 20% dieser Patienten postoperativ erbrechen oder von Übelkeit geplagt [38]. In Deutschland allein muss also pro Jahr mit rund 2 Mio. betroffenen Patienten gerechnet werden. Es ist zudem davon auszugehen, dass ein Teil ambulant operierter Patienten wegen nichtkontrollierbaren PONV-Symptomen hospitalisiert werden muss. Postoperative Übelkeit und Erbrechen können folglich die Heilungskosten nach einer Operation erhöhen. Und schließlich liegt es im Interesse des Anästhesisten, sich mit dem Thema PONV eingehend auseinanderzusetzen, da diese operationsbedingte Komplikation immer auf ihn zurückfällt.

Wie kann die PONV-Kontrolle verbessert werden?

Die große Menge publizierter randomisierter Studien und Metaanalysen lässt vermuten, dass während der letzten Jahre eine signifikante Verbesserung in der PONV-Kontrolle erzielt worden ist. Diese lässt sich am besten mit der Dreierregel zusammenfassen [40]. Diese Regel beschreibt ein pragmatisches und rationales PONV-Management in drei Stufen ( Abb. 1). Erstens sollte versucht wer-

den, Risikopatienten zu identifizieren. Dazu wird Information über Risikofaktoren benötigt. Mit deren Hilfe kann versucht werden, die Patienten in Untergruppen zu stratifizieren, z. B., solche, die am ehesten von einer PONV-Prävention profitieren und andere, bei denen das Grundrisiko so niedrig ist, dass sich eine Prävention gar nicht erst lohnt. Zweitens sollte die Anästhesietechnik dem erhöhten Grundrisiko angepasst werden. Gewisse Anästhesietechniken sind emetogener als andere und sollten konsequenterweise bei Risikopatienten vermieden werden. Drittens sollten Antiemetika „intelligent“ verabreicht werden. Dazu gehören die Entscheidung zwischen Prävention und Therapie, die Verabreichung von Medikamentenkombinationen (Cocktail) und das Vermeiden von Substanzen, die keine oder nur ungenügende Effizienz zeigen. Überlegungen bezüglich Dosis und Wirkung sowie arzneimittelbedingten Nebenwirkungen werden ebenfalls diesen dritten Schritt beeinflussen.

Identifikation von Hochrisikopatienten

Postoperative Übelkeit und Erbrechen sind das Resultat verschiedenster Faktoren; gewisse Faktoren hängen von der Anästhesie, andere vom Patienten ab, und wieder andere haben ihren Ursprung in der Chirurgie ( Tab. 1). Mehrere Autoren haben versucht, eine Auswahl von Risikofaktoren in Scores zusammenzufassen und damit die Voraussage des PONV-Risikos von Patienten zu verbessern [3, 26, 32, 35]. Das Ziel ist jeweils, Prävention gezielt denjenigen Patienten zugute kom-

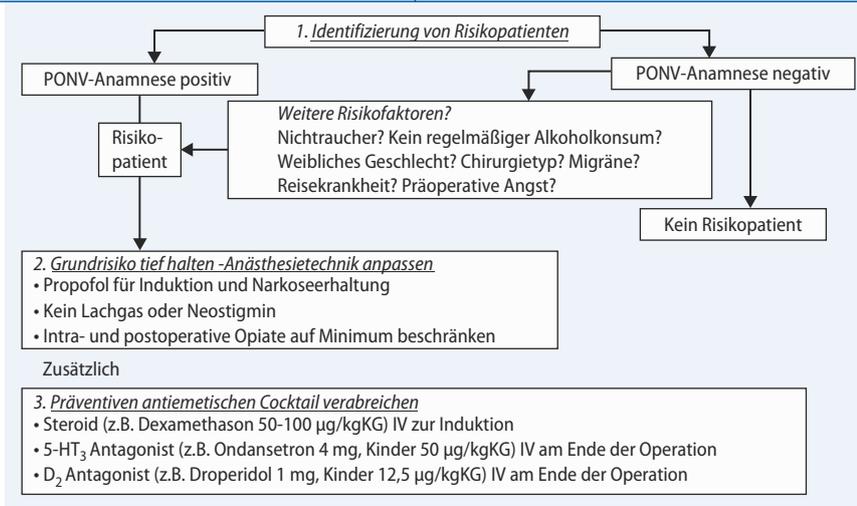


Abb. 1 Die Dreierregel. PONV „postoperative nausea and vomiting“ (postoperative Übelkeit und Erbrechen; adaptiert nach Tramèr [40].)

men zu lassen, die ein erhöhtes PONV-Risiko haben und die am ehesten auf die Prävention ansprechen. Damit würden weniger Medikamente unnötig für die Prävention benutzt; dies hätte ökonomische Konsequenzen. Es würden auch weniger Patienten unnötig Medikamente erhalten; das Risiko potenzieller Arzneimittelnebenwirkungen würde somit vermindert. Diese Studien haben primär bestätigt, was die Kliniker seit langem vermuteten, nämlich dass das weibliche Geschlecht und eine positive PONV- oder Reisekrankheitsanamnese mit einem erhöhten PONV-Risiko einhergehen. Als neue Erkenntnis kam dazu, dass Raucher weniger erbrechen als Nichtraucher [36]. Ebenso scheint regelmäßiger Alkoholkonsum vor PONV zu schützen [46]. Eine biologische Basis für den tabak- bzw. alkoholbedingten Schutz vor PONV bleibt unklar. Weitere patientenbezogene PONV-Risikofaktoren wurden beschrieben, z. B. eine positive Migräneanamnese oder präoperative Angst. Andererseits wurden Patientenfaktoren, die seit langem als PONV-Risikofaktoren angesehen wurden, eliminiert, z. B. die Obesität oder der Menstruationszyklus. Zu diesen patientenbezogenen Risikofaktoren kommen solche dazu, die mit der Chirurgie oder der Anästhesie zusammenhängen.

Der perfekte Score zur Voraussage des PONV-Risikos sollte einfach und präzise in der Anwendung sein. Die Herausforderung liegt darin, eine Balance zwischen Komplexität (einige Scores sind zu kom-

pliziert, um im klinischen Alltag angewendet werden zu können) und Simplizität zu finden. Unabhängige Validitätsstudien haben gezeigt, dass Diskriminierung (Fähigkeit, zwischen einem Patienten, der PONV-Symptome entwickeln wird, und einem, der keine Symptome entwickeln wird, zu unterscheiden) und Kalibrierung (Übereinstimmung zwischen vorausgesagter und tatsächlicher PONV-Inzidenz) der am weitesten verbreiteten Scores unbefriedigend sind [44]. Tatsächlich sind Sensitivität und Spezifität der Scores kaum besser als 65%; deren Treffsicherheit liegt somit nahe dem Zufall. Typischerweise haben die Scores die Tendenz, das Risiko bei tiefen PONV-Inzidenzen unter- und bei hohen PONV-Inzidenzen überzubewerten. Damit eignen sich diese Scores wenig, um das Risiko eines individuellen Patienten befriedigend vorauszusagen und gemäß dieser Voraussage eine spezifische Präventionsstrategie zu definieren. Es wird immer Patienten geben, die erbrechen, obwohl nichts auf ein erhöhtes Risiko hindeutet, und es wird immer solche geben, die nicht erbrechen, obwohl Risikofaktoren dafür sprechen. Die Voraussagekraft der Scores beim einzelnen Patienten sollte also nicht überbewertet werden. Die Scores sollten eher als Instrumente betrachtet werden, die es ermöglichen, Hoch- von Tiefrisikogruppen zu unterscheiden. Nicht ganz unerwartet, hat die positive PONV-Anamnese eine ganz besondere Bedeutung als individueller Risikofaktor [44]. Interessanter-

weise lässt sich kein Score identifizieren, der universal und quer durch alle Patientengruppen hindurch optimale Voraussagen trifft. Der einzige Faktor, der konsequent zu einer abnehmenden PONV-Inzidenz führt, ist die Anzahl der prophylaktisch verabreichten Antiemetika [28]. Somit führt nicht der PONV-Score zu einer Verbesserung des Outcomes, sondern die erhöhte Anzahl verabreichter Antiemetika.

Für Kinder sind Risikoscores, die bei Erwachsenen entwickelt wurden, nicht anwendbar [13]. Bei Kleinkindern kann Übelkeit nicht evaluiert werden, und der Faktor „Raucher“ ist nicht brauchbar. (Über Passivrauchen als potenziellen PONV-Schutz ist nichts bekannt.) Als kinderspezifische Risikofaktoren für Erbrechen wurden Chirurgiedauer (mehr als 20 min), Alter (über 3 Jahre), Schieloperation und eine positive PONV-Anamnese eruiert [12]. Interessanterweise sind Kinder, deren Familienangehörige eine positive PONV-Anamnese haben, ebenfalls einem erhöhten PONV-Risiko ausgesetzt. Ob dies für eine genetische Ursache von PONV spricht, bleibt unbekannt. Wie schon an Erwachsenen beobachtet, erlaubt die Kombination von mehreren Risikofaktoren zu einem Risikoscore auch beim Kind keine befriedigende Voraussage des Erbrechrisikos [12].

Reduktion des Grundrisikos

Die effizienteste Art, das anästhesiebedingte PONV-Risiko tief zu halten, ist, auf die Narkose zu verzichten und dem Patienten eine Regionalanästhesie vorzuschlagen. Das ist jedoch nicht immer möglich. Anästhesisten sind sich seit langem bewusst, dass sie gewisse Substanzen verwenden, die potenziell emetogen sind. Dazu gehören z. B. Lachgas, volatile Anästhetika, Neostigmin und Opiate [16, 39]. Der Anästhesist kann z. B. Propofol als Anästhetikum wählen. Propofol ist nicht nur weniger emetogen als volatile Anästhetika; es werden ihm sogar antiemetische Eigenschaften nachgesagt. Dazu kann anstelle von Lachgas ein Sauerstoff-Luft-Gemisch verwendet werden. (Eine moderne i.v.-Anästhesie ist ohnehin lachgasfrei.) Der Anästhesist wird auch versuchen, Neostigmin zu vermeiden. Oberstes

Tab. 1 Risikofaktoren für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Erwachsene
<i>Patientenbedingt</i>
Weibliches Geschlecht
Nichtraucher
Kein Alkoholkonsum
Positive PONV-Anamnese
Positive Migräneanamnese ^a
Reisekrankheit
<i>Chirurgiebedingt</i>
Abdominale, urologische und gynäkologische Eingriffe ^a
<i>Anästhesie- und analgesiebedingt</i>
Opiate
Lachgas
Volatile Anästhetika
Neostigmin
Kinder
<i>Patientenbedingt</i>
Alter >3 Jahre
Positive PONV-Anamnese ^b
<i>Chirurgiebedingt</i>
Schieleroperation
<i>Anästhesie- und analgesiebedingt</i>
Dauer des Einriffs (>30 min)
^a Risikofaktor für Übelkeit, jedoch nicht für Erbrechen.
^b Beim Kind oder seinen Familienangehörigen.

Gebot bleibt jedoch die korrekte Dekurarisierung am Ende der Operation. Zudem kann versucht werden, postoperativ auf Opiate zu verzichten, indem z. B. Leitungsblockaden eingesetzt werden. Nicht alle diese Modalitäten sind in allen klinischen Situationen anwendbar, und ihre „antiemetische“ Wirkung sollte nicht überschätzt werden. Zum Beispiel kann nicht immer komplett auf Opiate verzichtet werden, und die bloße Reduzierung der Opiatdosis („opioid sparing“) mithilfe der multimodalen Analgesie reicht oft nicht, um opiatbedingte Übelkeit und Erbrechen zu eliminieren [14].

Antiemetischer Cocktail

Effizienz und Nebenwirkungsprofil der meisten Antiemetika sind heute bekannt und gut dokumentiert. Die wichtigste neue Erkenntnis ist, dass kein Antiemetikum als universell aktiv bezeichnet werden kann, d. h. keines kann für sich in Anspruch nehmen, der *Goldstandard* zu sein. Als Monotherapie verabreicht, entspricht

Anaesthesist 2007 · 56:679–685 DOI 10.1007/s00101-007-1199-4
© Springer Medizin Verlag 2007

M.R. Tramèr Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Zusammenfassung

Die „Dreierregel“ beschreibt drei Schritte, die zur optimalen Kontrolle von postoperativer Übelkeit und Erbrechen („postoperative nausea and vomiting“, PONV) benötigt werden. Erstens sollte versucht werden, Hochrisikopatienten zu identifizieren. Risikofaktoren helfen mit, Patienten zu stratifizieren: Hochrisikopatienten profitieren am ehesten von einer Prävention; bei Niedrigrisikopatienten lohnt sich eine Prävention kaum. Zweitens sollte für Hochrisikopatienten eine Anästhesietechnik mit niedrigem emetogenen Potenzial gewählt werden. Und drittens sollten diese Patienten von einem präventiven antiemetischen Cocktail profitieren. Butyrophenone (z. B. Droperidol), 5-HT₃-Rezeptoren-Antagonisten („Setrone“) und Steroide (z. B. Dexamethason) wirken am besten, wenn sie kombiniert werden. Sie gehören deshalb heute zu den logischen Komponenten eines antiemetischen Cocktails. Finanzielle Überlegungen

können jedoch Zahl und Art der Antiemetika, die präventiv verabreicht werden sollen, beeinflussen. Die Identifizierung von Hochrisikopatienten bleibt der schwierigste Teil einer erfolgreichen PONV-Prävention. Zwar wurden Risikoscores vorgestellt, und diese wurden auch vielerorts in den klinischen Alltag integriert. Sensitivität und Spezifität dieser Scores sind jedoch ausgesprochen unbefriedigend, und ihre unkritische Anwendung bleibt somit unerwünscht. Solange keine zuverlässigeren Risikovorausagen vorliegen, scheint bei manchen Patienten, eine aggressive Therapiestrategie sinnvoller und wahrscheinlich kosteneffizienter, als eine Prävention.

Schlüsselwörter

Postoperative Übelkeit und Erbrechen · Hochrisikopatient · Prävention · Anästhesietechnik · Antiemetischer Cocktail

Postoperative nausea and vomiting

Abstract

The rule of three describes three steps which are needed for an optimal control of postoperative nausea and vomiting (PONV). Firstly, patients at high risk of PONV need to be identified. Knowledge about predictive factors may help to identify patients who may best profit from prophylaxis and those where prophylaxis is not worthwhile since the baseline risk is too low. Secondly, for high-risk patients a low emetogenic anaesthesia technique should be chosen, and thirdly, these patients should additionally receive a prophylactic antiemetic cocktail. At present, butyrophenones (e.g. droperidol), 5-HT₃ receptor antagonists („setrons“) and steroids (e.g. dexamethasone) are the most rational choices for the antiemetic cocktail. Although there is strong evidence that there is an additive effect when

these antiemetics are combined, economic constraints may influence the number of antiemetics that are eventually chosen. Identification of high-risk patients remains the most difficult part of the rule of three. Risk scores have been proposed and have been widely implemented in clinical practice. The sensitivity and specificity of such scores, however, remain particularly unsatisfactory. Unless more reliable risk scores are developed, aggressive treatment of established PONV symptoms may be more useful and more cost-effective than prophylaxis for many patients.

Keywords

Postoperative nausea and vomiting · High-risk patients · Prevention · Anaesthesia technique · Antiemetic cocktail

Tab. 2 Dosierungen der drei wichtigsten Antiemetika

Medikamentenklasse	Medikament	Dosierung Erwachsener	Dosierung Kind ^a
Dopamin- (D ₂ -) Antagonist	Droperidol	0,5–1 mg	10–12,5 µg/kgKG
Serotonin- (5HT ₃ -) Antagonist	Ondansetron	4 mg	50–100 µg/kgKG
Steroid	Dexamethason	4–8 mg	100 µg/kgKG

Alle Dosisangaben betreffen i.v.-Gaben.
^a Maximale pädiatrische Dosen sollten Erwachsenendosen nicht überschreiten.

die Effizienz dieser Medikamente, Übelkeit und Erbrechen innerhalb von 24 h postoperativ zu verhindern, einer „number needed to treat“ (NNT) [42] von 5–7, verglichen mit Placebo. Das bedeutet, dass zwischen 5 und 7 Risikopatienten präventiv behandelt werden müssen, damit ein zusätzlicher Patient profitiert; dieser hätte erbrochen oder sich über Übelkeit beklagt, wenn sie alle ein Placebo erhalten hätten. Die präventive Effizienz eines einzelnen Antiemetikums ist also relativ schwach. Dies ist auf zwei Gründe zurückzuführen. Erstens erbrechen nicht alle Patienten, auch nicht diejenigen mit ausgesprochen hohem Grundrisiko. Viele Patienten erhalten also präventiv ein Antiemetikum, obwohl sie gar keines brauchen. Zweitens benötigen gewisse Patienten zwar ein Antiemetikum, sprechen aber nicht auf die Prävention an.

Glücklicherweise weisen viele Daten darauf hin, dass Antiemetika additiv wirken und dass deren Kombination die antiemetische Effizienz deutlich erhöht [4, 19, 24]. Obwohl eine Unmenge von mehr oder weniger nützlichen antiemetischen Methoden beschrieben wurden, können wir uns heute auf drei gut dokumentierte Medikamentenklassen beschränken: Dopamin- (D₂-)Antagonisten, Serotonin- (5-HT₃-)Antagonisten und Steroide (■ **Tab. 2**). Diese können als Antiemetika erster Wahl bezeichnet werden; sie sind als Einzelmoleküle und als Teil einer multimodalen Prävention gut dokumentiert.

Der bekannteste Dopaminantagonist ist Droperidol, ein Butyrophenon [22]. Droperidol hat einen ausgeprägten Effekt gegen Übelkeit und kann niedrig dosiert eingesetzt werden (10–12,5 µg/kgKG IV). Zur Prävention wird Droperidol am besten gegen Ende der Operation verabreicht. Bekannte Nebenwirkungen sind

Sedation, extrapyramidale Reaktion und QT-Verlängerung. Da alle diese Nebenwirkungen dosisabhängig sind, sollten unnötig hohe Dosen vermieden werden. Extrapyramidale Reaktionen sind selten und wurden vor allem in älteren Studien beim Kind berichtet. Die früheren pädiatrischen Dosen (50–75 µg/kgKG) sind heute obsolet. In jüngster Zeit wurden vor allem potenziell letale kardiale Nebenwirkungen von Droperidol diskutiert. Butyrophenone können tatsächlich die QT-Zeit verlängern und damit *Torsades-de-pointes-Arrhythmien* auslösen [18]. Diese potenziell schwerwiegende Arzneimittelnebenwirkung ist dosisabhängig [31]. Bei der Anwendung von Droperidol als Antipsychotikum in hohen Dosen (50 mg/Tag) während längerer Perioden (Wochen bis Monate), ist das Risiko kardialer Rhythmusstörungen erhöht [34]. Ob dies auch für niedrig dosiertes Droperidol, wie es zur PONV-Kontrolle eingesetzt wird, zutrifft, wurde nie bewiesen [20]. Bei Erwachsenen war die QT-Zeit-Verlängerung nach Gabe von 1,25 mg Droperidol nicht von Placebo unterscheidbar [47]. Ebenso war die QT-Zeit-Verlängerung nach Gabe von 0,75 mg Droperidol oder 4 mg Ondansetron vergleichbar [9]. Es scheint vernünftig, Droperidol nicht überzudosieren und Kombinationen mit Medikamenten, die eine ausgeprägte Wirkung auf die QT-Zeit haben, zu vermeiden.

Serotoninantagonisten haben eine ausgeprägte Wirkung gegen Erbrechen [41]. In großen Therapiestudien zeigte sich jedoch, dass Serotoninantagonisten Übelkeit nur relativ schlecht unterdrücken [2, 37]. Trotz unterschiedlicher Pharmakokinetik ist kein klinisch relevanter Unterschied in der Effizienz zwischen den verschiedenen Serotoninantagonisten nachgewiesen. Der Anästhesist kann also den billigsten Vertreter dieser (teuren) Medi-

kamentenklasse wählen. Serotoninantagonisten sollten am Ende der Operation verabreicht werden. Typische Arzneimittelnebenwirkungen sind Verstopfung, Erhöhung der Leberenzyme und Kopfschmerzen.

Dexamethason ist wahrscheinlich das am häufigsten zur PONV-Kontrolle angewendete Steroid [24]. Die empfohlene Dosis [je nach Quelle 0,1 mg/kgKG oder beim Erwachsenen 4–5(–8) mg] ist arbiträr gewählt, da überzeugende Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung fehlen. Die biologische Basis der antiemetischen Wirkung der Steroide bleibt ebenfalls unklar. Dexamethason wird am besten zum Beginn der Operation verabreicht, da man davon ausgeht, dass seine Wirkung verzögert einsetzt. Das erhöhte Infektionsrisiko, das bei chirurgischen Patienten mit einer Einzeldosis Dexamethason verbunden sein könnte, wird wahrscheinlich überbewertet. Bei Diabetikern ist jedoch eine Blutzuckerkontrolle angebracht.

Standarddosen von Droperidol, Ondansetron und Dexamethason können als ungefähr äquipotent betrachtet werden, und ihr Effekt ist additiv [4]. Eine multimodale Prävention, die eine niedrig-emetogene Anästhesietechnik mit einem antiemetischen Cocktail verbindet, sollte bei Risikopatienten angewendet werden [16, 21]. Für die Prävention von PONV innerhalb der ersten 24 h nach einer Operation kann man von folgender Faustregel ausgehen: Mit einem Antiemetikum beträgt die NNT, um PONV innerhalb der ersten 24 h zu verhindern, etwa 5–7 (absolute Risikoreduktion 15–20%), mit zwei Antiemetika beträgt die zusätzliche NNT etwa 10 (absolute Risikoreduktion 10%), und mit drei Antiemetika addiert sich noch eine NNT von etwa 10–20 (absolute Risikoreduktion 5–10%) dazu. Der zusätzliche relative Gewinn nimmt also mit jedem Antiemetikum, das zum Cocktail addiert wird, ab. Mit drei Antiemetika kann man von einer Gesamt-NNT von etwa 3–4 ausgehen.

Die Frage, wie viele Antiemetika ein Cocktail enthalten soll, bleibt offen. Dies hängt vor allem von der institutionellen Politik, von der Vorliebe des einzelnen Anästhesisten und von ökonomischen Überlegungen ab. Kein Algorithmus hat sich als durchschlagend erwiesen [28]. Betrachtet man den ökonomischen Aspekt,

würde man für die Prävention eine Kombination der beiden billigeren Antiemetika Droperidol und Dexamethason wählen und, für den Fall, dass der Patient trotz Prävention erbrechen sollte, den teureren Serotoninantagonisten für die Therapie reservieren („rescue“).

Antiemetika zweiter Wahl

Zahlreiche andere Antiemetika wurden in klinischen Studien und Metaanalysen getestet. Einige sind viel versprechend, aber (noch) ungenügend dokumentiert; andere haben eine zwar gut dokumentierte aber nur schwache antiemetische Wirkung. Die Rolle dieser Antiemetika zweiter Wahl als Teil der multimodalen Prävention bleibt unklar. Dazu gehören z. B. Neurokinin-2- (NK₂-)Antagonisten, Haloperidol [7], Metoclopramid [23], Scopolamin [30], und Dimenhydrinat [29].

Metoclopramid gehört zu den populärsten Antiemetika. Metoclopramid ist theoretisch ein ideales Antiemetikum, da sich in einem Molekül antidopaminerge und antiserotoninerge Effekte verbinden. In herkömmlichen Dosen verabreicht (10–20 mg IV) ist Metoclopramid jedoch nur ungenügend antiemetisch [23]. In einer großen randomisierten Studie zeigte sich, dass Prävention mit 50 mg Metoclopramid und 8 mg Dexamethason effizienter war als 8 mg Dexamethason allein; verglichen mit Placebo war die NNT, um PONV innerhalb der ersten 24 h zu verhindern, etwa 12 [46]. Die klinische Relevanz dieses Resultats bleibt fraglich. Dazu kommt ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen mit dieser ausgesprochen hohen Metoclopramidosis.

Prävention oder Therapie?

Welcher Patient soll nun von einer multimodalen Präventionsstrategie profitieren, und bei wem soll einfach zugewartet und sollen, falls nötig, PONV-Symptome therapiert werden? Arzneimittelkosten und -nebenwirkungen müssen in diese Abwägung miteinbezogen werden. Vor über 45 Jahren wurde schon festgestellt, dass nicht alle Patienten postoperativ erbrechen und dass diejenigen, die erbrechen, dies nur ein- oder zweimal tun [1]. Dies kann durchaus ein Argument zu-

gunsten des Zuwartens („wait and see“) sein. Zwei theoretische Überlegungen können mithelfen, die Entscheidung „Prävention oder Therapie“ zu fällen:

- Wenn 20% der chirurgischen Patienten PONV-Symptome entwickeln (s. Abschn. „Einleitung“) und wir davon ausgehen, dass bei schätzungsweise einem Viertel dieser Patienten die Symptome andauern sollten, dann beträgt die Zielgruppe für die konsequente PONV-Prävention 5% der gesamten chirurgischen Population. Sollten 40% erbrechen oder über Übelkeit klagen, und bei jedem zweiten dauern die Symptome an, dann wächst die Zielgruppe auf 20%.
- Wenn die Wahrscheinlichkeit, mithilfe eines Scores den richtigen Patienten präventiv zu behandeln, nur bei etwa 65% liegt (s. Abschn. „Identifikation von Hochrisikopatienten“), und die Wahrscheinlichkeit, dass ein Risikopatient dank eines antiemetischen Cocktails PONV-frei bleibt, bei etwa 30% liegt (NNT 3–4), dann beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient dank eines effizienten Algorithmus korrekt identifiziert und erfolgreich präventiv behandelt wird, gerade einmal 20%.

Es gehört natürlich zur Verkaufsstrategie der pharmazeutischen Industrie, die Anästhesisten davon zu überzeugen, dass sich eine universelle und globale Prävention trotzdem lohnt.

Über die Therapie von PONV-Symptomen ist wenig bekannt. Am besten sind die Serotoninantagonisten dokumentiert [25]. Interessanterweise sind diese bei deutlich geringeren Dosen effizient, als für die Prävention benötigt werden. Zum Beispiel beträgt die empfohlene Präventionsdosis für Ondansetron 4 mg, während für die Therapie 1 mg genügt. Gründe für diese Dosisunterschiede, die auch für Granisetron, Tropisetron und Dolasetron gelten, sind unbekannt [25]. Diese relativ geringere Therapiedosis kann jedoch, zumindest für die Serotoninantagonisten, als weiterer Vorteil der Therapie gegenüber der Prävention gewertet werden. Für andere Antiemetika existieren nur vereinzelte Therapiedaten. Ähnlich wie bei der Prävention dürfen wir an-

nehmen, dass die Kombination von Antiemetika effizienter ist als die Monotherapie. Optimale Dosen und Kombinationen sind jedoch unbekannt. Zudem wissen wir nicht, wie ein Patient mit PONV-Symptomen behandelt werden soll, der schon eine komplette multimodale Prävention erhalten hat. Vermutlich wäre es dann sinnvoll, Antiemetika zweiter Wahl einzusetzen. Wenn Ondansetron zur Prävention verabreicht wurde, wird eine weitere (therapeutische) Dosis innerhalb von 6 h nach der ersten Dosis keinen zusätzlichen Nutzen mit sich bringen [27].

Opiatbedingte Übelkeit und Erbrechen

Opiatbedingte Übelkeit und Erbrechen sind, genau genommen, nicht postoperative Übelkeit und Erbrechen. Viele chirurgische Patienten erhalten Opiate, z. B. Morphium oder ein anderes starkes Opiat in einer „Patient-controlled-analgesia“- (PCA-)Pumpe nach einem großen abdominalen, thorakalen oder orthopädischen Eingriff. Diese Patienten sind durch die Opiatexposition einem erhöhten Risiko von Übelkeit ausgesetzt. Es wird immer wieder suggeriert, der konsequente Einsatz von Nichtopiaten könne zu einer Opiateinsparung („opioid sparing“) und damit zu einer Verminderung der opiatbedingten Nebenwirkungen führen. Die entsprechende Beweislage ist jedoch äußerst schwach. So wissen wir immer noch nicht, wie stark der Opiatkonsum vermindert werden muss, um das Risiko von Übelkeit und Erbrechen, Sedation, Pruritus, Harnverhalten, Atemdepression usw. zu senken. Nichtopiatadjuvantien wie z. B. Paracetamol oder nichtsteroidale Antirheumatika mögen den postoperativen Opiatkonsum bis zu einem gewissen Grad verringern; dies hat jedoch keinen oder nur einen unbedeutenden Effekt auf opiatbedingte Nebenwirkungen. Es ist deshalb sinnvoller, dem Opiat in der PCA-Pumpe eine geringe Dosis eines Antiemetikums, z. B. 2–3 mg Droperidol/100 mg Morphium, beizugeben [11]. Nicht alle Antiemetika eignen sich zur Prävention opiatbedingter Übelkeit und Erbrechen. Dexamethason flockt in der Morphiumlösung aus. Auch sind potenzielle pharmakologische Interaktionen zwischen

Analgetika und Antiemetika zu beachten, z. B. zwischen Tramal und Ondansetron. Tramal fördert die Serotoninfreisetzung, und Ondansetron ist ein Serotoninantagonist. Als Konsequenz hemmt Tramal die antiemetische Wirkung von Ondansetron, und Ondansetron hemmt die analgetische Wirkung von Tramal [5].

Fazit für die Praxis

Wir kennen viele antiemetische Interventionen. Wir wissen, ob sie wirken, und wie gut sie wirken. Nebenwirkungsprofile sind weitgehend bekannt. Dieses neue Wissen hilft dem Anästhesisten, seine Patienten effizient präventiv und therapeutisch zu behandeln. Es hilft jedoch auch, besser zu definieren, welche Forschung angestrebt werden muss. Tatsächlich sind für die meisten Antiemetika weitere klinische Studien überflüssig geworden. Alte Antiemetika, die während Jahrzehnten benutzt wurden, untergingen endlich kritischer und systematischer Begutachtung [7, 29, 30]. Neue Moleküle, die noch einen weiteren PONV-Rezeptor im zentralen Nervensystem blockieren sollen, werden momentan in klinischen Studien getestet [17]. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass ein einziges Molekül je PONV komplett verhindern wird. Klinische Studien werden vielmehr zeigen müssen, wie sich diese neuen Antiemetika in einen multimodalen PONV-Therapieplan einbetten lassen. Mehr pädiatrische Daten werden benötigt. Zu oft vertrauen Kliniker noch auf Daten von Erwachsenenstudien und extrapolieren dann zu den kleinen Patienten. Idealerweise sollten Therapiepläne für Kinder auf pädiatrischen Daten aufbauen. Systematische Übersichtsarbeiten, die sich ausschließlich auf Daten von Kindern beschränken, können oft keine befriedigenden Schlussfolgerungen ziehen, da die entsprechenden Daten beim Kind schlicht fehlen [6]. Genetische Erkenntnisse werden vielleicht mithelfen, PONV-Algorithmen zu perfektionieren. In der Zukunft wird es eventuell möglich, nur denjenigen Patienten ein Antiemetikum zu verabreichen, die wirklich darauf ansprechen werden [8].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. et phil. M.R. Tramèr
Service d'Anesthésiologie, Département APSI,
Hôpitaux Universitaires de Genève
1211 Genève 14
Schweiz
martin.tramer@hcuge.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Adriani J, Summers FW, Antony SO (1961) Is the prophylactic use of antiemetics in surgical patients justified? *JAMA* 175: 666–671
- 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
- Apfel CC, Greim CA, Haubitz I et al. (1998) A risk score to predict the probability of postoperative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 495–501
- 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
- Arcioni R, della Rocca M, Romano S et al. (2002) Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 94: 1553–1557
- Bolton CM, Myles PS, Nolan T, Sterne JA (2006) Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 97: 593–604; Epub 2006 Sep 26
- Büttner M, Walder B, Elm E von, Tramèr MR (2004) Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 101: 1454–1463
- Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA et al. (2005) The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do CYP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? *Anesthesiology* 102: 543–549
- 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
- Clergue F, Auroy Y, Pequignot F et al. (1999) French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 91: 1509–1520
- Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramèr MR (2003) The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: a randomized, controlled, multicenter dose-finding study. *Anesth Analg* 97: 816–821
- 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
- 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
- Elia N, Lisakowski C, Tramèr MR (2005) Acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs or selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors used in conjunction with morphine PCA: do they benefit patients? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 103: 1296–1304
- Gan T, Sloan F, Dear G et al. (2001) How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 92: 393–400
- Gan TJ, Meyer T, Apfel C et al. (2003) Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 97: 62–71
- Gardner C, Perren M (1998) Inhibition of anaesthetic-induced emesis by a NK1 or 5-HT3 receptor antagonist in the house musk shrew, *Suncus murinus*. *Neuropharmacology* 37: 1643–1644
- Glassman AH, Bigger JT Jr (2001) Antipsychotic drugs: prolonged QTC interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 158: 1774–1782
- Habib AS, El-Moalem HE, Gan TJ (2004) The efficacy of the 5-HT3 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: 311–319
- 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
- Habib AS, White WD, Eubanks S et al. (2004) A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 99: 77–81
- 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
- Henzi I, Walder B, Tramèr MR (1999) Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting – a quantitative systematic review of randomised placebo-controlled studies. *Br J Anaesth* 83: 761–771
- 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
- Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramèr MR (2001) Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 1: 2
- Koivuranta M, Läärrä E, Snåre L, Alahuhta S (1997) A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 52: 443–449
- 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
- Kranke P, Eberhart LH, Gan TJ et al. (2008) Algorithms for the management of postoperative nausea and vomiting: an efficacy and efficiency simulation. *Eur J Anaesthesiol* (in press)
- Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH (2002) Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 238–244
- 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

31. Lischke V, Behne M, Doelken P et al. (1994) Droperidol causes a dose-dependent prolongation of the QT interval. *Anesth Analg* 79: 983–986
32. 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
33. Reddy S, Butt MW, Samra GS (2008) Potentially fatal complication of post-operative vomiting – Boerhaave's syndrome. *Eur J Anaesthesiol* (in press)
34. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN et al. (2000) QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355: 1048–1052
35. Stadler M, Bardiau F, Seidel L et al. (2003) Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 98: 46–52
36. Sweeney BP (2002) Why does smoking protect against PONV? *Br J Anaesth* 89: 810–813
37. 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
38. Tramèr MR (2001) A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 4–13
39. Tramèr MR (2001) A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting. Evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 14–19
40. Tramèr MR (2004) Rational control of PONV – the rule of three. *Can J Anaesth* 51: 283–285
41. Tramèr MR, Reynolds DJM, 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
42. Tramèr MR, Walder B (2005) Number needed to treat (or harm). *World J Surg* 29: 576–581
43. Bosch JE van den, Bonsel GJ, Moons KG, Kalkman CJ (2006) Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain, nausea, and vomiting. *Anesthesiology* 104: 1033–1039
44. Bosch JE van den, Kalkman CJ, Vergouwe Y et al. (2005) Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 60: 323–331
45. Wijk MG van, Smalhout B (1990) A postoperative analysis of the patient's view of anaesthesia in a Netherlands' teaching hospital. *Anaesthesia* 45: 679–682
46. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D et al. (2006) Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 333: 324; Epub 2006 Jul 21
47. 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

IKOP-Innovationspreis für angewandte Infektionsprävention verliehen

Eine Netzwerklösung gegen MRSA

„Effiziente Infektionsprävention und Kostenreduktion im Krankenhaus durch die Computer-basierte MRSA-Surveillance METHIOS“: Mit dieser Arbeit überzeugte cand. med. Christian Krickhahn vom Universitätsklinikum des Saarlandes den Expertenkreis „IKOP – Infektionskontrolle im OP“ und gewann den IKOP Innovationspreis für angewandte Infektionsprävention 2007. Prof. Dr. med. Bernd Salzberger vom Klinikum der Universität Regensburg überreichte Krickhahn stellvertretend für den Expertenkreis den mit 5.000 Euro dotierten Preis.

Der Preisträger entwickelte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Homburg eine netzwerk-basierte Software zur MRSA-Surveillance. „Die Effizienz infektionspräventiver Maßnahmen gegen dieses Bakterium setzt klare Strukturen in der Präanalytik auf der Station, eine schnelle und valide Analytik im mikrobiologischen Labor, eine zeitnahe Ergebnisübermittlung und die Umsetzung prophylaktischer und therapeutischer Verfahren der allgemeinen und individuellen Infektionskontrolle voraus.“ An dieser Stelle setzt die Software an und gewährt einen schnellen bidirektionalen Informationsfluss zwischen den behandelnden Ärzten, dem Pflegepersonal und dem mikrobiologischen Labor.

Die Software erstellt aus den medizinischen Patientendaten individuelle und an die jeweilige Situation angepasste Vorgaben zu MRSA-Nachweis (Verfahren, Ergebnisse, Vorbefunde), MRSA-Therapie (z.B. systemische/lokale Antibiotika, Antiseptika), Krankenhaushygiene (z.B. Isolierung, Umgebungsprophylaxe, Desinfektion) und Pflege des MRSA-Patienten (z.B. Umfang, DRG-Umgebungsprophylaxe, Desinfektion). Zudem besitzt die Software Auswertungs- und Alarmmodule, die auf den betreffenden Stationen und in der Abteilung für Krankenhaushygiene das Auftreten importierter und nosokomialer MRSA-Patienten, Clusterbildungen und daraus resultierend durchzuführende Maßnahmen anzeigen und überwachen. Eine konsequente Umsetzung der

Sanierungs-, Isolierungs- und Pflegemaßnahmen ist das Ergebnis dieser Software, so dass die Patienten von ihr deutlich profitieren. Eine signifikante Reduktion der nosokomialen MRSA-Transmission und ein ökonomisch relevantes Einsparpotential sind weitere Resultate des Netzwerk-Einsatzes.

Der Einsatz der Computer-basierten MRSA-Surveillance führt zu einer:

- Senkung der MRSA-Prävalenz
- Reduktion der MRSA-Ausbrüche bzw. -Clusterbildungen
- Verbesserung des Outcomes der Patienten
- Optimierung der infektiologisch-tätigen Krankenhaushygiene, durch gezielte Surveillance in Problemsituationen nosokomialer Infektionen
- Kostenreduktion bei der Untersuchung, Isolierung, Therapie, Pflege und Kontrolle von MRSA-Patienten
- Generierung eines Standortvorteils im Vergleich zu anderen Krankenhäusern
- Entwicklung eines klinikübergreifenden MRSA-Netzwerkes, zur schnellen Übermittlung von Befunden und Therapieoptionen an die und von den angebundenen Kliniken

Mehr Informationen zu IKOP finden Sie auch im Internet unter www.ikop.org.